



วารสาร ไทยไทยชัยนิพนธ์

ปีที่ 2 ฉบับเดือนกรกฎาคม 2548 (หน้า 143-154)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



Infliximab : สารยับยั้ง TNF- α สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์ (Infliximab : a TNF- α inhibitor for therapy of rheumatoid arthritis)

ภก.อ.ดร.สรวง รุ่งประกายพรรณ

ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0507-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อเข้าใจบทบาทของ TNF- α ในพยาธิวิทยาของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และแนวทางการรักษาโรคโดยการยับยั้ง TNF- α
2. เพื่อเข้าใจโครงสร้างระดับโมเลกุลและกลไกการทำงานของยา Infliximab
3. เพื่อตระหนักถึงผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา Infliximab

บทคัดย่อ

จากการศึกษาวิจัยพบว่า Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นบริเวณข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เมื่อยับยั้งการทำงานของ TNF- α ในสัตว์ทดลองที่ถูกกระตุ้นให้เป็นโรคข้ออักเสบ พบว่าอาการข้ออักเสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จึงเกิดแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยชีววัตถุที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ TNF- α ขึ้น Infliximab (Remicade®) เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ TNF- α ได้ผ่านการทดสอบทางคลินิก และได้รับการรับรองจากสำนักงานอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยสามารถลดการอักเสบ และลดการเสื่อมของข้อ ซึ่งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น โดยทั่วไปแพทย์จะให้ Infliximab ร่วมกับ methotrexate แม้ว่า Infliximab จะให้ผลการรักษาที่ดีและไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในช่วงที่ทำการทดสอบทางคลินิก แต่จากรายงานการติดตามการใช้ยาหลังวางตลาดกลับพบอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เช่น การติดเชื้อ ความผิดปกติของระบบประสาทและหัวใจ และโรคภูมิคุ้มกันตนเองเพิ่มขึ้น ดังนั้นในการใช้ Infliximab จึงจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, โมโนโคลนัล แอนติบอดี, Tumor necrosis factor-alpha, ซัยโตไคน์, Infliximab

1. บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis, RA) เป็นโรคเรื้อรังที่มีลักษณะการอักเสบลุกลามบริเวณข้อต่อ ซึ่งก่อให้เกิดความเสียหายต่อกระดูกและกระดูกอ่อน ทำให้ข้อต่อไม่สามารถทำหน้าที่ได้สมบูรณ์ จนถึงทุกพลาภาพ สาเหตุของโรคที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการสูญเสียสมดุลในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เกิดแอนติบอดีต่อสารต่างๆ ภายในร่างกายของผู้ป่วยเอง โรค RA มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 0.5 -1.0 ของประชากรโลก ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.12 ของประชากรทั่วไป^{1,2} ขณะนี้ยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาด ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการรักษาจึงมุ่งลดอาการอักเสบ ลดความเสียหาย และรักษาหน้าที่ของข้อต่อต่างๆ ให้ทำงานได้เป็นปกติโดยไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ การรักษาจะได้ผลดีที่สุดเมื่อสามารถวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่เริ่มเป็น เพราะจะทำให้การดำเนินโรคช้าลง และลดความเสียหายของข้อได้ ซึ่งวิธีการรักษาในขณะนี้นั้นใช้หลายวิธีร่วมกัน ทั้งการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน และเวชศาสตร์ฟื้นฟู หรืออาจจะมีการผ่าตัดร่วมด้วย³

