วารสาร ไทยใกล้ชิดนิพนธ์
ปีที่ 3 ฉบับเดือนมีนาคม 2549 (หน้า 27-38)
บทความฟื้นฐานวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

บทบาทของ Interleukin-1 ในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ และสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ Interleukin-1 สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์

ภก.ดร.สรวง รุ่งประกายพรรณ
ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0603-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 มีนาคม พ.ศ. 2549
วันที่หมดอายุ : 1 มีนาคม พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ผู้อ่านมีความเข้าใจในบทบาทของ Interleukin-1 และสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ Interleukin-1 ในการเกิดพยาธิสภาพของโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์
2. ผู้อ่านได้รู้จักสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ Interleukin-1 ที่ได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์

บทคัดย่อ

พยาธิกำเนิดของการอักเสบเรื้อรังและลุกลามในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ เกี่ยวข้องกับเซลล์และสารตัวกลางหลายชนิดในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย Interleukin-1 (IL-1) เป็นซัยโตคัยน์ชนิดหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ โดยมีฤทธิ์ดึงดูดเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเข้าสู่บริเวณข้อ เร่งการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุข้อ และเร่งการสร้างเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ย่อยสลายเนื้อเยื่อออกมา ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อ กระดูกอ่อน และกระดูกบริเวณข้ออักเสบ ปกติร่างกายจะพยายามรักษาสมดุลของ IL-1 โดยการสร้างสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1 (Interleukin-1 receptor antagonist; IL-1Ra) ออกมาเพื่อแข่งขันกับ IL-1 ในการเข้าจับกับตัวรับ แต่ในผู้ป่วยรูมาทอยด์พบว่ามีการสร้าง IL-1 ออกมาในปริมาณมากแต่มีปริมาณสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1 ไม่เพียงพอต่อการรักษาสมดุลของ IL-1 จึงทำให้การดำเนินโรครุนแรงขึ้นการให้สารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1 จากภายนอกร่วมกับยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์กลุ่มอื่นๆ เช่น DMARDs แก่ผู้ป่วย จึงเป็นแนวทางการรักษาที่จะช่วยลดความรุนแรงและชะลอการลุกลามของโรคให้ได้ผลดียิ่งขึ้น และเป็นทางเลือกกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากลุ่มอื่นๆ

คำสำคัญ
รูมาทอยด์ (rheumatoid), Interleukin-1, สารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1 (IL-1Ra), Anakinra (Kineret®)

1. บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ (Rheumatoid Arthritis) จัดเป็นโรคภูมิต้านตนเอง (autoimmune disease) ที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด และยังไม่มีวิธีรักษาให้หายขาด มีอุบัติการณ์ของโรคประมาณ 0.5-1 เปอร์เซ็นต์ของประชากร โดยพบในเพศหญิงมากกว่าชาย 2-3 เท่า[1,2] ผู้ป่วยจะมีอาการอักเสบเรื้อรังและลุกลามบริเวณข้อต่างๆในร่างกาย ก่อให้เกิดความเสียหายของกระดูกอ่อนและกระดูก และเกิดการเสื่อมหน้าที่ของข้อ พบว่าผู้ป่วยรูมาทอยด์จะมีอายุเฉลี่ยสั้นลงกว่าคนปกติ และการดำเนินโรคในระยะยาวทำให้เกิดความพิการ หรือสูญเสียหน้าที่ของข้อ[3] นอกจากจะมีผลเสียหายอย่างร้ายแรงต่อสุขภาพแล้ว โรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ยังส่งผลกระทบในเชิงเศรษฐศาสตร์เพราะผู้ป่วยจะต้องสูญเสียค่าใช้จ่ายจำนวนมากในการรักษา และยังมีความสูญเสียโดยอ้อมจากการเสื่อมสมรรถภาพในการประกอบอาชีพอีกด้วย

แม้ว่าพยาธิกำเนิดของโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์จะซับซ้อน และยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน และสารตัวกลางของกระบวนการอักเสบหลายชนิด[4,5] จากความรู้ดังกล่าวบวกกับความก้าวหน้าด้านอณูชีววิทยาและเทคโนโลยีชีวภาพ ได้นำไปสู่การพัฒนายาใหม่จำพวกชีวเภสัชภัณฑ์ที่ได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์แล้วจำนวนหนึ่ง และยังมีอีกจำนวนมากที่อยู่ในขั้นตอนการพัฒนาและการทดสอบทางคลินิก[6-8] เป็นที่ยอมรับกันว่าการสลายของกระดูกและกระดูกอ่อนในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์เกิดจากฤทธิ์ของเอนไซม์กลุ่ม matrix-metalloproteinase ที่หลั่งจากเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) เซลล์สลายกระดูก (osteoclast) เซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) และแมคโครฟาจ (macrophage) โดยการเหนี่ยวนำของ Tumor necrosis factor-α (TNF-α) และ Interleukin-1 (IL-1)[4-6,9] ในบทความนี้จะได้กล่าวเน้นถึงบทบาทของ IL-1 ในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ และสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1 (IL-1 receptor antagonist; IL-1Ra) ที่ได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ ส่วนบทบาทของ TNF-α ในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์นั้นสามารถติดตามได้จากบทความฟื้นฟูวิชาการ ในวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ฉบับ on-line ประจำเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2548[10]

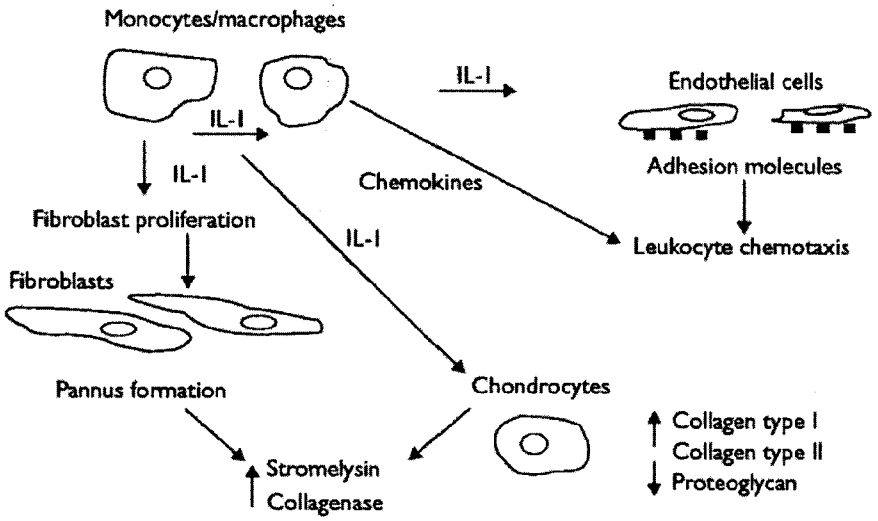
2. Interleukin-1 Family

IL-1 เป็นโปรตีนขนาดประมาณ 17 กิโลดาลตัน ผลิตโดยเซลล์หลายชนิด ได้แก่ โมโนไซต์ แมคโครฟาจ เซลล์ผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ลิมโฟไซต์ชนิดบี (B cell) และลิมโฟไซต์ชนิดทีที่ถูกกระตุ้น (activated T cell)[5] พบมากในซีรั่มและไขข้อของผู้ป่วยรูมาทอยด์และผู้ป่วยข้ออักเสบชนิดอื่นๆ มีโปรตีนในตระกูล IL-1 ในร่างกายที่มีโครงสร้างสัมพันธ์กันอยู่ 3 ชนิด ได้แก่ IL-1α และ IL-1β ซึ่งจัดเป็นสารก่อการอักเสบ (proinflammatory cytokine) และสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1 (endogenous IL-1 receptor antagonist; IL-1Ra)[11] IL-1α และ IL-1β มีโครงสร้างสามมิติใกล้เคียงกัน จัดเป็นตัวทำการ (agonist) ที่จับกับตัวรับแล้วก่อให้เกิดฤทธิ์ทางชีวภาพ โดยออกฤทธิ์ผ่านตัวรับบนผิวเซลล์ชนิดเดียวกัน (IL-1 receptor; IL-1R) จึงก่อให้เกิดฤทธิ์ทางชีวภาพเหมือนกัน มีบทบาทสำคัญในการต้านการติดเชื้อของร่างกาย ส่วน IL-1Ra เป็นสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1 ที่ร่างกายสร้างขึ้น มีลักษณะโครงสร้างที่สัมพันธ์กับ IL-1 แต่เมื่อจับกับ IL-1R แล้วไม่ก่อให้เกิดฤทธิ์ทางชีวภาพ แต่ส่งผลให้จำนวน IL-1R ที่พร้อมให้ IL-1 เข้าจับมีจำนวนลดลง จึงมีหน้าที่เป็นตัวควบคุมสมดุลและป้องกันผลเสียที่จะเกิดขึ้นจากการทำงานของ IL-1[12]

