

## บทที่ 3

### วิธีการวิจัย

#### 3.1 ประชากร

##### 3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วย Resistant lupus nephritis และ Relapse lupus nephritis

##### 3.1.2 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่ยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษา
- 2) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค SLE ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ ARA Criteria ที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 3) ผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่ม Resistant lupus nephritis และ Relapse lupus nephritis [59] โดยดูจาก

*Resistant lupus nephritis* : ผู้ป่วย lupus nephritis class IV ที่ได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐานกลุ่ม Cyclophosphamide และ Corticosteroids เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และมีลักษณะดังต่อไปนี้

- 1) มีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ Lupus nephritic class IV
- 2) มีลักษณะทางคลินิกที่บ่งว่าไม่ตอบสนองต่อยาข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ ได้แก่
  1. มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน (proteinuria > 1 gm/day) หรือ
  2. มีการรั่วของเม็ดเลือดแดงและ casts ในปัสสาวะ (Urine RBC > 10 per hpf) หรือ
  3. มีการเสื่อมการทำงานของไตโดยที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น
  4. active serology (low C3, positive anti-DNA)

*Relapse lupus nephritis* : ผู้ป่วย lupus nephritis class IV ที่มีภาวะ renal remission อย่างน้อย 6 เดือน แล้วพบว่า มีลักษณะที่บ่งว่าโรคกลับเป็นซ้ำ คือ

- 1) มีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ Lupus nephritic class

IV

2) มีลักษณะทางคลินิกที่บ่งว่าโรคกลับเป็นซ้ำ ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้  
ได้แก่

1. มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน (proteinuria > 1 gm/day) หรือ
2. มีการรั่วของเม็ดเลือดแดงและ casts ในปัสสาวะ (Urine RBC > 10 per hpf) หรือ
3. มีการเสื่อมการทำงานของไตโดยที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น
4. active serology (low C3, positive anti-DNA)

### 3.1.3 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

- 1) มีการเสื่อมของการทำงานของไต โดยวัดจากค่าของ creatinine clearance น้อยกว่า 20 cc/min
- 2) มีภาวะติดเชื้อรุนแรงหรือ ตั้งครรภ์
- 3) เคยได้รับยาในกลุ่ม Mycophenolate มาก่อนในระยะเวลา 3 เดือน
- 4) มีการกำเริบของโรครุนแรงที่อวัยวะสำคัญอื่นของร่างกาย ซึ่งอาจจะต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นร่วมด้วย หรือได้รับการรักษาวิธีอื่นที่อาจมีผลต่อการดำเนินโรคของภาวะ lupus nephritis ได้ เช่น Plasmapheresis

### 3.1.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

ยังไม่มีรายงานถึงการใช้ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ในการรักษาผู้ป่วย Lupus nephritis มาก่อน การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเบื้องต้น (Pilot study) โดยจะทำการศึกษาในประชากรประมาณ 30 คน (กลุ่มละ 15 คน)

## 3.2 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

### 3.2.1 ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรหลัก ในการเปรียบเทียบผลของทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่

ประสิทธิภาพของยา (Efficacy)

ประสิทธิภาพของยา (Efficacy)

1. ภาวะการสงบของโรค (complete remission or partial remission) ตามเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้

*Complete remission* : มีการทำงานของไตดีขึ้น หรือไม่เปลี่ยนแปลงในทางที่แยกลง มีการลดลงหรือหายไปของเม็ดเลือดแดงและ casts ในปัสสาวะ (Urine RBC < 10 / HPF) และมีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 กรัมต่อวัน

*Partial remission* : มีการทำงานของไตดีขึ้น หรือไม่เปลี่ยนแปลงในทางที่แยกลง มีการลดลงหรือหายไปของเม็ดเลือดแดงและ casts ในปัสสาวะ (Urine RBC < 10 / HPF) และมีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1.5 กรัมต่อวัน หรือลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 50

*Treatment failure* : เมื่อมีการเสื่อมการทำงานของไตมากขึ้น โดยมีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นเกิน 2 เท่าของค่าตั้งต้น โดยไม่มีแนวโน้มที่ดีขึ้นเป็นระยะเวลา 2 เดือน ติดต่อกัน หรือ ค่าของ creatinine clearance ลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 50

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

#### ผลข้างเคียงของยา

1. การติดเชื้อแทรกซ้อน (Infection) โดยแบ่งเป็นการติดเชื้อที่รุนแรง (major infection) โดยผู้ป่วยต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และ การติดเชื้อที่ไม่รุนแรง 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

### 3.2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

- 1) ปริมาณโปรตีนและการรั่วของเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ระดับcreatinineในเลือด ปริมาณ creatinine ใน ปัสสาวะ ค่า Creatinine clearance ทำการตรวจโดยห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 2) ความดันโลหิต วัดโดยผู้ทำการวิจัยโดยใช้เครื่องวัดความดันโลหิตแบบปรอทซึ่งได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว
- 3) ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยา ได้รับการอ่านและตรวจสอบผลโดยพยาธิแพทย์หน่วยพยาธิวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### 3.2.3 การคำนวณ (Calculations)

- 1) ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ
  - a. คำนวณจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยใช้สูตร

$$24\text{-hr urine protein (g/day)} = [\text{Upro (mg/dl)} / 1000] \times [\text{V (ml/day)} / 100]$$

- b. คำนวณสัดส่วนระหว่างระดับของโปรตีนในปัสสาวะเทียบกับระดับของcreatinineในปัสสาวะ (UPCR) โดยใช้สูตร

$$\text{UPCR} = \text{Upro (mg/dL)} / \text{Ucr (mg/dL)}$$

- 2) Creatinine clearance และ GFR
  - a. คำนวณจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง
  - b. คำนวณจากระดับcreatinineในเลือดโดยใช้สมการของ Cockcroft-Gault ดังนี้

Cockcroft-Gault Equation:

$$Ccr = \{ (140 - \text{age}) \times \text{weight} / (72 \times \text{Scr}) \} \times 0.85 \text{ if female}$$

### 3.3 สิ่งแทรกแซง (Intervention)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาก่อนและหลังการให้ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium โดยที่ขนาดยาค่อนข้างคงที่เท่ากันเป็นระยะเวลา 6 เดือนที่ทำการศึกษา ในระหว่างการศึกษาก็จะมีการปรับเปลี่ยนชนิดของยาและขนาดยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้เป็นประจำตามความจำเป็น

### 3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

#### 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

เพศ, อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, พื้นที่ผิวร่างกาย, ระยะเวลาที่ป่วยด้วยโรค SLE, การรักษาในอดีตและขนาดยากดภูมิคุ้มกันที่ เคยได้รับ

#### 2. ข้อมูลที่ศึกษา

ข้อมูลเบื้องต้นก่อนได้รับยาที่ใช้ศึกษา

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

ข้อมูลขณะตรวจติดตามผลการรักษาทุก 1 เดือน

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

ข้อมูลขณะตรวจติดตามผลการรักษาที่ 6 เดือน (สิ้นสุดการศึกษา)

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

### 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

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