ยาสำหรับการรักษา RA ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมีสองกลุ่มหลักๆ ได้แก่ ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) เช่น Aspirin Ibuprofen และยาด้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (Disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) เช่น Methotrexate Hydroxychloroquine และเกลือทองคำ (Gold salt) ยากลุ่ม NSAIDs สามารถลดอาการปวด บวม โดยยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandin) แต่ไม่สามารถป้องกันหรือลดการเสื่อมของข้อได้ ส่วน DMARDs มีฤทธิ์หลากหลาย ทั้งช่วยลดอาการอักเสบ ลดการแบ่งตัวของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในบริเวณข้อต่อ เช่น ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) และลดการทำลายเนื้อเยื่อบริเวณข้อต่อได้ดี โดยทั่วไปผู้ป่วยมักได้รับยาทั้งสองกลุ่มเพื่อผลการรักษาที่ดี นอกจากยาทั้งสองกลุ่มแล้ว แพทย์อาจใช้ยา Corticosteroid ในขนาดต่ำๆ เพื่อลดการอักเสบและบวม แม้ว่าการใช้ NSAIDs ร่วมกับ DMARDs จะให้ผลการรักษาที่ดีในระยะแรก แต่การตอบสนองในระยะยาวกลับไม่ดีนัก อีกทั้งยาที่ใช้มีความเป็นพิษ (toxicity) และผลข้างเคียงสูง ซึ่งความเป็นพิษและผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดจะแตกต่างกันไป เช่น Hydroxychloroquine มีความเป็นพิษต่อระบบประสาทตา เกลือทองคำอาจก่อให้เกิดอาการเยื่อช่องปากอักเสบ ผื่นผิวหนังลอกทั่วตัว (exfoliative dermatitis) และไตอักเสบ ส่วน Methotrexate อาจก่อให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดลดลงต่ำกว่าปกติ³

ในช่วงปลายทศวรรษ 90 ได้มีการนำยาใหม่ที่มีลักษณะเป็นชีววัตถุ (biologics) และจัดเป็นยาในกลุ่ม DMARDs เข้าสู่การทดสอบทางคลินิกสำหรับการรักษา RA ชีววัตถุกลุ่มนี้มีฤทธิ์ต้านการทำงานของ Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α antagonists) ในปัจจุบันมียาในกลุ่มนี้ 3 ชนิดที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา RA ในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ Infliximab Etanercept และ Adalimumab

2. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)

2.1 TNF- α กับอาการอักเสบ

TNF- α ถูกผลิตโดยเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันหลายชนิด โมโนไซต์ (monocyte) และแมคโครฟาจ (macrophage) ที่ถูกกระตุ้นโดยสิ่งแปลกปลอมหรือระบบภูมิคุ้มกัน ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ทั้งชนิดบี และที รวมทั้งไฟโบรบลาสต์ TNF- α จัดเป็นสารซัยโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokine) มีฤทธิ์กระตุ้นการผลิตซัยโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบชนิดอื่นๆ และสารตัวกลางสำหรับกระบวนการอักเสบ (inflammatory mediator) หลายชนิด เช่น interleukin 1(IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) และ granulocyte monocyte colony stimulating factor (GM-CSF) นอกจากนั้น TNF- α ยังกระตุ้นให้ไฟโบรบลาสต์สร้างโมเลกุลสำหรับยึดติด (adhesion molecule) ออกมาที่ผิว ซึ่งตัวโมเลกุลยึดติดเหล่านี้จะจับกับลิแกนด์ (ligand) บนผิวของลิมโฟไซต์ ทำให้มีลิมโฟไซต์เคลื่อนที่เข้าสู่บริเวณที่มีการอักเสบ เช่น ข้อต่อที่มีการอักเสบของผู้ป่วย RA มากขึ้น⁴

2.2 บทบาทของ TNF- α ในการก่อให้เกิดการทำลายกระดูกและกระดูกอ่อนใน RA

จากการศึกษาทางพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) พบว่า การผลิต TNF- α ที่มากเกินไป มีความสัมพันธ์กับอัตราเร็วในการเสื่อมของข้อ โดย TNF- α มีฤทธิ์กระตุ้นให้ไฟโบรบลาสต์ บริเวณข้อต่อการเกิดการแบ่งตัว และเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่ก่อให้เกิดความเสียหาย (destructive phenotype) นอกจากนี้ TNF- α ยังกระตุ้นให้ออสติโอคลาสต์ (osteoclast) ย่อยเนื้อกระดูก (resorption) และกระตุ้นให้ไฟโบรบลาสต์ และคอนโดโรไซต์ (chondrocyte) หลั่ง matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ย่อยสลายแมทริกซ์ของกระดูก และกระดูกอ่อนชนิดต่างๆ ออกมา ในขณะเดียวกัน TNF- α ยังมีฤทธิ์ในการลดจำนวนออสติโอเบลาสต์ (osteoblast) ซึ่งเป็นเซลล์ที่สร้างเนื้อกระดูก โดยยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นออสติโอเบลาสต์ และเร่งการตายโดยอัติโนมติ (apoptosis) ของออสติโอเบลาสต์⁴

