

บทความพิเศษ

โรคไตอักเสบลูปัส (Nephrology Update: Lupus Nephritis)

บัญชา สิริระพนธ์

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคไตอักเสบลูปัส (Lupus nephritis) เป็นสาเหตุสำคัญของการเพิ่มอัตราการเจ็บป่วย และการเสียชีวิตในผู้ป่วย systemic upus erythematosus (SLE) มีอาการแสดงของโรคหลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการแสดงทางไตใดๆ จนโรคไตรุนแรงต้องได้รับการบำบัดทดแทนทางไต จากข้อมูลการลงทะเบียนบำบัดทดแทนทางไตของสมาคมโรคไตปี พ.ศ. 2557 พบว่า lupus nephritis เป็นสาเหตุของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายพบเป็นอันดับที่ 6 ดังนั้น lupus nephritis จึงเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทย บทความนี้กล่าวโดยสรุปถึงกลไกการเกิดโรค อาการ อาการแสดงของโรค และแนวทางการรักษา lupus nephritis

กลไกการเกิดโรค

Lupus nephritis เป็น immune complex-mediated glomerular diseases เนื่องจากพยาธิสภาพหลักเกิดจาก immune complex สะสมบริเวณโกลเมอรูลัส และท่อไต โดยผ่านขบวนการเกิด immune complex คือ

1. Tolerance hypothesis จากความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้สร้างแอนติบอดีต่อเซลล์ตนเอง (dsDNA, Sm antigen, C1q) จากเซลล์ลิ้มโฟไซด์ (autoreactive B และ T-lymphocyte cells) โดยส่วนใหญ่แอนติบอดีเป็น IgG subclass (IgG1 และ IgG3) ซึ่งสามารถจับและกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์มากกว่า IgG2 และ IgG4 ทำให้เกิดเป็น immune complex สะสมในอวัยวะต่างๆ รวมทั้งโกลเมอรูลัส และท่อไต

2. Clearance hypothesis จากความผิดปกติในขบวนการกำจัดสิ่งแปลกปลอม และ apoptosis cells ในร่างกายบกพร่อง และการลดลงของคอมพลีเมนต์ในร่างกาย ทำให้การจัด immune complex ลดลง ดังนั้นจึงเกิดการสะสมของ immune complex ในร่างกาย แล้วเกิดการกระตุ้นขบวนการอักเสบผ่านเซลล์อักเสบ คอมพลีเมนต์ และ inflammatory cytokines ต่างๆ ก่อให้เกิดพยาธิสภาพไต โดยกลไกการเกิด immune complex

Immune complexes ส่วนใหญ่เกิดจาก anti dsDNA จับกับ DNA หรือแอนติบอดีต่อส่วนประกอบของ chromatin, C1q, laminin, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitin และ ribosomes เป็น immune complexes แล้วเกิดการสะสมบริเวณโกลเมอรูลัสและท่อไต โดยพบว่า immune complex ขนาดใหญ่และประจุลบมีการสะสมบริเวณ mesangium และ subendothelium ของโกลเมอรูลัส ส่วน immune complex ขนาดเล็กและประจุบวกสามารถหลุดลอดผ่านผนังชั้น glomerular basement membrane (GBM) ได้เกิดการสะสมบริเวณ subepithelium ของโกลเมอรูลัส แล้วเกิดการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์สร้าง chemoattractants (C3a และ C5a) ชักนำให้มีการสะสมของ chemotactic neutrophils กับ lymphocytes ทำให้เกิดพยาธิสภาพไตอักเสบ

จากกลไกทางความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันของโรค lupus nephritis ดังกล่าวข้างต้นทำให้เกิดขบวนการอักเสบของไต กระตุ้นการสะสมของเซลล์อักเสบผ่านการเพิ่มขึ้นของ adhesion molecules บนเซลล์ endothelium การสร้าง inflammatory cytokines ต่างๆ ได้แก่ including tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6), tumor growth factor-beta, interferon-gamma, chemokines และ platelet-derived growth factors เป็นต้น

นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น การแสดงของยีน Fc-gamma-RIIIa-F158 receptor allele and Fc-gamma-RIIIb บนผิวเซลล์ macrophages ความสัมพันธ์กับการเกิด lupus nephritis¹ ปัจจัยทางฮอโมนจากเอสโตรเจนเป็นปัจจัยกระตุ้นให้โรคกำเริบ ส่วนแอนโดเจนช่วยป้องกันการกำเริบของโรค โดยเห็นได้จากเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์มีโอกาสเกิดโรค SLE มากกว่าเพศชายประมาณ 8-10 เท่า และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมจากแสงแดด หรือแสงอัลตราไวโอเลต และยาบางชนิด เช่น hydralazine และ procainamide เป็นปัจจัยกระตุ้นให้โรคกำเริบได้

อาการและอาการแสดงของโรค

Lupus nephritis พบประมาณร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วย SLE สามารถเกิดอาการ และอาการแสดงในหลายระบบของร่างกาย (Table 1) ลักษณะการดำเนินโรคมีช่วงสงบ และช่วงกำเริบของโรคเป็นระยะๆ ได้ มีอาการแสดงของโรคทางไตได้หลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการแสดงทางไตใดๆ เรียกว่า asymptomatic hematuria หรือ asymptomatic proteinuria เกิดไตอักเสบแบบ nephritis หรือ nephrotic syndrome (โปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม) เกิดไตวายอย่างรวดเร็วที่เรียกว่า rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) และจนสุดท้ายเกิดไตวายเรื้อรัง (chronic glomerulonephritis) อาการ และอาการแสดงทางไต ขึ้นกับระยะของโรค และพยาธิสภาพไต โดยจะมีอาการรุนแรงมากใน lupus class III-IV² ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วย บวม มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โปรตีนรั่วในปัสสาวะ ความดันโลหิตสูง และการทำงานของไตลดลง

