

1. ชื่อโครงการวิจัย

(ไทย) การศึกษาประสิทธิภาพและความคุ้มค่าทางการแพทย์ของยามัยโคฟีโนเลต โซเดียม ในการรักษาภาวะโรคไตอักเสบลุप्तที่ื้อต่อยาหรือกลับเป็นซ้ำ

(อังกฤษ) The Clinical Efficacy and Economic Evaluation of EC-MPS (Myfortic) in the Treatment of Relapse or Resistant Proliferative Lupus Nephritis.

2. ผู้ดำเนินงานวิจัย และ สถานที่ทำการวิจัย**หัวหน้าโครงการ**

นพ. ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

ผู้วิจัยร่วมในส่วนของการศึกษาทางคลินิก

นพ. โอภาส ไตรตานนท์	โรงพยาบาล ธรรมศาสตร์
นพ. อติศัพท์ ทัศนรงค์	โรงพยาบาล ธรรมศาสตร์
พญ. จีรภัทร วงศ์ชินศรี	โรงพยาบาล นพรัตน์ราชธานี
พญ. ศิริรัตน์ เรืองจ้อย	โรงพยาบาล ศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
นพ. อนุชา พัวไพโรจน์	โรงพยาบาล ศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
นพ. ภาสกร ศรีทิพย์สุโข	โรงพยาบาล ธรรมศาสตร์
พญ.วิภาวี กิตติโกวิท	โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

ผู้วิจัยร่วมในส่วนของประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์

ภญ. นัยนา ประดิษฐ์สิทธิกร	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
ภก. อุดลย์ โมฮารา	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ
นพ. ยศ ตีระวัฒนานนท์	โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

3. ความสำคัญและที่มาของการวิจัย (Background and Rationale)

โรคไตอักเสบลุप्त (lupus nephritis) เป็นปัญหาหลักที่สำคัญอย่างหนึ่งของผู้ป่วยโรคลุप्त (systemic lupus erythematosus) เนื่องจากพบได้บ่อย และในบางครั้งอาจมีการดำเนินโรครุนแรง ทำให้เกิดการเสื่อมของการทำงานของไต จนอาจเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ (end stage renal disease) ปัจจุบันได้มีการแบ่งภาวะแทรกซ้อนทางไตในโรคลุप्त (lupus nephritis) ออกได้เป็น 6 กลุ่มตาม WHO classification (modified in 1982)¹ โดยดูจากลักษณะพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตที่ตรวจพบ โดยกลุ่มที่ 4 (WHO class IV : diffuse proliferative glomerulonephritis) เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคแย่มากที่สุด เนื่องจากมีการดำเนิน

โรครุนแรง และมีการเสื่อมของการทำงานของไตได้รวดเร็วถ้าไม่ได้รับการรักษา ในปัจจุบันการรักษา lupus nephritis class IV ยังมีข้อจำกัดอยู่มาก เนื่องจาก การรักษามาตรฐานลำดับแรก ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ (first-line therapy) ในปัจจุบันซึ่งก็คือการให้ยากุ่มไซโคลฟอสฟามาย (Cyclophosphamide) ร่วมกับยา Corticosteroids นั้น สามารถทำให้โรคสงบได้ประมาณ 80 % ในการศึกษาปัจจุบัน ยังมีผู้ป่วยถึงประมาณ 20 % ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ให้ในครั้งแรก² นอกจากนั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่โรคสงบจากการให้ยาครั้งแรกยังพบว่ามีการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ได้ถึง หนึ่งในสามแม้ว่าจะยังได้รับยากดภูมิต้านทานอยู่ โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ต่อยามาตรฐาน Cyclophosphamide นี้มีโอกาสเสี่ยงสูงในการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease) แม้จะได้รับการรักษา และผลข้างเคียงของการใช้ยากุ่ม Cyclophosphamide ในเรื่องของ การติดเชื้อแทรกซ้อน และ ผลต่อภาวะการเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย ก็เป็นข้อจำกัดในการรักษาเช่นเดียวกัน

ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา Cyclophosphamide ที่ให้ในครั้งแรก และ กลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำนั้น เป็นกลุ่มเสี่ยงที่มีโอกาสที่จะเกิดการเสื่อมการทำงานของไต จนเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีพอ ที่จะช่วยลดการอักเสบของไตที่ดำเนินอยู่ได้ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรจะได้รับ การรักษาอย่างไรต่อไป เนื่องจากข้อมูลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีอยู่จำกัด การรักษาที่เป็นทางเลือกในปัจจุบัน คือ อาจทดลองให้ยากุ่ม Cyclophosphamide ร่วมกับยา Corticosteroids ซ้ำอีกครั้งหรือเพิ่มระยะเวลาในการให้ยาในช่วงแรก (induction phase) ให้นานขึ้น หรือเปลี่ยนไปใช้ยากุ่มอื่นที่เคยมีรายงานว่ามีการตอบสนองเกิดขึ้น³⁻⁵

ในปัจจุบันยากุ่ม Mycophenolate เป็นยาทางเลือกที่มีข้อมูลการศึกษารองรับมากที่สุดในการนำมาใช้รักษาภาวะไตอักเสบลุप्त ปัจจุบันยากุ่มนี้มีอยู่ 2 ชนิด ได้แก่ Mycophenolate mofetil (MMF) และ enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS) โดยยา MMF เป็นยาที่ออกมาก่อนจึงมีข้อมูลในการศึกษามากกว่า จากผลการศึกษาในต่างประเทศ พบว่ายา MMF ช่วยปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค สามารถลดความรุนแรงของโรค และช่วยชะลอการเสื่อมของการทำงานของไตได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยที่เป็นโรค lupus nephritis ได้ เมื่อนำยามาใช้ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบลุप्तในระยะ induction phase พบว่ามีอัตราการสงบของโรค ใกล้เคียงกับยากุ่ม Cyclophosphamide รวมทั้งยังมีรายงานการศึกษา ในรูปของ case report และ case series อยู่จำนวนหนึ่งที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยไตอักเสบลุप्तที่ต่อเนื่องหรือกลับเป็นซ้ำ นอกจากนั้นยายังมีผลข้างเคียงโดยรวมต่ำกว่า ยา Cyclophosphamide อีกด้วย ยากุ่ม Mycophenolate จึงเป็นยาทางเลือกที่น่าสนใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS) เป็นยากุ่ม Mycophenolate ในอีกรูปแบบหนึ่ง จากคุณสมบัติของยาที่เป็น enteric-coated ทำให้ยามีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างยา MMF ตัวเดิม กล่าวคือ การดูดซึมยาทางระบบทางเดินอาหารที่ดีกว่าโดยให้

ระดับตัวยาที่ออกฤทธิ์คือ mycophenolate ในเลือดสูงกว่ายา MMF ในขนาดยาที่เท่ากัน และอาจมีผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ายา MMF อีกด้วย⁶ ปัจจุบันได้มีการนำยา enteric-coated Mycophenolate Sodium มาใช้ในการป้องกันภาวะ graft rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเป็นส่วนใหญ่ การศึกษาของยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ในผู้ป่วย lupus nephritis ยังมีอยู่ไม่มาก

จากข้อมูลข้างต้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในเรื่องของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว เพื่อลดอัตราการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย อันจะนำไปสู่คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ลดอัตราการเกิดความพิการและทุพพลภาพ และลดค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการบำบัดทดแทนไตตลอดชีวิต อย่างไรก็ตามเนื่องด้วยยา enteric-coated Mycophenolate Sodium มีราคาแพง ดังนั้นจึงอาจก่อให้เกิดภาระค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพที่ค่อนข้างสูงเช่นกัน

ในการนี้ เครือข่ายวิจัยคลินิกสหสถาบัน ร่วมกับโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ จัดทำโครงการวิจัยเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลทางคลินิก คู่ขนานไปกับการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์จากการรักษาด้วยยา enteric-coated mycophenolate sodium เปรียบเทียบกับยา cyclophosphamide ในการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis เพื่อเป็นข้อมูลในการกำหนดทิศทางการพัฒนารูปแบบการรักษาที่ก่อประโยชน์สูงสุดต่อทั้งผู้ป่วย ระบบประกันสุขภาพ และสังคมอย่างแท้จริง

4. วัตถุประสงค์ของโครงการ (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (Primary objectives)

1. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา enteric-coated Mycophenolate Sodium เมื่อให้ร่วมกับยา corticosteroids เป็นระยะเวลา 12 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบรูปุสชนิดที่ 4 จากการตรวจชิ้นเนื้อไต ที่ต้องต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน intravenous cyclophosphamide (resistant proliferative lupus nephritis) หรือกลับเป็นซ้ำ (relapse)

2. เพื่อศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยามาตรฐาน intravenous cyclophosphamide ในมุมมองของระบบประกันสุขภาพ และมุมมองของสังคม

วัตถุประสงค์รอง (Secondary objectives)

เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ในการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบรูปุสที่ต่อต่อยามาตรฐาน หรือ มีการกลับเป็นซ้ำ โดยพิจารณาในด้านต่างๆ ดังนี้

1. ประสิทธิภาพของยาในการทำให้โรคสงบ (renal remission) ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์และ 24 สัปดาห์ หลังการรักษา

2. ประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (Relapse) ที่ระยะเวลาตั้งแต่ 12-36 เดือน (48-144 สัปดาห์) หลังการรักษา
3. ผลของยาต่อการดำเนินโรค เช่น ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาจนเกิดการสงบของโรค (time to remission) การกำเริบและความรุนแรงของโรคที่ระบบอื่นๆ ของร่างกายโดยดูจาก SLE disease activity index
4. สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตมากกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที หรือมีการทำงานของไตคงที่ไม่ลดลง เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการรักษา
5. สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา
6. ความสัมพันธ์ระหว่าง 12 hr MPA-AUC กับการตอบสนองของการรักษา
7. การประเมินต้นทุน-ประสิทธิผล และต้นทุน-อรรถประโยชน์ ของการใช้ยา enteric-coated mycophenolate sodium เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยามาตรฐาน intravenous cyclophosphamide
8. การดำเนินโรคของผู้ป่วยและอัตราการกลับเป็นโรคซ้ำที่ระยะเวลา 3 ปี หลังการรักษา

5. ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและเอกสารอ้างอิง

ยากลุ่ม Mycophenolate ในปัจจุบันมีอยู่ 2 ชนิด ได้แก่ Mycophenolate mofetil (MMF) และ enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS) ยาทั้งสองตัวนี้เมื่อรับประทานและถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจะเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ชื่อ Mycophenolic acid (MPA) ซึ่งสารชนิดนี้เป็นสารที่ได้จากเชื้อราสกุล Penicillium มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ สามารถยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate (IMP) dehydrogenase ซึ่งทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนสาร inosine monophosphate ไปเป็น xanthine monophosphate ซึ่งเป็นสารต้นกำเนิดของ guanine nucleotides ใน DeNovo pathway ของการสร้างสาร purine ผลโดยรวมก็คือจะทำให้เกิดการลดลงของสาร purine ซึ่งเป็นสารต้นกำเนิดที่ใช้ในการสร้างสาย DNA ยามีความจำเพาะต่อเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes โดยเฉพาะ lymphocytes ที่กำลังแบ่งตัว (activated lymphocytes) มากกว่าเซลล์ชนิดอื่นของร่างกาย⁷ ทำให้มีฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย ยากลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้หลักในด้านของ transplantation เพื่อป้องกันภาวะ graft rejection แต่ในปัจจุบันได้มีการนำยามาใช้ในการรักษาโรคกลุ่ม autoimmune disease หลายชนิดรวมทั้งโรค SLE ยาที่มีการพัฒนาและมีใช้มาก่อนคือยา MMF จึงมีการศึกษารองรับมากกว่า ส่วนยา EC-MPS เป็นยาใหม่ที่มีการพัฒนาออกมาทีหลัง จึงยังมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วย SLE และ โรคไตอักเสบรูมาติกไม่มากนัก

มีการศึกษาในรูปแบบของ case reports และ case series ที่รายงานถึงการใช้ยา MMF ในการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis ที่ต้องการรักษาด้วยยา cyclophosphamide หรือโรคกลับเป็นซ้ำหลังจากการรักษา (relapse) ได้แสดงสรุปผลการศึกษาต่างๆไว้ในตารางที่ 1

เอกสารอ้างอิง	จำนวนผู้ป่วย	อายุปี	WHO class	Previous treatment	ขนาดยาMMF (g/day)	ระยะเวลาการรักษา	Proteinuria (g/day)		Creatinine (mg/dl)		ผลการศึกษา
							before	after	before	after	
Briggs et al ⁸	2/8	40	III(1) IV (1)	AZA,CYC	1.5-2.0	2.5	3.2	0.85	NS	NS	stabilization of renal function and improvement of proteinuria
Glicklich and Acharya ⁹	2	47	IV	CYC,MTX CSA	0.5-1.5	23	2.5	0.1	2.9	2.3	decrease proteinuria, resolve hematuria normalized CH50 and anti-dsDNA level stable serum creatinine
Dooley et al ¹⁰	13	34.8 (16-48)	IV(12) V(1)	CYC(12) AZA, MTX	0.92 (0.5-2.0)	12.9 (3-24)	5.45	2.92	1.69	1.39	decrease proteinuria, decrease serum creatinine, C3 complement, anti-dsDNA
Kingdon et al ¹¹	13	37.8 (20-47)	IV(6) non-IV(7)	CYC((9) AZA(13) CSA(1) MTX(1)	1.40 (0.25-3.0)	22.1 (6-37)	1.5	0.9	1.26	1.08	increase C3 complement, decrease serum anti-dsDNA titer, decrease steroid dose in 8/10,
Kapitsinou et al ¹²	17	31.6	III(9) IV(3) V(6)	CYC	2	15.3	2.4	0.65	2.43	2.34	improve creatinine clearance and proteinuria higher treatment failure in membranous nephropathy group

ตารางที่ 1 แสดงถึงผลการศึกษาในรูปแบบ case report และ case series ของการใช้ยา MMF ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบภูมิคุ้มกัน⁸⁻¹²

คำย่อ : CYC, cyclophosphamide; CSA, cyclosporine A; MTX, methotrexate; AZA, azathioprine; NS, not stated

Weixin และคณะ¹³ ทำการศึกษาผู้ป่วย diffuse proliferative lupus nephritis จำนวน 46 คน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้การรักษาด้วยยา MMF ในขนาดเริ่มต้น 1-1.5 gm/day และลดขนาดยาลงเหลือ 0.5-1 gm/day ใน 3-6 เดือนต่อมา กลุ่มที่สองได้รับการรักษาด้วยยา Methylprednisolone ทางเส้นเลือดดำในขนาด 0.5-1 gm/day รวมขนาดยาทั้งหมด 2-3 กรัม ตามด้วยยา cyclophosphamide ทางเส้นเลือดดำในขนาด 0.75-1 gm/m2 เดือนละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้ยา steroid ร่วมด้วย ผู้ป่วยกลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา steroid และ cyclophosphamide มาก่อนแต่ไม่ตอบสนองต่อยาหรือกลับเป็นซ้ำ ส่วนกลุ่มที่สองซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมนั้น ไม่เคยได้รับยา cyclophosphamide มาก่อนในระยะเวลา 6 เดือนก่อนการรักษา พบว่าที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังการศึกษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา MMF มีการลดลงของการรั่วของโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ และการลดลงของ anti-dsDNA ในเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide นอกจากนี้เมื่อดูจากผลการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไต พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา MMF มีการติดของ immunoglobulin ที่ไตน้อยกว่า มีการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดที่ไตน้อยกว่า และพบ glomerular necrosis, microthrombi และ crescent formation น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากระยะเวลาของการศึกษานี้ค่อนข้างสั้น จึงอาจทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน คงต้องรอดูข้อมูลของการศึกษาระยะยาวต่อไป

ปัจจุบันข้อมูลการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trials ของยา MMF ในโรค lupus nephritis ไม่มาก และมักติดตามผู้ป่วยในระยะสั้น มีข้อมูลการศึกษาโดยใช้ MMF เป็น induction treatment โดย Chan และคณะ¹⁴ ทำการศึกษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis 42 ราย โดยทำการแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 21 ราย กลุ่มแรกให้การรักษาด้วยยา MMF 2 กรัมต่อวันเป็นเวลา 6 เดือน หลังจากนั้นลดขนาดยาลงเหลือ 1 กรัมต่อวันเป็นเวลาอีก 6 เดือน กลุ่มที่สองให้ยา cyclophosphamide ชนิดรับประทานในขนาด 2.5 mg/kg/day เป็นเวลา 6 เดือน ตามด้วยยา azathioprine ขนาด 1.5mg/kg/day ในอีก 6 เดือนต่อมา ทั้งสองกลุ่มได้รับยา prednisone ควบคู่ไปด้วยในขนาด 0.8 mg/kg/day ในช่วงแรกของการรักษาและลดขนาดยาลงเหลือ 10 mg/day ที่เวลา 6 เดือนหลังการรักษา พบว่า ที่ระยะเวลา 12 เดือนหลังการศึกษา มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของค่า complement C3, albumin , creatinine ในเลือด รวมทั้งมีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่มที่ศึกษา และไม่พบมีความแตกต่างในเรื่องของอัตราการเกิด complete remission (MMF, 81%; cyclophosphamide 76%), partial remission (MMF, 14%; cyclophosphamide 14%) และ relapse (MMF, 17 % ; cyclophosphamide 11 %) (ตารางที่ 1) (complete remission คือมีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.3 กรัมต่อวัน, normal urinary sediment, ค่าของ creatinine และ albumin ในเลือดไม่มากกว่า 15 % จากค่าตั้งต้น , partial remission คือมีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 0.3-2.9 กรัมต่อวัน และค่า albumin ในเลือดยังมากกว่า 30 กรัมต่อลิตร) พบมีการติดเชื้อแทรกซ้อนได้บ่อย

กว่าในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide (33% เทียบกับ 19 %) นอกจากนั้นยังพบมีการเกิดการขาดประจำเดือน (amenorrhea) 23 % ผมร่วง 19 % และเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) 10 % ซึ่งพบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยา MMF

นอกจากนั้น Chan และคณะ ได้รายงานถึงผลการรักษาในระยะต่อมา¹⁵ ของผู้ป่วยกลุ่มที่ศึกษา โดยกลุ่มที่ได้รับยา MMF หลังจากครบ 12 เดือน ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น azathioprine ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide และ azathioprine ได้รับการรักษาต่อด้วยยา azathioprine ต่อในขนาดต่ำๆ (1-1.5 mg/kg/day) พบว่าที่ระยะเวลา 36 เดือน หลังจากเริ่มการศึกษา มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ในกลุ่มที่ได้รับยา MMF มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide และ azathioprine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MMF, 46 % ; cyclophosphamide/azathioprine, 17 % ; P = 0.02) เนื่องจากจำนวนคนไข้ในการศึกษานี้ค่อนข้างน้อย จึงไม่อาจสรุปผลความแตกต่างได้ชัดเจนถึงประสิทธิภาพของยา MMF เมื่อเทียบกับยารับประทาน cyclophosphamide ในการรักษาภาวะ lupus nephritis แต่การศึกษานี้ก็แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา MMF ในการรักษาภาวะ proliferative lupus nephritis ในช่วงแรกของการรักษา เนื่องจากภายหลังการศึกษา ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการรักษาต่อด้วยยา azathioprine เช่นเดียวกัน จึงอาจแสดงให้เห็นว่าการให้ยา MMF เป็นเวลา 12 เดือนมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ได้น้อยกว่าการให้ยา cyclophosphamide