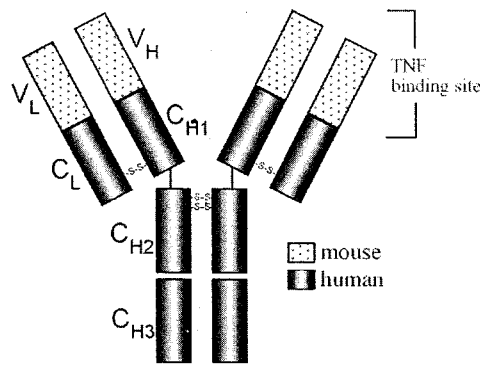
2.3 การรักษา RA ด้วยสารยับยั้งการทำงานของ TNF- α

จากการศึกษาทดลองพบว่า TNF- α เป็นสารที่อยู่ลำดับต้นของ cytokine cascade ในขบวนการอักเสบ โดย TNF- α เป็นตัวไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างซัยโตไคน์ และสารตัวกลางสำหรับกระบวนการอักเสบอื่นๆตามมาเป็นลำดับขึ้น การยับยั้งการทำงานของ TNF- α ส่งผลให้การผลิตสารตัวกลางสำหรับกระบวนการอักเสบต่างๆ เช่น IL-1⁵, GM-CSF⁶, IL-6 และ IL-8⁷ ลดลง จากการค้นพบดังกล่าวทำให้เกิดการพัฒนาแนวทางการรักษา RA ด้วยการยับยั้ง TNF- α เมื่อมีการศึกษาเพื่อทดสอบสมมติฐานนี้ในหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นให้มีอาการข้ออักเสบ โดยการฉีดสารคอลลาเจนเพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (collagen-induced arthritis) และหนูทรานส์เจนิก (transgenic mice) ที่มีการแสดงออกของ TNF- α ของมนุษย์ พบว่าการใช้แอนติบอดีต่อ TNF- α มีผลในการป้องกันและรักษาอาการข้ออักเสบที่ดี^{8,9} สารยับยั้ง TNF- α ที่ผ่านการทดสอบทางคลินิกและได้รับอนุญาตให้ใช้ในการรักษา RA ในขณะนี้ ได้แก่ Infliximab Etanercept และ Adalimumab

3. Infliximab (Remicade®)

3.1 ข้อมูลทั่วไป

Infliximab เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีโมเลกุลผสม (chimeric monoclonal antibody) ระหว่างแอนติบอดีของหนูและคน โดยมีส่วน variable (V_H และ V_L) ซึ่งเป็นส่วนที่จับกับ TNF- α จากหนู และส่วนที่เหลือซึ่งเป็น constant region จาก IgG1 ที่มี light chain เป็นชนิด kappa จากคน (รูปที่ 1) Infliximab ผลิตจากเซลล์เพาะเลี้ยง (recombinant cell culture) โดยบริษัท Centocor Inc. เริ่มแรกเป็นที่รู้จักกันในชื่อ cA2 มีฤทธิ์สูงในการสะเทิน (neutralizing) TNF- α โดยออกฤทธิ์ยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive inhibitor) กับตัวรับ (receptor) ในการจับกับ TNF- α อย่างไรก็ตาม Infliximab จะไม่จับกับ TNF- β ซึ่งมีตัวรับตัวเดียวกันกับ TNF- α ^{10,11} Infliximab มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษา RA, Crohn's disease และ Ankylosing spondylitis ให้โดยวิธีหยดเข้าหลอดเลือดดำ (IV infusion) ขนาดยาที่แนะนำโดยผู้ผลิตสำหรับการรักษา RA คือ 3 มก./กก.ในครั้งแรก จากนั้นให้ซ้ำในขนาดเดียวกันในสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 6 นับจากครั้งแรก หลังจากนั้นให้ซ้ำทุก 8 สัปดาห์ ทั้งนี้ควรใช้ร่วมกับ DMARDs ซึ่งตัวที่ได้รับความนิยม ได้แก่ methotrexate สำหรับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองไม่สมบูรณ์ต่อแผนการรักษาดังกล่าว สามารถปรับเพิ่มขนาด Infliximab ได้ถึง 10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์