นอกจากนี้ผู้ป่วย lupus nephritis สามารถตรวจพบการสะสมของ immune complex บริเวณ tubular basement membranes ทำให้เกิดพยาธิสภาพบริเวณท่อไตเกิดเป็น interstitial nephritis และ renal tubular acidosis (RTA) ซึ่งพบได้ทั้งกลุ่ม type 1 RTA ที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และ type 4 RTA ที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง และมีรายงานการตรวจพบการอุดตันของหลอดเลือดภายในไต (microvascular thrombi) เข้าได้กับ thrombotic microangiopathy คล้ายกับกลุ่มโรค

thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), vasculitis หรือ atheroembolic disease ซึ่งจะมีอาการเด่นคือ ตรวจพบการอุดตันของหลอดเลือดตำแหน่งอื่นของร่างกาย livedo reticularis เกิดเลือดต่ำ ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว และสัมพันธ์กับการตรวจพบ antiphospholipid antibodies คือ lupus anticoagulant (LA) และ anti-cardiolipin antibodies

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย SLE ให้ผลบวกต่อ anti-nuclear antibody (ANA) สูงถึงร้อยละ 90 แต่มีความจำเพาะเจาะจงเพียงร้อยละ 30 ดังนั้น ANA จัดว่าเป็นการตรวจระยะเบื้องต้นเพื่อช่วยการวินิจฉัยได้ดี การตรวจ anti-double stranded DNA antibodies และ anti-C1q antibodies ช่วยในการวินิจฉัย lupus nephritis มีความจำเพาะเจาะจงสูงถึงร้อยละ 90-95 แต่มีความไวในการตรวจสูงเพียงร้อยละ 40 จากระดับ anti-double stranded DNA antibodies สามารถบอกถึงการกำเริบ และความรุนแรงของโรคจึงมีประโยชน์ในการช่วยติดตามการรักษา ส่วนการตรวจ anti-phospholipid antibodies พบประมาณร้อยละ 25-50 ของผู้ป่วย lupus nephritis สัมพันธ์กับการอุดตันของหลอดเลือดไต glomerular capillary thrombosis, Libman-Sachs "endocarditis" และการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน แต่มีความจำเพาะต่อการวินิจฉัย lupus nephritis ต่ำ

Table 1 อาการ และอาการแสดงของระบบต่างๆ ในผู้ป่วย SLE

Percent	Site	Clinical manifestation
100	-	Fever, weight loss
95	Musculoskeletal	Arthralgias, synovitis, arthritis
80	Serosa	Pleuritis, pericarditis
75	Skin	Malar rash, photosensitivity, alopecia
50	Hematologic	Anemia, leucopenia, thrombocytopenia, thrombosis
50	Kidney	- Proteinuria (100%), nephrotic syndrome (45-65%) - Granular cast (30%), red blood cell cast (10%) - Microhematuria (80%), macrohematuria (1-2%) - Impaired renal function (40-80%), RPGN (30%), acute kidney injury (1-2%) - Hypertension (15-50%) - Hyperkalemia (15%) - Tubular abnormalities (usually asymptomatic; 60-80%)

การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีไตอักเสบกำเริบ (renal flare) หรือการกลับเป็นซ้ำของโรค (renal relapse) อาศัยอาการ อาการแสดง คลินิกทางไต และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เปลี่ยนแปลง ได้แก่ อาการบวม ผื่นหลอดเลือดอักเสบ ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ระดับฮีโมโกลบินลดลง ปริมาณเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะมี RBC casts หรือ dysmorphic RBCs เพิ่มขึ้น ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น การทำงานไตลดลง การเพิ่มขึ้นของระดับ anti-double stranded DNA titer และการลดลงของระดับคอมพลีเมนต์ในเลือด โดยเฉพาะระดับ C3 และ CH50 ผลการตรวจดังกล่าวสัมพันธ์กับความรุนแรงพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีอาการแสดงดังกล่าวไม่ชัดเจน ไม่พบความสัมพันธ์การตรวจดังกล่าวกับความรุนแรงพยาธิสภาพ จำเป็นต้องประเมินการตรวจวินิจฉัยวิธีใหม่เพิ่มเติม และการตรวจ

พยาธิสภาพไตเป็นลำดับต่อไป

การตรวจพยาธิสภาพไต

การตรวจพยาธิสภาพไตจะมีประโยชน์ทั้งในแง่การวินิจฉัยโรค เนื่องจากมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีอาการทางไตนำมาก่อนการวินิจฉัยโรค SLE การตรวจพยาธิสภาพไตจัดว่าเป็นดัชนีที่ดีมากในการช่วยประเมินความรุนแรงโรค และบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคในผู้ป่วย lupus nephritis ในปี พ.ศ. 2546 มีการประชุมของ International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN/RPS)³ ได้มีการแก้ไขปรับปรุงการแบ่งกลุ่มของโรคใหม่เป็น 6 ระยะ ตามลักษณะของพยาธิสภาพไตตามการตรวจด้วยเทคนิค light microscopy เป็นหลัก (Table 2) เพื่อให้เกิดความเข้าใจตรงกันในแต่ละกลุ่มของพยาธิสภาพชัดเจนขึ้น และเพิ่มการประเมิน