ต่อมา Ginzler และคณะ¹⁶ ได้รายงานการรักษาผู้ป่วย active lupus nephritis 140 ราย โดยใช้ยา MMF เปรียบเทียบกับ intravenous cyclophosphamide (NIH regimen) เป็นระยะเวลา 6 เดือน ขนาดของ MMF เริ่มต้นที่ 1,000 mg ต่อวันและปรับขนาดเพิ่มขึ้นเป็น 3,000 mg ต่อวัน วัดการตอบสนองโดยดูจากอัตราการเกิด complete remission (ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่า serum creatinine, ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และ urine sediment มีค่าไม่เกินร้อยละ 10 ของค่าปกติ) และ อัตราการเกิด partial remission (พบการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 ของค่าที่ผิดปกติ) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา มีอัตราการเกิด complete remission อยู่ที่ร้อยละ 22.5 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ที่มีอัตราการเกิด complete remission อยู่ที่ร้อยละ 5.8 (p=0.005) อัตราการเกิด partial remission ของกลุ่มที่ได้รับยา MMF และ cyclophosphamide อยู่ที่ร้อยละ 29.6 และ 24.6 ตามลำดับ (p=0.51) ไม่พบความแตกต่างของค่า serum creatinine, serum albumin, proteinuria, urine red cell และระดับของ anti-dsDNA ที่ระยะเวลา 12 และ 24 สัปดาห์หลังให้ยา (ตารางที่ 4) นอกจากนั้นยังพบว่าอัตราการเกิดการติดเชื้อที่รุนแรงและอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลต่ำกว่าในกลุ่มของ MMF ด้วยกลุ่มผู้วิจัยสรุปว่ายา MMF มีประสิทธิภาพมากกว่ายา cyclophosphamide ในการทำให้เกิดภาวะ complete remission ในผู้ป่วย active lupus nephritis อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มี

คนไข้ในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ต้องถอนตัวออกจากการศึกษา (withdrawal) มีจำนวนค่อนข้างมากและ อัตราการเกิด complete remission ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นที่ผ่านมาในอดีต

กลุ่มผู้วิจัยได้ทำการศึกษา เปรียบเทียบผลการรักษาของยา MMF กับยา intravenous cyclophosphamide (NIH regimen) เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ไม่ตอบสนองต่อ cyclophosphamide จำนวนผู้ป่วย 29 ราย พบว่าอัตราการได้ Partial และ complete remission ไม่แตกต่างกันแต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้ MMF มีผลข้างเคียงจากการรักษาต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ IVCY¹⁷

นอกจากนั้นทางกลุ่มผู้วิจัยยังได้ทำการศึกษานำร่อง (pilot study) เพื่อทำการศึกษา เปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา mycophenolate sodium (Myfortic) กับยา intravenous cyclophosphamide (NIH regimen) ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลุกลามที่ต่อ ยามาตรฐาน หรือกลับเป็นซ้ำ (resistant/ relapse lupus nephritis) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย diffuse proliferative lupus nephritis จำนวน 27 ราย ขนาดของยา myfortic ที่ใช้ คือ 1,080 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าหลังสิ้นสุดการรักษา กลุ่มที่ได้รับยา myfortic มีอัตราการเกิด complete remission และ partial remission อยู่ที่ร้อยละ 16.7 และ 41.7 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide มีอัตราการเกิด complete remission อยู่ที่ ร้อยละ 6.7 และ 26.7 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของอัตราการเกิด complete remission และ partial remission ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่เมื่อ พิจารณาในด้านของผลข้างเคียงของยาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide มีการติดเชื้อ รุนแรงที่ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่ม myfortic อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 0 เทียบกับร้อยละ 33, $p = 0.037$) และพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา myfortic มีการเกิดภาวะ โลหิตจางน้อยกว่า (ร้อยละ 8 เทียบกับ ร้อยละ 73, $p = 0.001$) มีการเกิดการคลื่นไส้อาเจียน จากยาน้อยกว่า (ร้อยละ 8 เทียบกับ ร้อยละ 73, $p = 0.001$) และมีการขาดประจำเดือนขณะ สิ้นสุดการศึกษาน้อยกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าค่าเฉลี่ยของขนาดยา prednisolone ที่ใช้มีค่า น้อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ด้วย¹⁸

จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่า ยากลุ่ม mycophenolate เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา ผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยใหม่และกลุ่มที่ต่อต่อการรักษามาตรฐาน ด้วยยา cyclophosphamide หรือ azathioprine หรือมีการกลับเป็นซ้ำ ยากลุ่ม mycophenolate ยังอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่ทนต่อผลข้างเคียงของยา cyclophosphamide ไม่ได้ เช่น ผลแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหาร, ภาวะติดเชื้อรุนแรง, ภาวะ hemorrhagic cystitis เนื่องจากเป็นยาที่มีผลข้างเคียงต่ำและผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดี ในคนไข้บางกลุ่มซึ่งมีความกังวล ในเรื่องของผลแทรกซ้อนของยา cyclophosphamide ต่อรังไข่ การขาดประจำเดือน และ การ เป็นหมัน ยากลุ่ม mycophenolate อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้ การศึกษาวิจัยนี้

จะเป็นข้อมูลเพิ่มเติมที่จะช่วยสนับสนุนการใช้ยากกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ต่ออายุมาตรฐานหรือมีการกลับเป็นซ้ำดังกล่าว

ด้านการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของยา mycophenolate mofetil มีงานวิจัยในประเทศอังกฤษ โดย Wilson และคณะ²⁰ ได้ศึกษาถึงต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้ยาตัวนี้เปรียบเทียบกับ intravenous cyclophosphamide ในผู้ป่วย lupus nephritis ด้วยการใช้แบบจำลองในการประมาณค่าต้นทุนและประสิทธิผลของยาในรูปแบบของปีสุขภาวะ หรือ Quality-Adjusted Life-Year (QALYs) ซึ่งกำหนดช่วงเวลาการศึกษาไว้ 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า mycophenolate mofetil มีต้นทุนต่ำกว่าและมีประสิทธิผลดีกว่า intravenous cyclophosphamide อีกทั้งพบว่าการใช้ mycophenolate mofetil มีโอกาสที่จะคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับ intravenous cyclophosphamide ที่ร้อยละ 81 ณ ความเต็มใจจ่าย 30,000 ปอนด์ ต่อ QALY อย่างไรก็ตามผลการศึกษาี้ยังไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในบริบทของประเทศไทยได้ เนื่องด้วยความแตกต่างในด้านโครงสร้างต้นทุน ความชุกและความรุนแรงของโรค รวมถึงแบบแผนเวชปฏิบัติที่แตกต่างกันของระบบสุขภาพในแต่ละประเทศ ด้วยเหตุนี้จึงมีความจำเป็นต้องมีการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ควบคู่ไปกับการศึกษาทางคลินิก เพื่อให้ผลงานวิจัยในครั้งนี้ถูกนำมาใช้ประกอบการพิจารณาเพื่อกำหนดทิศทางการนโยบายด้านการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis ในอนาคตต่อไป

6. ระเบียบวิธีวิจัยการศึกษาทางคลินิก

6.1 ประชากรและตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรค SLE ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ ARA Criteria อย่างน้อย 4 ข้อ และมีภาวะไตอักเสบ (lupus nephritis) โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

เกณฑ์ทั่วไป

1. อายุมากกว่า 16 ปี
2. ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยและสามารถติดตามการรักษาได้ตลอด 36 เดือน
3. ได้รับการวินิจฉัย SLE ตามเกณฑ์ ACR criteria
4. ผลการตรวจ urine pregnancy test เป็นลบ

เกณฑ์ทางโรคไต

1. มีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ Proliferative lupus nephritic (ISN/RPS class III or IV (A or A/C)) และไม่รวม III (C) IV (C) และ VI (> 90 % chronic irreversible scarring) โดยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อมาไม่เกิน 16 สัปดาห์ก่อนการคัดกรอง
2. Relapse¹ or resistant² to (3 consecutive doses) IVCY ผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่ม Resistant lupus nephritis หรือ Relapse lupus nephritis โดยดูจากเกณฑ์ดังต่อไปนี้

- 2.1 serum creatinine เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 mg/dL หรือ
- 2.2 urine protein มากกว่า 1.5 g/day (ซึ่งยังคงมีค่าเกินกว่า 50 % ของค่าตั้งต้นในช่วง 3 เดือน) และ
3. เคยได้รับยา cyclophosphamide แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมาแล้วในอดีต โดยมีขนาดสะสมรวมกันอย่างน้อย 6 กรัม (Life-time cumulative dose of IVCY > 6 grams)

1 Relapse lupus nephritis หมายถึง ผู้ป่วย lupus nephritis ที่มีภาวะ renal remission อย่างน้อย 6 เดือน แล้วพบว่ามีลักษณะทางคลินิกที่บ่งว่าโรคกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน (proteinuria > 1.5 gm/day), หรือมีการเสื่อมการทำงานของไตโดยที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น (serum creatinine เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 mg/dL) และมีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ Lupus nephritic class III / IV และ เคยได้รับยา cyclophosphamide แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมาแล้วในอดีต โดยมีขนาดสะสมรวมกันอย่างน้อย 6 กรัม (Life-time cumulative dose of IVCY > 6 grams)

2 Resistant lupus nephritis หมายถึง ผู้ป่วย lupus nephritis class III / IV ที่ได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐานกลุ่ม Cyclophosphamide และ Corticosteroids เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน แต่ยังมีลักษณะทางคลินิกที่บ่งว่าไม่ตอบสนองต่อยา ได้แก่ มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน (proteinuria > 1.5 gm/day), หรือมีการเสื่อมการทำงานของไตโดยที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น (serum creatinine เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 mg/dL) เคยได้รับยา cyclophosphamide แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมาแล้วในอดีต โดยมีขนาดสะสมรวมกันอย่างน้อย 6 กรัม (Life-time cumulative dose of IVCY > 6 grams)

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria) เกี่ยวกับโรค

1. ได้รับการวินิจฉัย rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) หมายถึง มีการเพิ่มของค่า serum creatinine เป็นสองเท่าของค่าเดิม (doubling serum creatinine) และ/หรือ มี crescentic glomeruli ≥ 30 %
2. มีการเสื่อมของการทำงานของไต โดยวัดจากค่าของ creatinine clearance หรือ MDRD-GFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที ยกเว้นเคยตรวจพบว่า creatinine clearance หรือ MDRD-GFR > 50 ml/min ภายใน 12 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการ
3. มีโรคหรือภาวะแทรกซ้อนจากโรคในระบบอื่น ๆ ที่รุนแรง ซึ่งอาจจะไม่เหมาะสมต่อการรับยากลุ่ม immunosuppressive drugs เช่น โรคติดเชื้อ
4. severe extra-renal organ involvement เช่น poorly controlled seizure, acute confusional state, myelitis, stroke, dementia, active retinitis