รูปที่ 1 Infliximab เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีผสมระหว่างแอนติบอดีจากหนูและคน (human-mouse chimeric monoclonal antibody) โดยมีส่วน variable (V_H และ V_L) มาจากหนู

3.2 ผลการทดสอบทางคลินิกของ Infliximab ในการรักษา RA

Infliximab เริ่มเข้าสู่การทดสอบทางคลินิก (clinical trial) สำหรับการรักษา RA ในปี 1992 การทดสอบครั้งแรกเป็นชนิดเปิด ในระยะหนึ่งและสอง (phase I/II, non-placebo controlled) ในผู้ป่วย RA ระยะกำเริบ ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs 4 ชนิดโดยเฉลี่ย ผลการทดสอบปรากฏว่า อาการปวด บวม และข้อแข็งตอนเช้าลดลงภายใน 1-2 สัปดาห์ ระดับของ C-reactive protein (CRP) ซึ่งเป็นสารบ่งชี้การอักเสบ (inflammatory marker) ในซีรัมลดลง อย่างไรก็ตาม การตอบสนองนี้จะคงอยู่ในระยะ 8-22 สัปดาห์ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการให้ Infliximab ซ้ำ¹² ซึ่งผลการรักษา RA ของ Infliximab ได้รับการยืนยันในการทดสอบแบบ double-blind, randomized placebo-controlled trial ในผู้ป่วย RA 73 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab ร้อยละ 79 มีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (placebo) ร้อยละ 8 มีอาการดีขึ้น¹³

ในผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab พบว่ามีการแทรกซึม (infiltration) ของ T cell เข้าสู่บริเวณข้อต่อลดลง และมีการแสดงออกของ vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) และ E-selectin ที่ผิวของเซลล์เยื่อบุผิว (endothelial cell) ภายในบริเวณข้อต่อลดลง¹⁴ นอกจากนี้ ยังพบว่าระดับของ IL-6 CRP MMP-1 MMP-3 และ vascular endothelial growth factor (VEGF) ในซีรัมยังลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ Infliximab^{4, 15} การที่ระดับของไซโตไคน์ที่ก่อการอักเสบลดลงอย่างรวดเร็วนี้ อาจจะเป็นเหตุผลที่ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab รู้สึกดีขึ้น

ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 มีผู้ป่วย RA ในระยะกำเริบ 428 คน จากทั้งสหรัฐอเมริกา แคนาดา และยุโรป เข้าร่วมในการศึกษา ซึ่งผู้ป่วยเหล่านั้นได้รับยา methotrexate อย่างต่อเนื่องมาก่อนเข้าสู่โครงการไม่น้อยกว่า 3 เดือน ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็นกลุ่มย่อย 5 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาหลอก กลุ่มที่ 2 ได้รับ Infliximab 3 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ 3 ได้รับ Infliximab 3 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ 4 ได้รับ Infliximab 10 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ 5 ได้รับ Infliximab 10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับ methotrexate ร่วมด้วยในขนาดเดิมที่ได้รับก่อนเข้าสู่การทดสอบ การประเมินผลการรักษาใช้เกณฑ์ของ American College of Rheumatology (ACR) โดยคิดเป็นร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นเข้ามาตรฐาน ACR 20 (รูปที่ 2) จากการศึกษาพบว่า ในสัปดาห์ที่ 54 ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 3 4 และ 5 มีอาการดีขึ้นเข้ามาตรฐาน ACR 20 คิดเป็นร้อยละ 42 48 59 และ 59 ตามลำดับ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ methotrexate (กลุ่มที่ 1) มีอาการดีขึ้นเข้ามาตรฐาน ACR 20 เพียงร้อยละ 17 เมื่อตรวจสอบค่า Modified Sharp Score ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกความเสียหายของข้อต่อที่เพิ่มขึ้นจากวันที่เริ่มการทดสอบ โดยวัดจากข้อต่อในข้อมือจำนวน 44 ข้อ และข้อต่อในเท้าจำนวน 40 ข้อ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Infliximab มีอัตราการเสียหายของข้อน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ^{16, 17} ซึ่งผลการทดสอบนี้ยืนยันว่า Infliximab สามารถชะลอการเสื่อมของข้อในผู้ป่วย RA ได้