Table 2 การจัดแบ่งกลุ่มพยาธิสภาพ lupus nephritis ตาม ISN/RPS ปี 2546³

ISN/RPS 2546	
Class I	Minimal mesangial LN - Normal glomeruli by LM, but mesangial immune deposits by IF
Class II	Mesangial proliferative LN - Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by LM, with mesangial immune deposits - May be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by IF or EM, but not by LM
Class III	Focal LN - Focal, segmental (III-S) or global GN (III-G) involving < 50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits - III (A): active lesions - III (A/C): active and chronic lesions - III (C): chronic lesions
Class IV	Diffuse LN - Diffuse, segmental (IV-S) or global GN (IV-G) involving > 50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits. - This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation - IV (A): active lesions - IV (A/C): active and chronic lesions - IV (C): chronic lesions
Class V	Membranous LN - Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by LM and by IF or EM, with or without mesangial alterations - Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed
Class VI	Advanced sclerosis LN - > 90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity

EM: Electron microscopy; GN: Glomerulonephritis; IF: Immunofluorescence; LM: Light microscopy; LN: lupus nephritis

ความรุนแรงของโรค และความเรื้อรังของโรคในแต่ละกลุ่มพยาธิสภาพ โดยปัจจุบันการใช้การแบ่งกลุ่มพยาธิสภาพ lupus nephritis ตาม ISN/RPS ได้มีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น และสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค และการดำเนินโรค อย่างไรก็ตามการตรวจพยาธิสภาพเป็นหัตถการที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาทำในผู้ป่วย lupus nephritis ที่มีข้อบ่งชี้ ดังต่อไปนี้

1. การวินิจฉัยโรค เช่น จากข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยไม่สามารถวินิจฉัยโรค SLE ได้ ซึ่งผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีเพียงอาการแสดงทางไต เช่น nephritis หรือ nephrotic syndrome มาพบแพทย์

2. การประเมินความรุนแรง (activity index) และความเรื้อรัง (chronicity index) ของโรค (Table 3) ซึ่งในกรณีพยาธิสภาพไตมี activity index สูง จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเต็มที่ ในทางตรงกันข้ามหากพยาธิสภาพไตมี chronicity index สูงบ่งชี้ถึงการอักเสบเรื้อรังเกิดขึ้น ส่วนใหญ่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการประเมินความรุนแรง และความเรื้อรังดังกล่าวจะช่วยให้การพยากรณ์โรค และวางแผนการรักษาต่อไป

ลักษณะพยาธิสภาพไตบางอย่างจำเพาะต่อ lupus nephritis คือ

1) การตรวจด้วยเทคนิค light microscopy พบ hematoxylin bodies แต่อย่างไรก็ตามพบเพียงร้อยละ 2 ของผู้ป่วย lupus nephritis หรือการตรวจพบ wire loop / hyaline thrombi ซึ่งเกิดจาก subendothelial immune deposit ทำให้

ผนัง capillary หนาตัว หรือเกิด thrombi อุดตันใน capillary lumen

2) การตรวจ immunofluorescence (IF) ย้อมติด immunoglobulin ทั้ง 3 isotype (IgG, IgA, IgM) ร่วมกับ complement (C3, C1q) เรียกลักษณะการย้อมติด IF แบบนี้ว่า “full-house” แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานพบการติด full-house ใน infective endocarditis, HIV associated immune complex glomerulonephritis, hepatitis C associated immune complex glomerulonephritis, shunt nephritis และ post-streptococcal glomerulonephritis ได้

3) การตรวจด้วยเทคนิค electron microscopy พบ electron dense deposit ที่มีการเรียงตัวของ fibrillar ขนาด 10-15 นาโนเมตร เป็นลักษณะ “fingerprinting” หรือตรวจพบ electron dense deposit ภายใน renal endothelial cell เรียกว่า “tubuloreticular inclusion” แต่อย่างไรก็ตามลักษณะ tubuloreticular inclusion สามารถพบได้ในผู้ป่วย HIV nephropathy และผู้ป่วย hepatitis C ที่ได้รับยา interferon-alpha ได้

แนวทางการรักษาของโรค lupus nephritis^{4,5}

หลักการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis จะพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเรื้อรัง และการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ เชื้อชาติ African Americans เพศชาย การทำงานของไตลดลง โปรตีนรั่วในปัสสาวะมาก ภาวะโลหิตจาง ไม่ตอบสนองยากดภูมิคุ้มกันหลังรักษา 3 เดือน

Table 3 การประเมินความรุนแรงของพยาธิสภาพไตในผู้ป่วย lupus nephritis

Activity index	Chronicity index
Glomerular abnormalities	
1. Cellular proliferation	1. Glomerular sclerosis
2. Fibrinoid necrosis, karyorrhexis	2. Fibrous crescents
3. Cellular proliferation	
4. Hyaline thrombi, wire loop	
5. Leukocyte infiltration	
Tubulointerstitial abnormalities	
6. Mononuclear cell infiltration	3. Interstitial fibrosis
	4. Tubular atrophy

- แต่ละข้อให้คะแนนตามความรุนแรงของพยาธิสภาพตั้งแต่ 0 ถึง 3 ยกเว้น fibrinoid necrosis และ cellular crescents จะให้คะแนนเป็น 2 เท่า
- คะแนน activity index สูงสุดเท่ากับ 24 และ chronicity index สูงสุดเท่ากับ 12

โรคไตกำเริบบ่อย และ lupus nephritis class III-IV จากพยาธิสภาพไต^{6,7} โดยปัจจุบันส่วนใหญ่แบ่งการรักษาโรคตามพยาธิสภาพไตแต่ละระยะของ lupus nephritis ดังนี้

1. Minimal mesangial lupus nephritis (class I) การรักษาทตามอาการ และอาการแสดงนอกไตของ SLE เป็นหลัก แต่ยังคงจำเป็นต้องมีการติดตามอาการของผู้ป่วยเป็นระยะ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีโอกาสเกิดการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพแบบรุนแรงในระยะอื่นๆ ได้