เกี่ยวกับการรักษา

1. เคยได้รับยาในกลุ่ม Mycophenolate มาก่อนในระยะเวลา 6 เดือน
2. ได้รับ investigational drugs ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าโครงการ ได้แก่ targeted B-cell, calcineurin inhibitor (cyclosporine หรือ FK-506)

เกี่ยวกับสุขภาพทั่วไป

1. ตั้งครรภ์ หรือ ให้นมบุตร
2. โรคร่วมที่จำเป็นต้องใช้ moderate to high dose steroid ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมโครงการ
3. โรคเรื้อรังที่เป็นรุนแรง เช่น advanced COPD, heart diseases, cirrhosis, poorly controlled diabetes mellitus, renal vascular thrombosis
4. มีประวัติโรคมะเร็งที่รักษาไม่หาย
5. ติดสุราเรื้อรังหรือสารเสพติด

เกี่ยวกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. neutrophil $< 1500 /\text{mm}^3$, Hb $< 7 \text{ g/L}$, Platelet $< 50,000 /\text{mm}^3$ ยกเว้นมีสาเหตุมาจาก active SLE
2. Positive HBsAg หรือ anti-HCV หรือ anti-HIV

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

จากการคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยรูปแบบการศึกษาวิจัยเป็นแบบ intervention study ที่มี outcome เป็น proportion ได้จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่ม = 65 ราย

การสุ่มตัวอย่างและสถิติที่ใช้ (randomization and statistical analysis)

การสุ่มตัวอย่างใช้วิธีการ block randomization (block of 4) โดยแยกตามสถานที่ทำการวิจัยและตามลักษณะของ renal flare (stratified by center and type of renal flares)

6.2 ขั้นตอนการวิจัย

ในเบื้องต้น ผู้ป่วย Resistant lupus nephritis และ Relapse lupus nephritis จะได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดโดยอายุรแพทย์โรคไต เจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อประเมินสภาวะของโรค และเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มการรักษา รวมทั้งจะได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา อิมมูโนฟลูออเรสเซนต์ และการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคว่ายังมีการอักเสบของเนื้อไตอยู่จริง เข้าได้กับกลุ่มที่ 4 ตามเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลก

ผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครในการศึกษาจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของการศึกษาทั้งหมด รวมทั้งลงชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนเริ่มทำการรักษา

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันจะแบ่งออกเป็น 2 ช่วง คือ

1. induction phase คือ การให้ยาในขนาดสูงในช่วง 6 เดือนแรก เพื่อทำให้เกิดการสงบของโรค (remission)
2. maintenance phase คือ การให้ยาในช่วงเดือนที่ 7-12 ในผู้ป่วยที่มีการสงบของโรค (remission) โดยให้ยาขนาดต่ำลง เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยยา enteric-coated Mycophenolate Sodium

ผู้ป่วยจะได้รับยา enteric-coated Mycophenolate Sodium เป็นยารับประทานในขนาด 720 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งห่างกันประมาณ 12 ชั่วโมง โดยทานทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน (induction period) และได้รับยาตัวอื่นที่ใช้ในการรักษาโรคไตอีกเสบลูกตามที่เป็น เช่น ยากลุ่มคอติโคสเตียรอยด์ ยาลดความดันโลหิต ยาขับปัสสาวะ เป็นต้น หลังจากครบ 6 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ต่อไปอีกเป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยลดขนาดยาลงเป็น 720 มิลลิกรัมต่อวัน (maintenance period) รวมระยะเวลาให้ยาในช่วง induction และ maintenance ทั้งหมด 12 เดือน

ผู้ป่วยจะได้รับการนัดตรวจติดตามผลการรักษาทุกเดือน เป็นระยะเวลา 12 เดือน มีการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อติดตามการดำเนินโรคเป็นระยะๆ และมีการตรวจวัดระดับยา 12 Hr MPA-AUC ที่ 0.5, 1 และ 6 เดือน หลังได้รับยารวมทั้งติดตามผลแทรกซ้อนของยาที่อาจเกิดขึ้น

กลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐาน cyclophosphamide (กลุ่มควบคุม)

ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐาน cyclophosphamide ในขนาด 0.5-1 กรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร เดือนละครั้งเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 6 เดือน (induction period) ปรับขนาดยาตาม **NIH Protocol** *

หลังจากครบ 6 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการเปลี่ยนยาเป็น enteric-coated Mycophenolate Sodium โดยให้ในขนาด 720 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน (maintenance period) รวมระยะเวลาให้ยาทั้งในช่วง induction และ maintenance ทั้งหมด 12 เดือน

ผู้ป่วยจะได้รับการนัดตรวจติดตามผลการรักษาทุกเดือน เป็นระยะเวลา 12 เดือน มีการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อติดตามการดำเนินโรคเป็นระยะๆ และมีการตรวจติดตามผลแทรกซ้อนของยาที่อาจเกิดขึ้น

หลังจากให้ยาครบ 12 เดือน ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มได้รับการตรวจเพื่อติดตามผลการรักษาการดำเนินโรค ผลข้างเคียงของโรคและผลข้างเคียงของการรักษา ต่อเนื่องไปจนครบระยะเวลา 3 ปี โดยหลังจากที่ได้ยาในช่วงการศึกษาวิจัยครบ 12 เดือน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยากฎมิต้านทาน และยาชนิดอื่นๆ ตามที่แพทย์ผู้รักษาในแต่ละสถาบันเป็นผู้พิจารณาสั่งการรักษาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

เกณฑ์การให้ยา prednisolone

1. ให้ methylprednisolone ในขนาด 500-1000 มก.ทางหลอดเลือด ในกรณีที่มี crescentic glomeruli (≤ 30 % of total glomeruli) จากการตรวจ kidney biopsy
2. ใช้ขนาด prednisolone ตามตารางข้างล่าง

สัปดาห์ที่	ขนาดยา (มก/กก)
Randomize	0.7 มก ต่อ กก
2	ลดยา 5 มก
4	ลดยา 10 มก
8	ลดยา 15 มก
12	ลดยา 20 มก
16	ลดยา 25 มก
20	ลดยา 30 มกและน้อยกว่า 10 มก ต่อวัน
24	5 มก ต่อวัน

6.3 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

6.3.1 ประสิทธิภาพของยา (Efficacy)

ภาวะการสงบของโรค (*complete remission or partial remission*) ตามเกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้^{19*}

Remission : ผู้ป่วย lupus nephritis class IV ที่หลังจากได้รับการรักษาแล้วพบว่า มีการทำงานของไตดีขึ้น หรือไม่เปลี่ยนแปลงในทางที่แย่ลง (stabilization or improvement of renal function) , มีการหายไปของเม็ดเลือดแดงและ casts ในปัสสาวะ (resolution of urine sediment abnormalities ; RBC ≤ 5 /HPF or cellular casts), การลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ โดยแบ่งออกได้เป็น

Complete remission มีการทำงานของไตดีขึ้น หรือไม่เปลี่ยนแปลงในทางที่แย่ลง มีการลดลงหรือหายไปของเม็ดเลือดแดงและ casts ในปัสสาวะ (Urine RBC ≤ 5 / HPF) และมีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 กรัมต่อวัน

Partial remission มีการทำงานของไตดีขึ้น หรือไม่เปลี่ยนแปลงในทางที่แย่ลง และมีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1.5 กรัมต่อวัน หรือลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 50 โดยต้องมีค่าน้อยกว่า 3 กรัมต่อวัน ในกรณีที่ค่าตั้งต้นมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน

การประเมินค่าการทำงานของไต (renal function) : serum creatinine, 24 hour creatinine clearance วัดผลเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยดูอัตราการเกิดการเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของค่า serum creatinine (doubling of serum creatinine level) และค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance

6.3.2 ผลข้างเคียงของยา

1. การติดเชื้อแทรกซ้อน (Infection) โดยแบ่งเป็นการติดเชื้อที่รุนแรง (major infection) โดยผู้ป่วยต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และการติดเชื้อที่ไม่รุนแรง เช่น herpes zoster cutaneous disease, mucocutaneous fungal infections

2. ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal) เช่น อาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย

3. ผลข้างเคียงทางระบบโลหิตวิทยา (hematologic) เช่น ภาวะเม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาว หรือ เกร็ดเลือดต่ำ

4. ผลข้างเคียงทางระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine) ได้แก่ การขาดประจำเดือนจากยา

5. ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจเกิดจากยาทั้งที่เคย และ ไม่เคยมีรายงานมาก่อน

ตัวแปรที่ต้องควบคุม เพื่อไม่ให้มีอิทธิพลต่อตัวแปรหลัก ได้แก่

1. ขนาดของยากดภูมิต้านทานตัวอื่น ได้แก่ prednisolone, methylprednisolone

2. ยาที่อาจมีผลทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของโปรตีนในปัสสาวะ เช่น ยากลุ่ม NSAIDs, ACEI

3. ปริมาณสารอาหารโปรตีนที่รับประทาน

4. ความดันโลหิตของผู้ป่วย

6.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

เพศ, อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, พื้นที่ผิวร่างกาย, ระยะเวลาที่ป่วยด้วยโรค SLE, การรักษาในอดีตและขนาดยากดภูมิต้านทานที่เคยได้รับ

2. ข้อมูลที่ศึกษา

ข้อมูลเบื้องต้นก่อนได้รับยาที่ใช้ศึกษา

Blood pressure, degree of edema, CBC, BUN/Cr, Serum Albumin, Urinalysis, Urine pregnancy test, 24 hour urine protein, creatinine clearance, UPCR, Renal biopsy

ข้อมูลขณะตรวจติดตามผลการรักษาทุก 1 เดือน

Blood pressure, degree of edema, CBC, BUN/Cr, Urinalysis, UPCR, Adverse drug reaction