เกณฑ์การตอบสนองตามมาตรฐาน ACR 20

จำนวนข้อที่บวม ลดลงร้อยละ 20

และ

จำนวนข้อที่กดเจ็บ ลดลงร้อยละ 20

และ

มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นร้อยละ 20 ของตัววัดต่อไปนี้อย่างน้อย 3 ตัว :

การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยแพทย์

หรือ

การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย

หรือ

ความสามารถในการทำกิจกรรม

หรือ

อาการเจ็บปวด

หรือ

ระดับ C-Reactive Protein หรือค่า Erythrocyte Sedimentation Rate

รูปที่ 2 เกณฑ์การวัดผลการตอบสนองต่อการรักษา RA ตามมาตรฐาน ACR 20 ของ American Collage of Rheumatology

3.3 ความปลอดภัยในการใช้ Infliximab

เนื่องจากการยับยั้งฤทธิ์ของ TNF- α โดย Infliximab ไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะที่บริเวณข้อต่อ แต่เกิดขึ้นทั่วร่างกาย ดังนั้นการใช้ Infliximab อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงขึ้นได้ โดยเฉพาะการติดเชื้อรุนแรง หรือเชื้อฉวยโอกาส แม้ว่าในช่วงที่ทำการทดสอบทางคลินิก ผู้ป่วยจะทนต่อยาได้ดี ไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือผลข้างเคียงที่รุนแรง¹⁶⁻¹⁸ แต่การติดตามผลหลังการวางจำหน่าย (post-marketing surveillance) อย่างต่อเนื่องเป็นสิ่งจำเป็น

3.3.1 รายงานการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab

แม้ว่าในทางทฤษฎี การยับยั้งการทำงานของ TNF- α จะเพิ่มโอกาสในการติดเชื้อเพราะ TNF- α มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อการรุกรานของเชื้อแบคทีเรียและไวรัส โดยเป็นสารสื่อที่ทำให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น นิวโทรฟิล (neutrophils) อีโอซิโนฟิล (eosinophiles) และแมคโครฟาจมายังบริเวณที่เกิดการติดเชื้อ แต่จากผลการทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 3 กลับไม่พบการเพิ่มอัตราการติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยพบการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Infliximab และ methotrexate คิดเป็นร้อยละ 50 ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับ methotrexate อย่างเดียว พบการติดเชื้อร้อยละ 40 อัตราการติดเชื้อจะมากที่สุดถึงร้อยละ 73 เมื่อผู้ป่วยได้รับ Infliximab ในขนาดสูง 10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ โดยลักษณะอาการติดเชื้อที่พบบ่อยเป็นการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนต้น (upper respiratory tract) และทางเดินปัสสาวะส่วนปลาย (lower urinary tract)¹⁶

เมื่อมีการนำ Infliximab มาใช้รักษาผู้ป่วย มีรายงานการก่อให้เกิดการติดเชื้อวัณโรคจำนวนมาก ในปี 2001 มีรายงานการติดเชื้อถึง 70 ราย โดยส่วนใหญ่เป็นการกระตุ้นให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคซึ่งอยู่ในระยะสงบ หรือระยะแฝง แสดงอาการของวัณโรคออกมา แต่ก็มีบางรายงานที่พบการติดเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการติดเชื้อวัณโรค

ต่ำกว่า 5 มก./กก. กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก²³ ทั้งนี้ขนาดยาดังกล่าวสูงกว่าระดับยาปกติ (3 มก./กก.) ที่ระบุให้ใช้ในผู้ป่วย RA ทั่วไป จากการติดตามผลการใช้สารยับยั้ง TNF- α ด้วยระบบ Medwatch ของสำนักงานอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา มีรายงานการเกิด CHF ในผู้ป่วย RA ที่ไม่มีประวัติเป็น CHF 29 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab จำนวน 19 ราย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านั้นส่วนใหญ่มีอายุเกิน 50 ปี ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CHF และโดยปกติผู้ป่วย RA จะมีอัตราการตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนปกติอยู่แล้ว²⁰ จึงยังไม่สามารถสรุปแน่ชัดได้ว่าสารยับยั้ง TNF- α เป็นสาเหตุ แต่ควรเฝ้าระวังขณะใช้ยาโดยเฉพาะเมื่อให้ยาในขนาดสูง