2. Mesangial lupus nephritis (class II) หากตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัมต่อวัน ให้การรักษาเน้นตามอาการ และอาการแสดงนอกไตของ SLE เป็นหลัก แต่หากตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3 กรัมต่อวัน เข้าได้กับ lupus podocytopathy ใช้พิจารณาการรักษาด้วย corticosteroids 1 มก./กก./วัน อย่างน้อย 4 สัปดาห์ หรือ cyclosporine 3-5 มก./กก./วัน เช่นเดียวกับผู้ป่วย minimal change disease

3. Focal/diffuse proliferative lupus nephritis (class III-IV) เป็นกลุ่มที่พบบ่อยที่สุด จะมีอาการรุนแรง โดยเฉพาะ class IVA ส่วนใหญ่ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน ปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ความดันโลหิตสูง และการทำงานไตลดลง มีโอกาสเกิดไตเรื้อรังสูง จึงมีการพยากรณ์โรคไม่ดี ดังนั้นจำเป็นต้องรีบให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอย่างเต็มที่ เพื่อป้องกันการเสื่อมของไต และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย แนะนำการรักษาดังนี้ (Table 4)

3.1 ระยะ initial therapy เป็นการรักษาในระยะที่มีความสำคัญมาก หวังผลให้พยาธิสภาพที่รุนแรงสงบลงอย่างรวดเร็ว ลดโอกาสการเกิดไตวาย และการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในปัจจุบันจะเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มต่างๆ ร่วมกับ pred-

nisolone เสมอ เนื่องจากมีการศึกษายืนยันชัดเจนว่า การให้ยา prednisolone เพียงอย่างเดียวมีอัตราการเกิดไตวาย และอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าการได้รับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่นร่วมด้วยเสมอ จึงแนะนำให้ corticosteroids (prednisolone) 0.5-1.0 มก./กก./วัน ร่วมกับ IV cyclophosphamide ขนาด 0.5-1 กรัมต่อ ตร.ม.ของพื้นที่ผิวกาย เดือนละครั้ง หรือ mycophenolate mofetil (MMF) 2-3 กรัม/วัน ติดต่อกัน 6 เดือน หากอาการของโรคเลวลงหลังรักษาแล้ว 3 เดือน แนะนำเปลี่ยนการรักษาสลับกันระหว่าง IVCY กับ MMF หรือทำการเจาะขึ้นเนื้อไตซ้ำ (Table 4)

3.2 ระยะ maintenance therapy เป็นการรักษาต่อเนื่องจากระยะ initial therapy เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค เนื่องจากผู้ป่วย lupus nephritis มีโอกาสเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 50 หลังการรักษา 3 ปีแรก และพยายามปรับยาให้ทั้งควบคุมโรคได้ และเกิดผลข้างเคียงจากยาน้อยที่สุด แนะนำ azathioprine 1.5-2.5 มก./กก. ต่อวัน หรือ MMF 1-2 กรัม/วัน ร่วมกับ prednisolone น้อยกว่า 10 มก./วัน เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี โดยพิจารณาระยะเวลาการให้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นรายๆ บางรายอาจต้องให้นานมากกว่า 3 ปี หากไม่สามารถเลือกใช้ยาดังกล่าวได้พิจารณาเลือกใช้ cyclosporine ร่วมกับ prednisolone น้อยกว่า 10 มก./วัน

4. Membranous lupus nephritis (class V) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการ nephrotic syndrome คือ บวม ปัสสาวะมีโปรตีนมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน และส่วนหนึ่งของผู้ป่วยประมาณร้อยละ 40 มาด้วยปัสสาวะมีโปรตีนน้อยกว่า 3.5 กรัมต่อวัน ส่วนใหญ่ผลการตรวจเลือด และปัสสาวะไม่พบว่ามีไตอักเสบรุนแรงได้แก่ ปริมาณเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะน้อย โดยเฉพาะ RBC cast หรือ dysmorphic RBC หน้าที่ไตทำงานปกติ ระดับ anti-dou-

Table 4 หลักการรักษาในระยะ initial therapy และ ของ lupus nephritis class III-IV

Induction treatment (4-6 months)	Maintenance treatment (at least 12 months)
Oral MMF 2-3 g/day or	Oral MMF 1-2 g/day or
IV cyclophosphamide 0.5-1.0 g/m ² monthly or	Oral azathioprine 1-2 mg/kg/day or
IV cyclophosphamide 0.5 g every 2 wks for 3 months or	Oral cyclosporine 5-6 mg/kg/day
Oral cyclophosphamide 1-3 mg/kg/day	
Plus	Plus
Oral prednisolone 0.5-1.0 mg/kg/day for 6-8 wks, then tapered gradually to 5-10 mg/day	Low dose oral prednisolone 5-10 mg/day or alternative day
+/- IV methylprednisolone 0.5-1.0 g/day for 3 days	

ble stranded DNA titer และระดับ complement และความดันโลหิตเป็นปกติ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงโรคน้อยกว่า class III A หรือ class IV แต่อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพไป (transformation) เป็น proliferative lupus nephritis ได้สูงถึงร้อยละ 35 นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายมาด้วยอาการทาง nephrotic syndrome โดยไม่มีอาการทางระบบอื่นๆ ของโรค SLE ในช่วงแรกของการวินิจฉัยโรค และมีโอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน เช่น renal thrombosis, pulmonary emboli ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยกลุ่มนี้ สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีข้อมูลชัดเจนในปัจจุบัน แนะนำว่ากรณีผู้ป่วยพบร่วมกับ class III A หรือ class IV A พิจารณาเลือกการรักษาแบบ proliferative lupus nephritis ดังกล่าวข้างต้น ส่วนกรณีผู้ป่วยมีอาการ nephrotic syndrome การทำงานของไตลดลง หรือปัสสาวะมีโปรตีนมากกว่า 2-3.5 กรัมต่อวัน ควรพิจารณาเลือกให้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งต่อไปนี้ 1) cyclosporine รับประทาน ขนาด 4-6 มก./กก./วัน 2) IV cyclophosphamide (IVCY) ขนาด 0.5-1 กรัมต่อ ตร.ม.ของพื้นที่ผิวกาย 3) MMF รับประทาน ขนาด 2-3 กรัม/วัน หรือ 4) azathioprine 1.5-2.5 มก./กก. ต่อวัน ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 เดือน ร่วมกับยา prednisolone 0.5 มก./กก. ส่วนกรณีผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 2-3.5 กรัมต่อวัน และการทำงานของไตปกติ ควรพิจารณาควบคุมความดันโลหิตสูงน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท และโปรตีนในปัสสาวะด้วยยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB)