ข้อมูลขณะตรวจติดตามผลการรักษาที่ 12 เดือน

Blood pressure, degree of edema, CBC, BUN/Cr, Serum Albumin, Urinalysis, 24 hour urine protein, creatinine clearance, UPCR, Adverse drug reaction

6.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ข้อมูลที่ได้จะถูกวิเคราะห์และนำเสนอในรูปแบบค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และอัตราส่วน ทดสอบสมมติฐานที่ได้โดยใช้ Chi-square หรือ Student T-test

6.6 Discontinuation criteria

1. ผู้ป่วยได้รับการรักษาจนครบตามระเบียบวิธีการวิจัย
2. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแทรกซ้อนรุนแรงจนไม่สามารถให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันต่อไปได้
3. ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงของยาที่รุนแรงจนไม่สามารถให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันชนิดนั้นต่อไปได้
4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับขณะเริ่มต้นการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันชนิดนั้น
5. ผู้ป่วยขอปฏิเสธการให้ยา หรือขอหยุดการรักษา หรือ การศึกษาวิจัยก่อนครบระยะเวลา

Schedule of visit and assessment (induction period)

Week	Screening	Day 1	Treatment period																	
			1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
Study day	-14 to -1	1	8	15	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365	393	424	452
Informed consent	X																			
Inclusion /exclusion criteria	X																			
History / PE	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chest x-rays	X																			
Renal biopsy	X									X ^A										
SLEDAI-2K	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LAB ASSESSMENT																				
CBC	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood chemistry	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MDRD-GFR	X					X			X			X			X			X		
UA, UPCI	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
24 hr urine protein / CCr	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Infectious markers HBV, HCV, HIV	X																			
Autoimmune profiles ANA, anti-DNA	X						X			X			X			X				
Complement levels	X			X	X	X	X	X	X	X			X			X				
PHARMACOKINETICS		X (d14)	X				X			X			X			X				
BIOMARKERS		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				

^A should be performed in non-remission patients

Schedule of visit and assessment (maintainance period)

	Treatment period																			
Week	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108	112	116	120	124	128	132	136	140	144
Study day	480	508	536	564	592	620	648	676	704	732	760	788	816	844	872	900	928	956	984	1012
Informed consent																				
Inclusion /exclusion criteria																				
History / PE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chest x-rays								X												X
Renal biopsy																				
SLEDAI-2K	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LAB ASSESSMENT																				
CBC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood chemistry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MDRD-GFR		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
UA, UPCI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
24 hr urine protein / CCr	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Infectious markers HBV, HCV, HIV								X												X
Autoimmune profiles ANA, anti-DNA		X						X						X						X
Complement levels		X						X						X						X
PHARMACOKINETICS																				
BIOMARKERS		X						X						X						X

7. ระเบียบวิธีวิจัยการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์²¹

7.1 ข้อมูลที่ใช้ในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS) เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยามาตรฐาน Cyclophosphamide ด้วยการคำนวณอัตราส่วนต้นทุนต่อผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปแบบของ การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) และการวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ซึ่งตัวแปรที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วย

1) ข้อมูลต้นทุน การศึกษาที่สนใจวิเคราะห์ใน 2 มุมมอง ได้แก่ มุมมองของระบบประกันสุขภาพ ซึ่งครอบคลุมต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และมุมมองทางสังคมซึ่งครอบคลุมต้นทุนทางตรงและทางอ้อมที่เกิดขึ้นทั้งในด้านผู้ให้บริการทางการแพทย์และผู้ป่วย ประเภทต้นทุนและแหล่งที่มาของต้นทุนจำแนกรายการได้ดังตารางด้านล่าง การสำรวจข้อมูลใช้แบบเก็บข้อมูลต้นทุนที่ HITAP พัฒนาขึ้น

ประเภทของต้นทุน	มุมมองของระบบประกันสุขภาพ	มุมมองของสังคม	วิธีการเก็บข้อมูล
1. ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์	ค่าแรงบุคลากร ค่ายา ค่าวัสดุอุปกรณ์ และค่าลงทุน ทั้งที่เกิดจากการรักษาโรคและรักษาอาการข้างเคียงจากยา ค่าใช้จ่ายด้านการรักษาที่ผู้ป่วยต้องจ่ายเพิ่มเติม	ค่าแรงบุคลากร ค่ายา ค่าวัสดุอุปกรณ์ และค่าลงทุน ทั้งที่เกิดจากการรักษาโรคและรักษาอาการข้างเคียงจากยา	ผู้ช่วยนักวิจัยในแต่ละหน่วยบริการสำรวจต้นทุนของบริการทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง โดยใช้แบบเก็บข้อมูลที่ HITAP พัฒนาขึ้น
2. ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์	-	ค่าเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย และต้นทุนการดูแลผู้ป่วยของญาติ	ผู้ช่วยนักวิจัยในแต่ละหน่วยบริการสำรวจต้นทุนที่เกิดในส่วนของผู้ป่วย โดยใช้แบบสัมภาษณ์ที่ HITAP พัฒนาขึ้น

2) ข้อมูลประสิทธิผลของยา ใช้ข้อมูลจากผลการศึกษาทางคลินิกซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่เกิดสภาวะสงบของโรค (complete or partial remission) ตามเกณฑ์ที่กำหนดในระเบียบวิธีวิจัยการศึกษาทางคลินิก เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองรายการ

3) ข้อมูลปีสุขภาวะ¹ (Quality Adjusted Life Year, QALY) เป็นจำนวนปีชีวิตที่มีคุณภาพของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองรายการ การคำนวณจะใช้ค่าปีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น (Life Year gained, LY) คูณด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility) ซึ่งมีค่าตั้งแต่ 0 (หมายถึงเสียชีวิต/death) ถึง 1 (หมายถึงภาวะสุขภาพที่สมบูรณ์/ full health) ดังนั้นตัวแปรที่จำเป็นต้องใช้ประกอบการวิเคราะห์ประกอบด้วยสองส่วนดังนี้

- ข้อมูลปีชีวิตที่ยืนยาวขึ้นของผู้ป่วย ได้จากการสร้างแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ซึ่งตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์มาจากข้อมูลจริงของผู้ป่วยในโครงการฯ ร่วมกับการทบทวนวรรณกรรมทั้งในและต่างประเทศ

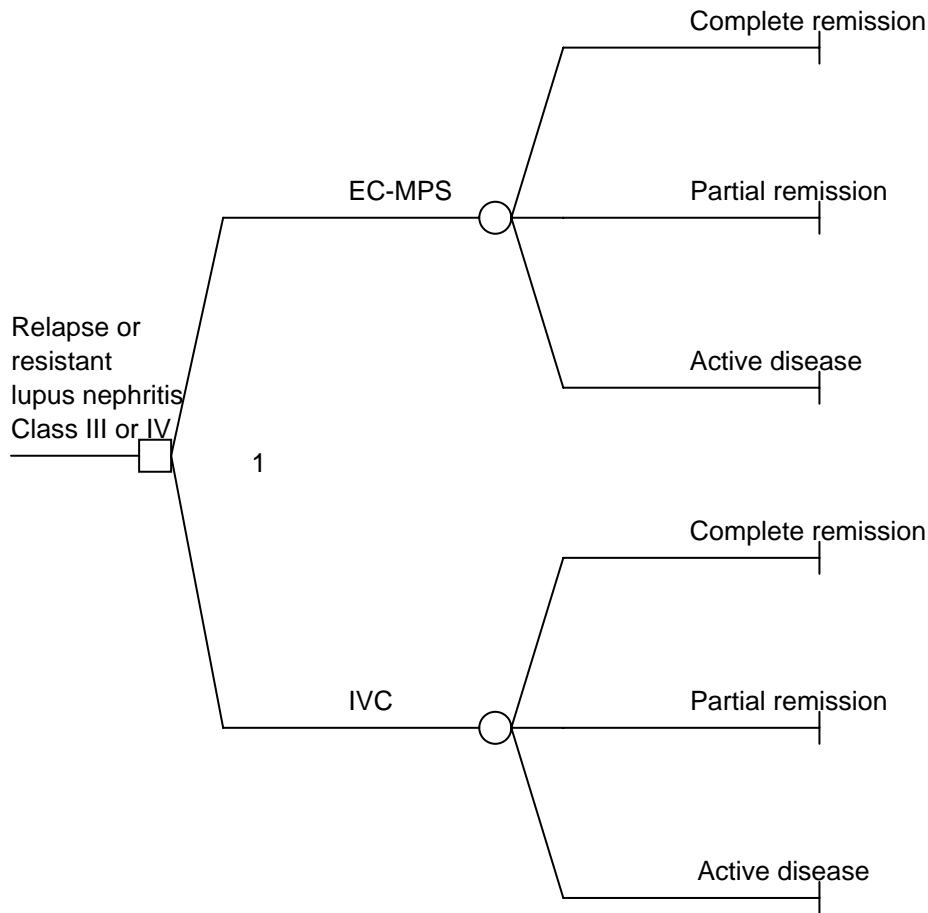
- ข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย ใช้การสัมภาษณ์ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมโครงการฯ โดยผู้ช่วยนักวิจัยในแต่ละหน่วยบริการด้วยแบบเก็บข้อมูลที่ HITAP พัฒนาขึ้น เพื่อใช้ประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ด้วยวิธี Visual Analog Scale (VAS) ซึ่งเป็นการให้คะแนนสถานะสุขภาพของตนเองในวันที่ตอบแบบสอบถาม ร่วมกับวิธี EuroQol (EQ-5D Thai version) ซึ่งเป็นการประเมินผลกระทบจากภาวะโรคที่เป็นอยู่ต่อคุณภาพชีวิตใน 5 ด้าน ประกอบด้วย ด้านการเคลื่อนไหวร่างกาย (mobility) ด้านการดูแลตนเอง (self-care) ด้านการทำกิจวัตรประจำวัน (usual activity) ด้านความเจ็บปวดและความไม่สบาย (pain/discomfort) ด้านความวิตกกังวลและซึมเศร้า (anxiety/depression) โดยในแต่ละด้านจะมีตัวเลือกอยู่ 3 ระดับ คือ ไม่มีปัญหา มีปัญหาปานกลาง และมีปัญหาอย่างมาก ซึ่งค่าที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยจะถูกแปลงด้วยสมการที่พัฒนามาจากข้อมูลการสำรวจครัวเรือนในประเทศไทย สุดท้ายจะสามารถคำนวณคะแนนอรรถประโยชน์ (utility score) ของสุขภาพต่างๆ ในคนไทย