4. บทสรุป

Infliximab เป็นความก้าวหน้าทางการแพทย์และเภสัชภัณฑ์สำหรับการรักษา RA จากผลการทดสอบทางคลินิกและการนำมาใช้ในผู้ป่วย RA พบว่า การยับยั้ง TNF- α ด้วย Infliximab ให้ผลดีอย่างมีนัยสำคัญในการรักษา RA โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับ methotrexate สามารถลดการอักเสบและการเสื่อมของข้อ ตลอดจนช่วยปรับปรุงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น ซึ่งสามารถใช้เป็นทางเลือกสำหรับการรักษาผู้ป่วย RA ที่ไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม DMARDs หรือเสี่ยงต่อความเป็นพิษของ DMARDs หลังจากมีการใช้ Infliximab มาเป็นระยะเวลาประมาณ 5 ปี มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งการติดเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อวัณโรค และการเกิดความผิดปกติเกี่ยวกับระบบประสาทหัวใจและหลอดเลือด ตลอดจนโรคภูมิคุ้มกันตนเอง นอกจาก Infliximab แล้วยังมีสารชีวภาพที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ TNF- α อีกสองชนิดที่ได้รับการรับรองโดยสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้แก่ Etanercept (Enbrel[®]) ซึ่งมีโครงสร้างเป็นตัวรับ TNF- α สองตัวเชื่อมอยู่กับส่วน Fc ของอิมมูโนโกลอบูลินจากมนุษย์ และ Adalimumab (Humira[®]) ซึ่งเป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีจากมนุษย์ที่จำเพาะต่อ TNF- α จากรายงานการศึกษาพบว่าทั้ง Etanercept และ Adalimumab ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่างๆ เช่นเดียวกับ Infliximab²⁴ อย่างไรก็ตาม สารต้าน TNF- α จัดเป็นยาที่มีคุณประโยชน์อย่างสูงสำหรับการรักษา RA แต่ต้องมีการเฝ้าระวังและติดตามผลของยาอย่างใกล้ชิดขณะใช้ เพื่อการป้องกัน หรือแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นอย่างทันท่วงที

เอกสารอ้างอิง

1. สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์ สาเหตุและพยาธิกำเนิด ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เชียงใหม่ หจก.ธนบรรณการพิมพ์ 2544 : 1-12.
2. วรวิทย์ เล่าห์เรณู ลักษณะทางคลินิกและอาการแสดงนอกข้อ ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เชียงใหม่ หจก.ธนบรรณการพิมพ์ 2544 : 13-30.
3. วรวิทย์ เล่าห์เรณู การรักษาทั่วไป ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เชียงใหม่ หจก.ธนบรรณการพิมพ์ 2544 : 83-105.
4. Shanahan JC and Clair E Tumor necrosis factor- α blockade : A novel therapy for rheumatic disease. Clinical Immunology 2002 ; 103 : 231-42.
5. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, et al. Inhibitory effect of TNF- α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. Lancet 1989 ; ii : 244-7.
6. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, et al. Expression of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in rheumatoid arthritis: Regulation by tumor necrosis factor- α . European Journal of Immunology 1991 ; 21 : 2575-9.

7. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, et al. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures. Comparison of monoclonal anti TNF- α antibody with the interleukin-1 receptor antagonist. *European Cytokine Network* 1995 ; 6 : 225–30.
8. Williams RO, Ghayeb J, Feldmann M, et al. Successful therapy of collagen-induced arthritis with TNF receptor-IgG fusion protein and combination with anti-CD4. *Immunology* 1995 ; 84 : 433–9.
9. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor : a predictive genetic model of arthritis. *The EMBO Journal* 1991 ; 10 : 4025e31.
10. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Molecular Immunology* 1993 ; 30 : 1443-53.
11. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, et al. Chimeric anti-TNF α monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF α and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995 ; 7 : 251-9.
12. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to TNF- α . *Arthritis & Rheumatism* 1993 ; 36 : 1681–90.
13. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994 ; 344 : 1105e10.
14. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, et al. Decrease in the cellularity and expression of adhesion molecules by antitumor necrosis factor- α monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1996 ; 40 : 789–90.
15. Charles, PJ, Elliott MJ, Davis D, et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute phase proteins following anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis. *Journal of Immunology* 1999 ; 163 : 1521-8.
16. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932–9.
17. Lipsky PE, St Clair EW, Furst DE, et al. 54 week clinical and radiographic results from the ATTRACT trial : A phase III study of Infliximab in patients with RA despite methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 1999 ; 42 : S401.
18. Lipsky PE, van der Heijde D, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2000 ; 343 : 1594–602.
19. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a tumornecrosis factor α -neutralizing agent. *The New England Journal of Medicine* 2001 ; 345 : 1098–104.
20. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, et al. Anti-tumour necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004 ; 63 : 1538–43.
21. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis & Rheumatism* 2001 ; 44 : 2862–9.