5. Advanced sclerosing lupus nephritis (class VI)

จะมีลักษณะอาการเข้าได้กับโรคไตเรื้อรัง ปัสสาวะยังคงมีโปรตีนและเม็ดเลือดแดงได้ ร่วมกับความดันโลหิตสูง และระดับการทำงานของไตลดลงแบบเรื้อรัง ได้มักจะมีขนาดเล็ก โดยพยาธิสภาพไตพบ glomerular sclerosis มากกว่าร้อยละ 90 จึงเน้นรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก เช่น การควบคุมความดันโลหิตน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท ควบคุมไขมันในเลือดให้ LDL-cholesterol น้อยกว่า 70-100 มก./ดล. ไม่ควรให้ยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากมักไม่เปลี่ยนแปลงผลการรักษา กลับจะเกิดผลเสียจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันด้วย

ทุกระยะของโรค lupus nephritis แนะนำว่าควรให้ hydroxychloroquine ปริมาณได้สูงสุด 6-6.5 มก./กก. หากไม่มีข้อห้ามของการใช้ยา hydroxychloroquine

ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย focal/diffuse proliferative lupus nephritis (class III-IV)

ระยะ initial therapy

1. High dose intravenous cyclophosphamide (IVCY)

การศึกษาในระยะแรกของยา IVCY เริ่มจาก National Institute of Health (NIH) ของประเทศสหรัฐอเมริกาศึกษาติดตามผู้ป่วย 107 รายนานถึง 10 ปี พบว่า การรักษาด้วย IVCY ขนาด 0.5-1 กรัมต่อ ตร.ม.ของพื้นที่ผิวกาย ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นตาม nadir WBC count หากมากกว่า 4,000/ไมโครลิตร เดือนละครั้งนาน 6 เดือน ร่วมกับ prednisolone 0.5-1.0 มก./กก.ต่อวัน สามารถลดการเกิดไตวายเรื้อรังได้ถึงร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับยา prednisolone เพียงอย่างเดียว ในระยะต่อมา NIH ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา IVCY ร่วมกับ intravenous methylprednisolone (IVMP) ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา IVCY ร่วมกับ IVMP มีอัตราการเสื่อมของการทำงานของไตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ IVMP เพียงอย่างเดียว เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 10 ปี โดยที่ผลข้างเคียงของการรักษา คือ การติดเชื้อ การเกิดมะเร็ง การเป็นหมัน ผมหร่วง ไม่แตกต่างกัน^๘ ดังนั้นการรักษาด้วยยาสองชนิดร่วมกันถือว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาสูง น่าจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีไตเสื่อมอย่างรุนแรง แต่คงต้องระวังปัญหาแทรกซ้อนจากการกดภูมิคุ้มกันมากเกินไป โดยเฉพาะการติดเชื้อแทรกซ้อน ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วย lupus nephritis ของประเทศไทย^๙ ดังนั้นในปัจจุบันแนะนำการใช้ยา IVCY ขนาด 0.5-1 กรัมต่อ ตร.ม.ของพื้นที่ผิวกาย ร่วมกับยา prednisolone 0.5 มก./กก. ต่อวัน เดือนละครั้งติดต่อกัน 6 เดือน เป็นมาตรฐานในการรักษา proliferative lupus nephritis

2. Low dose intravenous cyclophosphamide (IVCY)

การศึกษา Euro-lupus Nephritis trial¹⁰ ในกลุ่มประเทศทางยุโรป ลดขนาดการให้ยา IVCY เพื่อลดผลข้างเคียงของยา จึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ IVCY 0.5-1.0 กรัม/ตร.ม.ต่อวัน เดือนละครั้งนาน 6 เดือน แล้วให้ยาทุก 3 เดือนอีก 2 ครั้ง ถือว่าเป็นกลุ่ม High dose IVCY เทียบกับการให้ยา IVCY ขนาดต่ำคือ 500 มก. ทุก 2 สัปดาห์ ทั้งหมด 6 ครั้ง และให้ยา azathioprine (AZA) ต่อจนครบอย่างน้อย 30 เดือน ถือว่าเป็นกลุ่ม Low dose IVCY ทั้งสองกลุ่มจะได้ IVMP และ prednisolone ร่วมด้วย พบว่าประสิทธิภาพการรักษา และอัตราการเข้าสู่ไตวายเรื้อรังใกล้เคียงกัน หลังติดตามนานถึงประมาณ 10 ปี¹¹ แต่มีผลข้างเคียงจากการติดเชื้อในกลุ่ม Low dose IVCY น้อยกว่า High

dose IVCY ดังนั้นการรักษาด้วย Low dose IVCY จัดว่าเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา proliferative lupus nephritis แต่คงต้องพึงระวังว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าในการอื่น ๆ ที่ผ่านมา