7.2 วิธีการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์

1) ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) เป็นการวิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลต้นทุนที่ได้จากการสำรวจในหน่วยบริการที่เข้าร่วมโครงการวิจัยและสัมภาษณ์จากผู้ป่วย ส่วนข้อมูลประสิทธิผลในรูปของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดสภาวะสงบของโรคซึ่งได้จากผลการศึกษาทางคลินิก การวิเคราะห์ใช้แบบจำลองทางเลือกการตัดสินใจ (decision tree model) แสดงดังในรูปภาพที่ 1 และวิเคราะห์ความไวโดยใช้ความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis)

¹ การคำนวณปีสุขภาวะ คือ ผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ครอบคลุมทั้งระยะเวลาที่มีชีวิตยืนยาวและคุณภาพชีวิต ตัวแปรนี้มีประโยชน์ต่อการตัดสินใจเชิงนโยบาย เนื่องจากเป็นการแปลงผลลัพธ์ทางสุขภาพให้อยู่ในหน่วยที่สามารถเปรียบเทียบกับโรคอื่นได้ ดังนั้นผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์ด้านสุขภาพจึงสามารถนำไปใช้จัดลำดับความสำคัญของการรักษาโรค ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการตัดสินใจเชิงนโยบายของประเทศ

รูปที่ 1 แสดงแบบจำลอง Decision Tree



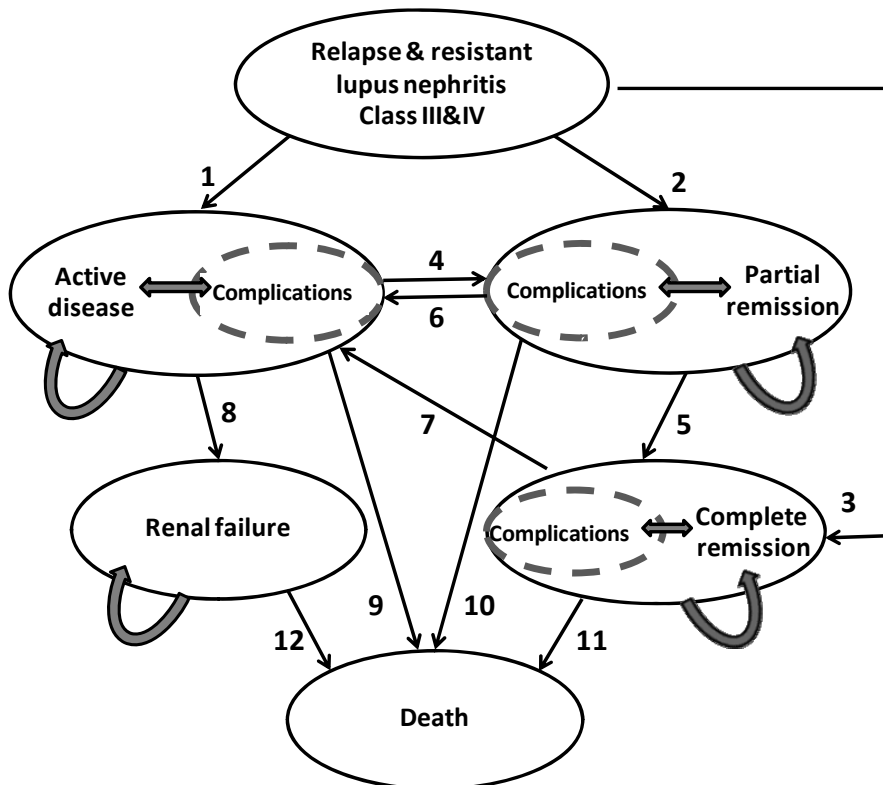
EC-MPS: enteric-coated Mycophenolate Sodium

IVC: intravenous Cyclophosphamide

แบบจำลอง decision tree นี้ใช้เพื่อประเมินต้นทุน-ประสิทธิผล ของการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis class III/IV ที่มีลักษณะทางคลินิกที่บ่งว่าโรคกลับเป็นซ้ำ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน ที่มีการกลับเป็นโรคซ้ำหรือผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา มาตรฐาน โดยกำหนดกรอบเวลาการศึกษา (time horizon) ที่ 12 และ 36 เดือน และกำหนด ทางเลือกในการรักษาเป็น 2 ทางเลือก ประกอบด้วย การรักษาด้วย enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) เปรียบเทียบกับ intravenous cyclophosphamide (IVC) โดยผลลัพธ์ที่เป็นไปได้ในการรักษาทั้งสองทางเลือกมี 3 เหตุการณ์ ได้แก่ ผู้ป่วยยังคงมีอาการ ของโรค (active disease) ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะโรคสงบบางส่วน (partial remission), และผู้ป่วย อยู่ในสภาวะโรคสงบโดยสมบูรณ์ (complete remission) โดยความเป็นไปได้ที่จะเกิดผลลัพธ์ ดังกล่าวมีความแตกต่างกันในแต่ละทางเลือก ในท้ายที่สุดผลการศึกษาก็จะสามารถเปรียบเทียบ ต้นทุนและประสิทธิผลที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาทั้งสองรายการ

2) ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) เป็นการวิเคราะห์ที่ใช้ข้อมูลต้นทุนจากการสำรวจในหน่วยบริการและสัมภาษณ์ผู้ป่วย ส่วนข้อมูลอรรถประโยชน์ได้จากการตอบแบบสัมภาษณ์คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและจากการทบทวนวรรณกรรม โดยการวิเคราะห์ใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ markov model แสดงดังในรูปภาพที่ 2 และวิเคราะห์ความไวโดยใช้ความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis)

รูปที่ 2 แสดงแบบจำลอง Markov Model



แบบจำลอง markov model นี้ใช้เพื่อประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยา EC-MPS เปรียบเทียบกับยา IVC โดยกำหนดกรอบเวลาการศึกษา (time horizon) จนผู้ป่วยกลุ่มนี้เสียชีวิต ตามแบบจำลองข้างต้นกำหนดให้สถานะสุขภาพ (health state) เริ่มต้นคือผู้ป่วย lupus nephritis class III/IV ที่มีลักษณะทางคลินิกที่บ่งว่าโรคกลับเป็นซ้ำ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน ซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่การวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยดังที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น โดยเมื่อผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้ารับการรักษาแล้ว ผู้ป่วยมีโอกาสอยู่ใน 3 สถานะสุขภาพที่แตกต่างกัน ประกอบด้วย ผู้ป่วยอาจคงอยู่ในสภาวะเป็นโรคเช่นเดิม (active disease ลูกศรหมายเลข 1), สภาวะโรคสงบบางส่วน (partial remission ลูกศรหมายเลข 2), และสภาวะโรคสงบโดยสมบูรณ์ (complete remission ลูกศรหมายเลข 3) โดยในแต่ละสถานะสุขภาพผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดอาการข้างเคียงจากยาและ/หรือเกิดโรคแทรกซ้อน (complications) ซึ่งมีผลกระทบต่อค่าใช้จ่ายและอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย

ดังนั้นสภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวจึงต้องถูกนำมาวิเคราะห์ร่วมด้วย โดยการศึกษานี้กำหนดให้ผู้ป่วยอยู่ในแต่ละสถานะสุขภาพนั้นๆ เป็นเวลา 1 เดือน (นับเป็น 1 รอบการวิเคราะห์)

ในเดือนต่อไป ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะอยู่ในสถานะเดิมของรอบที่แล้ว (ลูกศรวน) หรืออาจมีการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ยกตัวอย่างเช่น กรณีที่ผู้ป่วยยังคงอยู่ในสภาวะเป็นโรคอาจเปลี่ยนไปสู่สภาวะโรคสงบบางส่วน (ลูกศรหมายเลข 4) หรืออาจไม่ตอบสนองต่อยาและเปลี่ยนไปสู่สภาวะไตวาย (ลูกศรหมายเลข 8) หรืออาจเสียชีวิต (ลูกศรหมายเลข 9) กรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะโรคสงบบางส่วนอาจมีอาการดีขึ้นจนเข้าสู่สภาวะโรคสงบโดยสมบูรณ์ (ลูกศรหมายเลข 5) หรืออาจกลับเป็นโรคซ้ำ (ลูกศรหมายเลข 6) หรืออาจเสียชีวิต (ลูกศรหมายเลข 10) กรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะโรคสงบโดยสมบูรณ์อาจกลับเป็นโรคซ้ำ (ลูกศรหมายเลข 7) หรืออาจเสียชีวิต (ลูกศรหมายเลข 11) และสุดท้ายเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อาจเสียชีวิตจากสภาวะไตวาย (ลูกศรหมายเลข 12)

สถานะสุขภาพของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นจะเปลี่ยนไปตามระยะเวลาและอาการแสดงของโรค หรือสภาวะที่เปลี่ยนแปลงไปซึ่งได้จากผลการศึกษาทางคลินิกพร้อมกับข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม การศึกษาด้วยแบบจำลองนี้จะวิเคราะห์อย่างต่อเนื่องจนคาดว่าผู้ป่วยทุกคนเสียชีวิต จากแบบจำลองข้างต้นนักวิจัยจะทราบโอกาสที่ผู้ป่วยจะอยู่ในแต่ละสถานะสุขภาพไปตลอดช่วงชีวิต ซึ่งมีค่าต้นทุนและอรรถประโยชน์ที่แตกต่างกันระหว่างการรักษาทั้งสองวิธี ในทำนองที่สุด ผลการศึกษาจะสามารถเปรียบเทียบต้นทุนและอรรถประโยชน์ที่เกิดขึ้นตลอดชีวิตของผู้ป่วยระหว่างการรักษาด้วยยาทั้งสองรายการได้

ในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ ทั้งในส่วนของการประเมินต้นทุน-ประสิทธิผล และต้นทุน-อรรถประโยชน์ จำเป็นต้องมีการวิเคราะห์ความไวของผลการวิเคราะห์ การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis) โดยการแปรผันค่าของตัวแปรหลายตัวไปพร้อมๆ กัน ด้วยการทำ Monte Carlo simulation ที่อาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สุ่มค่าของตัวแปรที่จะใช้ในแบบจำลองซ้ำหลายๆ ครั้ง ซึ่งการศึกษานี้กำหนดขึ้นซ้ำไว้ที่ 1,000 ครั้ง การแสดงผลวิเคราะห์จะอยู่บนระนาบต้นทุน-ประสิทธิผล และต้นทุน-อรรถประโยชน์ ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการสร้างเกณฑ์การตัดสินใจในเชิงนโยบายเพื่อประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ต่อไป

8. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

การศึกษานี้ไม่น่าจะมีปัญหาในด้านของจริยธรรม เนื่องจากยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ที่ใช้ศึกษาน่าจะมีผลข้างเคียงต่ำกว่ายามาตรฐาน cyclophosphamide จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตของตัวยาในกลุ่มเดียวกันคือ MMF

9. ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ประชากรที่ใช้ศึกษาอาจมีจำนวนไม่มากพอ ที่จะทำให้เห็นความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาระหว่าง enteric-coated Mycophenolate Sodium และ cyclophosphamide ได้ เนื่องจากเป็นการศึกษานำร่อง (Pilot study) แต่ข้อมูลที่ได้ น่าจะเป็นข้อมูลพื้นฐานในด้านของประสิทธิภาพของยา และ ผลแทรกซ้อนในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วย resistant และ relapse lupus nephritis ต่อไป

10. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการตัดสินใจเลือกยาที่เหมาะสมสำหรับรักษาผู้ป่วย resistant และ relapse lupus nephritis ในประเทศไทย ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการวิจัยนี้ไม่เพียงเฉพาะประสิทธิผลทางคลินิกเท่านั้น แต่รวมถึงความคุ้มค่าทางการแพทย์ภายใต้บริบทของระบบประกันสุขภาพในประเทศไทยอีกด้วย

11. อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the Problems)

1. เรื่อง Compliance

เนื่องจากการศึกษาต้องใช้ระยะเวลานาน ทำให้อาจมีผู้ป่วยบางคนอาจได้รับยา และการตรวจรักษาไม่ครบหรือไม่ตรงตามกำหนด ทำให้ข้อมูลที่ได้ อาจผิดพลาดได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ซึ่งเป็นยารับประทาน อาจมีโอกาสมีผิดพลาดที่เกิดจากการทานยาได้สูง

แนวทางแก้ไขเพื่อลดข้อผิดพลาด : ให้ความรู้เรื่องยาที่ใช้แก่ผู้ป่วยอย่างละเอียด ให้ทำตารางบันทึกการรับประทานยา สอบถามและแนะนำผู้ป่วยทุกครั้งที่มาตรวจ มีการบันทึกประวัติข้อมูลการติดตามตัวผู้ป่วย และโทรศัพท์ติดตามเมื่อถึงกำหนดวันนัดตรวจ นอกจากนี้ข้อมูลจากการตรวจวัดระดับยาจะช่วยให้ติดตามผลการรับประทานยาได้อีกทางหนึ่งด้วยแต่ทั้งนี้จะไม่นำผลมารับปริมาณการรับประทานยา เนื่องจากการศึกษานี้เป็นแบบ fixed-dose

2. ความรุนแรงของโรค และการกำเริบที่อวัยวะสำคัญอื่น

ในบางครั้ง ผู้ป่วยที่เป็นโรค lupus nephritis อาจมีความรุนแรงของโรคเพิ่มมากขึ้น เช่น มีการเสื่อมการทำงานของไตลงอย่างรวดเร็ว หรือมีการกำเริบที่อวัยวะสำคัญอื่น ซึ่งอาจจะต้องได้รับยากดภูมิต้านทานตัวอื่น หรือ การรักษาวิธีอื่นที่อาจมีผลต่อการดำเนินโรคของภาวะ lupus nephritis ทำให้ต้องคัดออกจากการศึกษา

3. ผลข้างเคียงของยา

ผลข้างเคียงในเรื่องของการติดเชื้อแทรกซ้อน

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแทรกซ้อนที่รุนแรง อาจจำเป็นต้องหยุดยากดภูมิต้านทาน enteric-coated Mycophenolate Sodium ไว้ก่อน เมื่อการติดเชื้อดีขึ้นจึงให้ยากลับเข้าไปใหม่ ถ้าเป็นการติดเชื้อที่รุนแรงอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต อาจจำเป็นต้องหยุดยาที่ทำการศึกษาโดยพิจารณาเป็นรายๆ ไป

ผลข้างเคียงในเรื้อรังของระบบทางเดินอาหาร ในยา enteric-coated Mycophenolate Sodium

ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium เป็นยารับประทาน ซึ่งอาจมีผลข้างเคียงทางทางเดินอาหารได้แก่ ท้องเดิน คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และ ท้องอืด ถ้าอาการไม่มากพิจารณาให้ยารักษาตามอาการเพื่อลดผลข้างเคียง ถ้ายังทนต่ออาการข้างเคียงของยาไม่ได้ อาจจำเป็นต้องหยุดยาที่ทำการศึกษาโดยพิจารณาเป็นรายๆ ไป

12. การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time Schedule)

ขั้นตอนดำเนินงานวิจัย	ระยะเวลา (เดือน)					
	1-8	8-16	16-24	24-30		
1. การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าศึกษา	←		→			
2. การตรวจติดตามผลการรักษา	←		→			
3. การรวบรวมข้อมูล			←	→		
4. การวิเคราะห์ผล				←	→	
5. การเขียนรายงาน					←	→

13. งบประมาณรายจ่ายของโครงการวิจัย (Budget)

รายละเอียดในเอกสารแนบ 2

14. เอกสารอ้างอิง

- Churg J, Sobin LH: Lupus nephritis, in Churg J, Sobin LH (eds): Renal Disease, Classification and Atlas of Glomerular Diseases. New York, NY, Igaku-Shoin, 1982, pp 127-149
- Mok CC, Ho CTK, Chan KW, Lau CS, Wong RWS: Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. Arthritis Rheum 2002;46: 1003- 1013

3. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000;57:258-64.
4. Mok CC. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:71-81.
5. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus.* 2003;12:287-96
6. Budde K, Glander P, Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, Neumayer HH : Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Pharmacother* 2004 Jun;5(6): 1333-45
7. Allison AC, Eugui EM : Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* 2000 May;47(2-3):85-118.
8. BriggsWA, Choi MJ, Scheel PJ Jr : Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Feb;31(2):213-7.
9. Glicklich D,Acharya A: Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis.* 1998 Aug;32(2):318-22.
10. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME, Hogan SL, Falk RJ, Hebert LA : Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: Clinical observations. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Apr;10(4):833-9.
11. Kingdon EJ, McLean AG, Psimenou E, Davenport A, Powis SH, Sweny P, Burns A : The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis:Apilot study. *Lupus.* 2001;10(9):606-11.
12. Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, Boki KA, Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Mar;43(3):377-80
13. Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, Li L. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl).* 2002 May;115(5):705-9.
14. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Oct 19;343(16):1156-62.
15. Chan TM, Wong RWS,Lau CS,et al: Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 2001;121010A

16. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *New Engl J Med* 2005;353:2219-28.
17. Avihingsanon Y, Traitanon O, Kittikovit V, Kanjanabuch T, Praditponsilpa K, Wongchinasri J, Eiam-Ong S, Efficacy of mycophenolate – based regimens versus extended – dose intravenous cyclophosphamide in patients with resistant –type lupus nephritis , 7th International conference on new trends in immunosuppression and immunotherapy 2006; A154
18. Traitanon O, Avihingsanon Y, Kittikovit V, Kanjanabuch T, Paditpornsilpa K, Hirankarn N, Eiam-Ong S, Enteric – coated mycophenolate sodium (EC – MPS, Myfortic) for the treatment of resistant lupus nephritis , *Lupus* 2008 (In press)
19. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus*. 1998;7(9):622-9.
20. Wilson E, Jayne D, Dellow E, Fordham R, The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis, *Rheumatology* 2007;46:1096-1101.
21. Ramsey S, Willke R, Briggs A, Brown R, Buxton M, Chawla A, Cook J, Glick H, Liljas B, Petitti D, Reed S, Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: The ISPOR RCT-CEA task force report, *Value in Health*. 2005;8(5):521-533.