22. Levine B, Kalman J, Mayer L. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. The New England Journal of Medicine 1990 ; 323 : 236-41.
23. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of Infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003 ; 107 : 3133-40.
24. Choy E Clinical trial outcome of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatic arthritis. Cytokine 2004 : 28, 158-61.

คำถาม

1. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
 1. เป็นโรคที่มีลักษณะการอักเสบเรื้อรังตามข้อ
 2. จัดเป็นโรคกลุ่ม autoimmune disease
 3. ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด
 4. สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยสารยับยั้ง TNF- α
 5. ผู้ป่วย RA จะมีอัตราเสี่ยงการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าปกติ
2. ยาในข้อใดไม่มีฤทธิ์ลดการแบ่งตัวของไฟโบร بلاสท์บริเวณข้ออักเสบรูมาตอยด์
 1. Celecoxib
 2. Methotrexate
 3. Infliximab
 4. Etanercept
 5. Hydroxychloroquine
3. ข้อใดเป็นฤทธิ์ของ TNF- α ที่ทำให้เกิดการอักเสบ
 1. กระตุ้นให้ไฟโบร بلاสท์สร้าง adhesion molecule ที่ผิว
 2. ยับยั้งการสร้าง interleukin 6
 3. ยับยั้งการทำงานของ osteoclast
 4. เพิ่มจำนวน osteoblast
 5. ลดการหลั่ง MMP จาก chondrocyte
4. คำกล่าวข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ Infliximab
 1. เป็นดีเอ็นเอสายผสม
 2. เป็นแอนติบอดีที่มีต้นกำเนิดจากมนุษย์
 3. เป็นแอนติบอดีโมเลกุลผสมของหนูและมนุษย์
 4. เป็นแอนติบอดีที่มีต้นกำเนิดจากกระต่าย
 5. เป็นแอนติบอดีที่มีต้นกำเนิดจากหนู
5. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ Infliximab
 1. จับและสะเทิน TNF- α
 2. จับกับ TNF- α receptor
 3. ยับยั้งการจับกันของ TNF- α กับ TNF- β
 4. ย่อยสลาย TNF- α
 5. ย่อยสลาย TNF- α receptor
6. ยาใดที่นิยมใช้ร่วมกับ Infliximab ในการรักษา RA
 1. Etanercept
 2. Adalimumab
 3. Methotrexate
 4. Corticosteroid
 5. Gold salt

7. ก่อนเริ่มรักษาผู้ป่วย RA ด้วย Infliximab ควรทำการทดสอบใด
 1. PPD skin test
 2. White blood cell count
 3. วัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ
 4. ตรวจระดับเอ็นไซม์จากตับ
 5. ปริมาณอูโรแอนติบอดี
8. ข้อใดคือวิธีบริหารยา Infliximab สำหรับการรักษา RA
 1. รับประทาน
 2. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
 3. ฉีดใต้ผิวหนัง
 4. หยดเข้าหลอดเลือดดำ
 5. ทาบริเวณข้อที่อักเสบ
9. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ TNF- α และ congestive heart failure (CHF)
 1. ผู้ป่วย CHF จะมีระดับ TNF- α ในเลือดต่ำกว่าปกติ
 2. สารยับยั้ง TNF- α ให้ผลดีในการรักษา CHF
 3. TNF- α antagonist ในขนาดสูงอาจทำให้อาการ CHF รุนแรงขึ้น
 4. ระดับของ TNF- α ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ CHF
 5. TNF- α เป็นสาเหตุของ CHF
10. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นในการใช้ Infliximab
 1. หัวใจล้มเหลว
 2. การติดเชื้อฉวยโอกาส
 3. SLE
 4. Demyelinating disease
 5. ถูกทุกข้อ