3. Oral cyclophosphamide (POCY)

การรักษาด้วย POCY ขนาด 50-100 มก.ต่อวัน ร่วมกับ prednisolone ในช่วง 6 เดือนแรก แล้วต่อด้วยการให้ AZA พบว่าประสิทธิภาพการรักษาใกล้เคียงกับการให้ IVCY ร่วมกับ prednisolone เมื่อติดตามนาน 2 ปี¹² แต่ผลข้างเคียงในกลุ่ม POCY สูงกว่าชัดเจนคือ การติดเชื้อ herpes zoster ร้อยละ 19 เทียบกับ 9 และการขาดประจำเดือนร้อยละ 50 เทียบกับ 29 เมื่อพิจารณาถึงปริมาณยา cyclophosphamide ที่ได้รับพบว่าผู้ป่วยที่ได้ POCY จะได้รับยาปริมาณสูงกว่า IVCY

4. Mycophenolate mofetil (MMF)

MMF จึงมีความจำเพาะในลดการแบ่งตัวของ proliferative lymphocyte ระยะแรกจากการศึกษาในฮ่องกง เปรียบเทียบการให้ MMF ขนาด 2 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน แล้วลดขนาดยาเหลือ 1 กรัมต่อวัน เป็นเวลาอีก 6 เดือน กับ POCY 2.5 มก./กก. ต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน แล้วเปลี่ยนเป็น AZA ขนาด 1.5 มก./กก. ต่อวัน เป็นเวลาอีก 6 เดือน ทั้งสองกลุ่มได้ prednisolone ร่วมด้วย พบว่าประสิทธิภาพของยาทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 12 เดือน (complete remission ในกลุ่ม MMF ร้อยละ 81 และใน POCY ร้อยละ 76) และติดตามผู้ป่วยต่อเป็นระยะเวลา 63 เดือน ขณะที่ผลข้างเคียงจากการรักษา คือ การติดเชื้อ การนอนโรงพยาบาล การขาดประจำเดือน ผื่นวงแดงเม็ดเลือดขาวต่ำ พบได้น้อยอย่างชัดเจนในกลุ่มที่ได้ยา MMF¹³

การศึกษาต่อมาในสหรัฐอเมริกา ส่วนใหญ่เป็นชาว African Americans เปรียบเทียบยา MMF ขนาด 3 กรัมต่อวัน กับ IVCY พบว่า MMF มีอัตราการเกิดโรคสงบแบบสมบูรณ์ร้อยละ 22.5 สูงกว่า IVCY ร้อยละ 2.5 อย่างชัดเจน¹⁴ รวมทั้งมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนคือ การติดเชื้อ และการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่าในกลุ่ม MMF อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในปัจจุบันอ้างอิงจากการศึกษาแบบทดลองสุ่มขนาดใหญ่จำนวน 370 ราย ชื่อว่า Aspreva Lupus Management Study (ALMS) กลับพบว่าประสิทธิภาพของ MMF กับ IVCY ในการ initial therapy ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นประชากรกลุ่ม African Americans และ Hispanic พบว่า MMF จะมีประสิทธิภาพดีกว่า IVCY ประมาณ 2.4 เท่า 95% CI 1.1-5.4¹⁵

จากการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยจำนวน 2,846 ราย พบว่า MMF มีประสิทธิภาพการรักษาไม่แตกต่างกับ IVCY ทั้งอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การกำเริบของโรค และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย แต่ MMF มีโอกาสเกิดภาวะเป็นหมันและผื่นวงแดงน้อยกว่า IVCY อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁶ ด้วยข้อมูลในปัจจุบัน MMF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงเท่าเทียม แต่ที่สำคัญมีผลข้างเคียงของยาน้อยกว่า IVCY จึงเป็นยาอีกทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis อย่างไรก็ตาม MMF ยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย lupus nephritis ที่มีการลดลงของการทำงานของไตอย่างรวดเร็วที่มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 3 มก./ดล. หรือการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. จึงเป็นข้อจำกัดของการใช้ยา MMF ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

5. Calcineurin inhibitors

Calcineurin inhibitors เป็นยากดภูมิคุ้มกันหลักในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ ยากลุ่มนี้ได้แก่ cyclosporine และ tacrolimus จากการศึกษาระยะแรกแบบไม่ควบคุมพบว่า ยามีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis ที่ดื้อต่อยา IVCY สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ชะลอการเสื่อมของหน้าที่ไตได้ผลในระดับหนึ่ง แต่เนื่องจากการศึกษามีผู้ป่วยจำนวนน้อย และยาเองมีผลข้างเคียงต่อไตจึงเป็นข้อจำกัดในการใช้ยาในผู้ป่วย lupus nephritis ที่มีการทำงานไตเสื่อม ต่อมาจากการศึกษาแบบทดลองสุ่ม 2 การศึกษา เปรียบเทียบระหว่างยา tacrolimus กับ IVCY ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis 61 และ 60 ราย ของประเทศจีน ติดตามระยะเวลา 6 เดือน พบว่ายาทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเกิดโรคสงบเท่ากัน^{17,18}

6. Multitarget therapy (Tacrolimus, MMF และ prednisone)

จากการศึกษาผลของ tacrolimus 4 มก./วัน MMF 1 กรัม/วัน และ prednisone เปรียบเทียบกับ high dose IVCY และ prednisone ในผู้ป่วย proliferative และ membranous lupus nephritis จำนวน 368 ราย พบว่า อัตราการสงบของโรคในกลุ่ม multitarget therapy พบร้อยละ 84 มากกว่ากลุ่ม IVCY ซึ่งพบร้อยละ 63 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹ แต่อย่างไรก็ตามเป็นการศึกษาติดตามผู้ป่วยระยะสั้นเพียง 24 สัปดาห์ และมีแนวโน้มการเกิดผลข้างเคียงจากภาวะการติดเชื้อในกลุ่ม multitarget therapy เพิ่มขึ้นคือ ร้อยละ 7 เทียบกับกลุ่ม IVCY พบร้อยละ 3 จึงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป และอาจพิจารณาเลือกใช้ multitarget therapy ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