ข้อมูลและคำชี้แจงสำหรับอาสาสมัครและหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ การศึกษาเปรียบเทียบยามีโคฟีโนเลต โซเดียมและยาไซโคฟอสฟามาย ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ดื้อต่อยามาตรฐาน หรือกลับเป็นซ้ำ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบยามีโคฟีโนเลต โซเดียมและยาไซโคฟอสฟามาย ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ดื้อต่อยามาตรฐาน หรือกลับเป็นซ้ำในด้านประสิทธิภาพของยา ในการทำให้โรคสงบ รวมทั้งผลข้างเคียง

คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่อาสาสมัครได้รับการวินิจฉัย

ภาวะแทรกซ้อนทางไต เป็นปัญหาหลักที่สำคัญอย่างหนึ่งของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากพบได้บ่อย และในบางครั้งอาจมีการดำเนินโรครุนแรง ทำให้เกิดการเสื่อมของการทำงานของไต จนอาจเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ ปัจจุบันได้มีการแบ่งภาวะแทรกซ้อนทางไตในโรคไตเรื้อรัง ออกได้เป็น 6 กลุ่มตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก โดยดูจากลักษณะพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตที่ตรวจพบ โดยกลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มที่มีการอักเสบของไตรุนแรงและ เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคเลวที่สุด เนื่องจากการดำเนินโรครุนแรง และมีการเสื่อมของการทำงานของไตได้รวดเร็วถ้าไม่ได้รับการรักษา ในปัจจุบันการรักษาโรคไตอักเสบเรื้อรังในกลุ่มนี้ ยังมีข้อจำกัดอยู่ การรักษาหลักยังคงเป็นการใช้ยากดภูมิคุ้มกันต้านทาน กลุ่มไซโคฟอสฟามาย ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ผลการรักษาพบว่ายาในกลุ่มนี้ สามารถชะลอการเสื่อมของการทำงานของไต ลดโอกาสการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ จึงจัดเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่ง (ประมาณ 5-15 %) อาจไม่ตอบสนองต่อยาไซโคฟอสฟามาย หรือตอบสนองแค่บางส่วน ทำให้การรักษาไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร ข้อจำกัดอีกข้อหนึ่งของยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น คือ เป็นยาที่มีผลข้างเคียงสูง ผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจได้ยาไม่ครบตามขนาดที่ควรได้รับ ทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อคิดค้นยาชนิดใหม่ที่มีผลข้างเคียงต่ำและมีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา เพื่อลดผลแทรกซ้อนและทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ดื้อยาหรือไม่ตอบสนองต่อยาไซโคฟอสฟามาย หรือมีการกลับเป็นซ้ำนั้นยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าควรได้รับการรักษาอย่างไรต่อไป การรักษาที่เป็นทางเลือกในปัจจุบันคือ การให้ยาไซโคฟอสฟามาย ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานต่อไปอีกระยะหนึ่ง โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งเมื่อให้ยานานขึ้นจะมีการตอบสนองต่อยาเพิ่มขึ้น หรืออีกทางเลือกหนึ่งคือเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นที่เคยมีรายงานว่ามีการตอบสนองเกิดขึ้น ปัจจุบันได้มีการนำยากดภูมิคุ้มกันต้านทานตัวอื่นหลายชนิดมาใช้กับผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังทั้งในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ ซึ่งยาแต่ละตัวก็ให้ผลการรักษาแตกต่างกันไป ยากลุ่มยามีโคฟีโนเลต เป็นยาใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะต่อเม็ดเลือดขาว ทำให้เกิดการกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย จึงได้มีการทดลองนำมาใช้ในการรักษาภาวะโรคไตอักเสบเรื้อรัง จากผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่ายามีโคฟีโนเลต โมเฟติล ช่วยปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค สามารถลดความรุนแรงของโรค และช่วยชะลอการเสื่อมของการทำงานของไตได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง และยังมีรายงานถึง

ประสิทธิภาพของยาในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลุกลามบางส่วนที่ต่อต่อยาไซโคฟอสฟามายอีกด้วย ในปัจจุบันมีการคิดค้นยากลุ่มมัยโคฟีโนเลต ในรูปแบบใหม่ชื่อยามายฟอร์ติก ซึ่งอาจมีผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ายาตัวเดิม และให้ระดับของยามัยโคฟีโนเลตในเลือดที่สูงกว่าในขนาดยาที่เท่ากัน

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบที่ชัดเจนระหว่างยากลุ่มมัยโคฟีโนเลตซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ และยาไซโคฟอสฟามาย ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตอักเสบลุกลามที่ต่อต่อยา หรือมีการกลับเป็นซ้ำดังกล่าว จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยนี้ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาโรคไตอักเสบลุกลามที่ต่อต่อการรักษาต่อไปในอนาคต

ขั้นตอนและวิธีการศึกษา

ในเบื้องต้น ท่านจะได้รับการตรวจสอบประวัติเรื่องโรคไตอักเสบลุกลามที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาไซโคฟอสฟามาย และมีลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจเลือดและปัสสาวะบ่งว่าไม่ตอบสนองต่อยา หรือตอบสนองต่อยาไม่ดีเท่าที่ควร หรือมีการกลับเป็นซ้ำ ท่านจะได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดโดยอายุรแพทย์โรคไต เจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อประเมินสภาวะของโรค และเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มการรักษา รวมทั้งจะได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา อิมมูโนวิทยา และการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคว่ายังมีอาการอักเสบของเนื้อไตอยู่จริง เข้าได้กับกลุ่มที่ 4 ตามเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลก

จากนั้นท่านอาจจะได้รับการรักษาชนิดใดชนิดหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ท่านอาจจะได้รับยาเม็ดรับประทานคือยา มัยโคฟีโนเลต โซเดียม (ชื่อการค้า มายฟอร์ติก) โดยรับประทานวันละ 2 ครั้งหลังอาหารเช้าและเย็น ห่างกันประมาณ 12 ชั่วโมง โดยทานทุกวันเป็นระยะเวลา 12 เดือน และได้รับยาตัวอื่นที่ใช้ในการรักษาโรคไตอักเสบลุกลามที่จำเป็น เช่น ยากลุ่มคอดีโคสเตียรอยด์ ยาลดความดันโลหิต ยาขับปัสสาวะ เป็นต้น

ในตลอดช่วงเวลาที่ได้รับยา ท่านจะได้รับการดูแลโดยอายุรแพทย์โรคไตอย่างใกล้ชิด โดยจะได้รับการนัดตรวจติดตามผลการรักษาทุกเดือน เป็นระยะเวลา 12 เดือน มีการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อติดตามการดำเนินโรคเป็นระยะๆ รวมทั้งติดตามแก้ไข้ปัญหาเรื่องผลข้างเคียงของยา

2. ท่านอาจจะได้รับยายามาตราฐานไซโคฟอสฟามาย ในขนาด 0.5-1 กรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเดือนละครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยให้ยาที่โรงพยาบาล หลังให้ยาสามารถกลับบ้านได้โดยไม่ต้องนอนพักค้างคืนที่โรงพยาบาล และหลังจากครบ 6 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการเปลี่ยนเป็นยามัยโคฟีโนเลต โซเดียม (ชื่อการค้า มายฟอร์ติก) ในขนาด 720 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 6 เดือน รวมระยะเวลาให้ยาทั้งหมด 12 เดือน

ในตลอดช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา ท่านจะได้รับการดูแลโดยอายุรแพทย์โรคไตอย่างใกล้ชิด โดยจะได้รับการนัดตรวจติดตามผลการรักษาทุกเดือน เป็นระยะเวลา 12 เดือน มีการ

เจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อติดตามการดำเนินโรคเป็นระยะๆ รวมทั้งติดตามแก้ไข้ปัญหาเรื่องผลข้างเคียงของยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้จากการใช้ยามัยโคฟีโนเลต โซเดียมเท่าที่มีรายงานในปัจจุบัน ส่วนใหญ่คือผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเดิน คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และ ท้องอืด อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจพบได้ ได้แก่ ติดเชื้อแทรกซ้อน และ อาการทางระบบโลหิตวิทยา เช่น เม็ดเลือดขาวต่ำและ ซีด (พบได้น้อยกว่า 10 %) ผู้ใช้ยาส่วนมากมักทนต่อยาได้ดี มีน้อยรายที่ต้องหยุดยาเนื่องจากทนต่อผลข้างเคียงไม่ไหว

การให้ข้อมูลด้านค่าใช้จ่ายและคุณภาพชีวิต

ท่านจะถูกสัมภาษณ์เพื่อเก็บข้อมูลเพิ่มเติมสองส่วน คือ

1. ข้อมูลค่าใช้จ่ายของท่าน ที่เกิดขึ้นจากการมารับการรักษา ประกอบด้วย ค่าใช้จ่ายในการเดินทางมาโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายในครัวเรือนจากการดูแลรักษาอาการเจ็บป่วยของท่าน
2. ข้อมูลคุณภาพชีวิตของท่านในระหว่างการศึกษา โดยครอบคลุม 5 ประเด็นดังนี้ ด้านผลกระทบจากสภาวะสุขภาพต่อการเคลื่อนไหวร่างกาย ด้านผลกระทบจากสภาวะสุขภาพต่อการดูแลตนเอง ด้านผลกระทบจากสภาวะสุขภาพต่อการทำกิจวัตรประจำวัน ด้านผลกระทบจากสภาวะสุขภาพต่อความเจ็บปวด ด้านผลกระทบจากสภาวะสุขภาพต่อความวิตกกังวล ซึมเศร้า

ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับยาและรับการนัดตรวจติดตามผลการรักษาทุกเดือน เป็นระยะเวลารวม 36 เดือน โดยจะได้รับยาที่ใช้ในการศึกษาเป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ทั้งนี้ไม่รวมถึงค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานอื่นๆ นอกจากนั้นท่าน จะได้รับการดูแลรักษาโดยอายุรแพทย์โรคไตอย่างใกล้ชิดตลอดช่วงการศึกษา ส่วนในระยะเวลา 24 เดือนหลัง ซึ่งจะมีการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อติดตามการดำเนินโรคเป็นระยะๆ รวมทั้งติดตามแก้ไข้ปัญหาเรื่องผลข้างเคียงของยา จะเป็นไปตามสิทธิการรักษาของผู้ป่วยเอง

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของอาสาสมัคร

การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจ โดยท่านอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวออกจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อ ข้อมูลต่างๆ ที่ได้รับจากท่านในระหว่างการศึกษาจะถูกเก็บไว้เป็นความลับไม่มีการเผยแพร่สู่สาธารณชน หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อคณะผู้วิจัย หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 02-2564251 ต่อ 202 ซึ่งยินดีจะให้คำตอบแก่ท่านทุกเมื่อ

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้า (ชื่อ-สกุล) _____

ได้รับทราบรายละเอียดของโครงการวิจัยของ และยินดีเข้าร่วมในโครงการวิจัย โดยข้าพเจ้า
อนุญาตให้ทำการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจ, รับการรักษาด้วยยามัยโคฟีโนเลต โซเดียม และการ
ตรวจเลือดและปัสสาวะเพื่อติดตามผล ตามระยะเวลาที่กำหนด

ลงชื่อ _____ (ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย)
(_____)

กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตัดสินใจเองได้

ชื่อผู้อนุญาต _____ เกี่ยวข้องเป็น _____
(_____)

_____ พยาน
(_____)

_____ (ผู้วิจัย)
(_____)

วันที่ _____