7. Rituximab

Rituximab เป็น monoclonal antibody ต่อ CD19 และ CD20 ของเซลล์ B lymphocyte จากการศึกษาระยะที่ 3 multinational Lupus Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR) เปรียบเทียบระหว่างยา rituximab กับ ยาหลอกในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis 144 ราย ที่ได้รับยา MMF และ prednisolone ทั้งสองกลุ่ม ติดตามระยะเวลา 52 สัปดาห์ พบว่ายา rituximab มีอัตราการสงบของโรคสูงกว่า คือ ร้อยละ 57 เทียบกับร้อยละ 46 แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีการเพิ่มขึ้นของระดับคอมพลีเมนต์ และลดลงของ anti dsDNA titer ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม rituximab เมื่อเทียบกับยาหลอก²⁰ ดังนั้นด้วยข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันที่มีจำนวนจำกัด จึงควรพิจารณาใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ต่อการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

8. Intravenous immunoglobulin (IVIG)

Intravenous immunoglobulin (IVIG) จะจับกับ Fc gamma receptor บนผิวเซลล์ ทำให้ลดการสร้างแอนติบอดี คอมพลีเมนต์ และ cytokines มีผลลดการอักเสบจากการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการรายงานผู้ป่วย พบว่ายา IVIG ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะ และการทำงานของไตดีขึ้น²¹ แต่เนื่องจากข้อมูลการศึกษามีผู้ป่วยจำนวนจำกัดจึงไม่สามารถสรุปถึงข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนได้ ดังนั้นจึงอาจพิจารณาให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ต่อการรักษามาตรฐาน หรือพิจารณาแล้วแต่กรณีในผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

9. Plasmapheresis

Plasmapheresis เชื่อว่าจะสามารถกำจัด immune complex, cytokines และแอนติบอดีในกระแสเลือดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว เพื่อลดการอักเสบ ระหว่างรอการออกฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกัน ข้อมูลการศึกษาการทำ plasmapheresis ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่รุนแรงสามารถลดความรุนแรงของโรค และพยากรณ์โรคที่ดีขึ้น แต่การศึกษาต่อมาแบบทดลองสุ่มพบว่า plasmapheresis ไม่ได้มีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน²² ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ทำ plasmapheresis ในการรักษา lupus nephritis ทั่วไป อาจพิจารณาเป็นราย ๆ เช่น ผู้ป่วยที่ต่อการรักษามาตรฐาน ผู้ป่วย lupus nephritis ที่มี thrombotic microangiopathy หรือ RPGN ที่มีตรวจพบ ANCA เป็นผลบวกร่วมด้วย

ระยะ maintenance therapy

จากการศึกษาของ Contreras G และคณะในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis หลังได้ initial therapy ด้วย IVCY ตามการรักษามาตรฐาน 6 เดือนแล้วแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้ MMF 500-3000 มก./วัน กลุ่มที่ 2 ได้ยา AZA 1-3 มก./กก./วัน และ กลุ่มที่ 3 ได้ IVCY 0.5-1.0 กรัม/ตร.ม. ทุก 3 เดือน ทั้งสามกลุ่มรักษาต่อเนื่องนานประมาณ 2 ปี พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม MMF และ AZA มีอัตราการการเสียชีวิต การเกิดไตวายเรื้อรัง การกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่าการรักษามาตรฐานด้วย IVCY²³ และ IVCY มีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง โดยเฉพาะมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ hemorrhagic cystitis การเป็นหมันในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ และการติดเชื้อแทรกซ้อน ดังนั้น MMF และ AZA จึงเป็นยาหลักในการรักษาระยะ maintenance ของผู้ป่วย proliferative lupus nephritis

จากการศึกษาต่อมาชื่อ MAINTAIN Nephritis Trial เปรียบเทียบผลของ MMF 2 กรัมต่อวัน เทียบกับ AZA 2 มก./กก./วัน หลังการ initial therapy ด้วย low dose IVCY 12 สัปดาห์ พบว่ายา MMF และ AZA สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้เท่ากัน และผลข้างเคียงของยาไม่แตกต่างกัน ยกเว้นพบภาวะโลหิตจาง และเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำในกลุ่ม AZA ได้สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ 14 ราย เทียบกับ 2 ราย²⁴ หลังจากนั้นมีการติดตามผู้ป่วยต่อครบ 10 ปี ยืนยันว่า MMF และ AZA มีการกลับเป็นซ้ำของโรค การเกิดไตวายเรื้อรัง และอัตราการการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน²⁵

จากการศึกษาระยะ maintenance ใน ALMS Maintenance Trial เปรียบเทียบผลของ MMF 2 กรัมต่อวัน เทียบกับ AZA 2 มก./กก./วัน หลังการ initial therapy ด้วย MMF หรือ IVCY แล้วติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 36 สัปดาห์ พบว่ายา MMF มีโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค ไตวายเรื้อรัง และเสียชีวิตร้อยละ 16 น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ AZA ซึ่งพบร้อยละ 32²⁶

จากการศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วย 514 ราย เปรียบเทียบผลของ MMF กับ AZA ในระยะ maintenance พบว่ายาทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทั้งอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรัง ระยะสุดท้าย และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย แต่พบว่า MMF มีอัตราการกำเริบของโรคต่ำกว่าคือ ร้อยละ 16.4 เทียบกับ ร้อยละ 30.2¹⁶ จึงสรุปได้ว่า MMF และ AZA เป็นยาหลักในปัจจุบันสำหรับการรักษาแบบ maintenance therapy ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis

Calcineurin inhibitor เป็นยากดภูมิคุ้มกันหลักในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ ยากลุ่มนี้ได้แก่ cyclosporine และ tacrolimus จากการศึกษาระยะแรกแบบไม่ควบคุมพบว่า ยามีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis ที่ต้องยา IVCY สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ชะลอการเสื่อมของหน้าที่ไตได้ผลในระดับหนึ่ง แต่เนื่องจากการศึกษามีผู้ป่วยจำนวนน้อย และยาเองมีผลข้างเคียงต่อไต (nephrotoxicity) จึงเป็นข้อจำกัดในการใช้ยาในผู้ป่วย lupus nephritis ที่มีการทำงานไตเสื่อม ต่อมาจากการศึกษา randomized control trial เปรียบเทียบระหว่างยา AZA กับยา cyclosporine ในการรักษา proliferative lupus nephritis ระยะ maintenance ติดตามระยะเวลา 4.7 ปี พบว่ายาทั้งสองกลุ่มสามารถลดการกำเริบของโรคเท่ากัน อย่างไรก็ตามยา cyclosporine สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้รวดเร็วกว่ากลุ่ม AZA²⁷

การรักษาภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วย lupus nephritis

1. การติดเชื้อ เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของผู้ป่วย lupus nephritis การติดเชื้อส่วนใหญ่เกิดที่ผิวหนัง ปอด ทางเดินอาหาร และทางเดินปัสสาวะ เชื้อส่วนใหญ่เกิดจากแบคทีเรีย โดยเฉพาะ salmonella ระหว่างการติดเชื้อควรลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลงเท่าที่จำเป็นในการควบคุมโรคได้ บางครั้งการรักษาการติดเชื้อสามารถช่วยทำให้โรค lupus nephritis สงบลงด้วย

2. กระดูกตายจากการขาดเลือด (avascular necrosis of bone) พบร้อยละ 10-15 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา prednisolone เป็นระยะเวลานาน ขนาดสูง หรือผู้ป่วย antiphospholipid syndrome การรักษาหลักคือ ลดขนาดยา prednisolone ปริมาณต่ำสุดเท่าที่จำเป็นในการควบคุมโรคได้ ตามาด้วยการให้ยาแก้ปวดรักษาตามอาการ กายภาพบำบัด และพิจารณาผ่าตัดเปลี่ยนข้อ กรณีเป็นในข้อที่รับน้ำหนัก

3. ภาวะความดันโลหิตสูง ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับการอักเสบของไต หรือการได้รับยา prednisolone เป็นระยะเวลานาน การควบคุมระดับความดันโลหิตสูงสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้

4. ภาวะ antiphospholipid syndrome เป็นภาวะที่มี antiphospholipid antibody ในเลือด แล้วทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด การรักษาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เริ่มจาก heparin ประมาณ 2 สัปดาห์ แล้วเปลี่ยนเป็น warfarin ปรับขนาดยาให้ระดับ INR ประมาณ 3 เท่าของคนปกติ เป็นเวลาอย่าง

น้อย 6 เดือน แต่ในรายที่มีการอุดตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่ หรือเป็นอันตรายต่อชีวิตแนะนำให้รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดตลอดไป

5. ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่เกิดจากการใช้ยา prednisolone ได้แก่ เบาหวาน ตาเป็นต้อกระจก กระดูกพรุน และพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง เป็นต้น

สรุป

โรค lupus nephritis เป็นสาเหตุสำคัญต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และมีความรุนแรงของแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย และแต่ละระยะของพยาธิสภาพไต โดยพยาธิสภาพที่พบได้บ่อยคือ proliferative lupus nephritis ซึ่งจำเป็นต้องรีบเร่งในการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับยา prednisolone เพื่อลดการเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย เน้นการติดตามอาการ อาการแสดงของโรค การตรวจห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม และภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อและยากดภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาใดๆ จึงจำเป็นต้องพัฒนาวิธีการตรวจวินิจฉัย lupus nephritis ตั้งแต่ระยะแรก และสามารถทำนายการพยากรณ์โรค รวมทั้งศึกษาวิจัยพัฒนายากลุ่มใหม่หวังผลในการควบคุมภาวะผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. Gelmetti AP, Freitas AC, Woronik V, Barros RT, Bonfa E, Monteiro RC. Polymorphism of the FcγRIIIα IgG receptor in patients with lupus nephritis and glomerulopathy. *J Rheumatol* 2006;33:523-30.
2. Satirapoj B, Tasanavipas P, Supasindh O. Clinicopathological correlation in asian patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Int J Nephrol* 2015;2015:857316.
3. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements* 2012;2:139-247.
5. Satirapoj B. Rationale and strategies for diagnosis and management of lupus nephritis. *RTA Med J* 2009;62:229-42.
6. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:890-5.

7. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004;66:2382-8.
8. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-57.
9. Shayakul C, Ong-aj-yooth L, Chirawong P, Nimmannit S, Parichatikanond P, Laohapand T, et al. Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. *Am J Kidney Dis* 1995;26:300-7.
10. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
11. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.
12. Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001;38:256-64.
13. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076-84.
14. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
15. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
16. Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61:74-87.
17. Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57:235-44.
18. Li X, Ren H, Zhang Q, Zhang W, Wu X, Xu Y, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1467-72.
19. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26.
20. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26.
21. Levy Y, Sherer Y, George J, Rovinsky J, Lukac J, Rauova L, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:321-7.
22. Wallace DJ. Apheresis for lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:174-80.
23. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
24. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2011;69:2083-9.
25. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:526-31.
26. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95.
27. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G, Todesco S, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:925-32.