3. บทบาทของ IL-1 และ IL-1Ra ในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์

ที่บริเวณข้ออักเสบของผู้ป่วยรูมาทอยด์ เซลล์เยื่อบุข้อ (synovial membrane) จะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นผิดปกติ มีหลอดเลือดมาเลี้ยงมากขึ้น และมีการแทรกซึม (infiltration) ของเซลล์ในกระบวนการอักเสบเข้าสู่เยื่อบุข้อ โดยเฉพาะ $CD4^+$ T cell สันนิษฐานว่า $CD4^+$ T cell ที่ถูกกระตุ้นโดยแอนติเจน (ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด) เป็นตัวกระตุ้นเซลล์ต่างๆในเยื่อบุข้อ เช่น โมโนไซต์ (monocyte) แมคโครฟาจ และเซลล์สร้างเส้นใย ให้หลั่งสารซัยโตไคน์ที่สำคัญต่อกระบวนการอักเสบได้แก่ TNF-α และ IL-1 ออกมา ไซโตไคน์ดังกล่าวมีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เกิดการเคลื่อนที่แบบ

คีโมแทกซิส (chemotaxis) ของ polymorphonuclear leukocyte, ลิมโฟไซต์ และโมโนไซต์เข้าสู่บริเวณข้อ และกระตุ้นให้เซลล์สร้างเส้นใยแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น เยื่อบุข้อจะมีลักษณะหนาขึ้นจนเป็นเนื้อเยื่อที่เรียกว่า แพนนัส (pannus) ซึ่งเซลล์ต่างๆในเนื้อเยื่อแพนนัสจะผลิต IL-1 และ IL-1Ra ออกมาจำนวนมาก



รูปที่ 1 บทบาทของ IL-1 ต่อพยาธิสรีรวิทยาของการอักเสบและการเสื่อมสลายของข้อในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ โมโนไซต์และแมคโครฟาจสร้าง IL-1 และซัยโตไคน์อื่นๆที่กระตุ้นการหลั่งเคโมไคน์และเร่งการสร้างโมเลกุลยึดเกาะ ซึ่งจะเป็นตัวดึงดูดเซลล์ต่างๆในกระบวนการอักเสบ (เช่น นิวโตรฟิล ลิมโฟไซต์) นอกจากนั้น IL-1 ยังเร่งการแบ่งตัวของเซลล์สร้างเส้นใยเกิดเป็นเนื้อเยื่อ pannus เซลล์สร้างเส้นใยและเซลล์กระดูกอ่อนจะปลดปล่อยเอนไซม์ออกมาสลายแมทริกซ์ตลอดจนยับยั้งการสังเคราะห์แมทริกซ์ของกระดูกอ่อนและกระดูก (รูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

IL-1 มีฤทธิ์เร่งให้เกิดการแสดงออกของโมเลกุลยึดเกาะ (adhesion molecule) ที่ผิวเซลล์ผนังหลอดเลือดบริเวณข้อ เพิ่มการอพยพของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆจากหลอดเลือดฝอยเข้าสู่บริเวณข้อที่อักเสบ และเร่งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินชนิด E_2 (PGE_2) ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัว เพิ่มสภาพซึมผ่านได้ของหลอดเลือด (vascular permeability) และเพิ่มความไวของความรู้สึกเจ็บปวด (pain sensitivity) ที่สำคัญ IL-1 มีฤทธิ์กระตุ้นเซลล์สร้างเส้นใย เซลล์สลายกระดูก และเซลล์กระดูกอ่อน ให้สร้างเอนไซม์กลุ่ม matrix-metalloproteinase เช่น collagenase และ stromelysin ออกมาย่อยสลายเนื้อเยื่อ และยังมีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์แมทริกซ์อีกด้วย[12,13] (รูปที่ 1) นอกจากฤทธิ์เฉพาะที่ (local effects) แล้ว IL-1 ยังมีผลอื่นๆต่อระบบต่างๆทั่วร่างกาย โดยมีฤทธิ์กระตุ้นเซลล์ตับ (hepatocyte) ให้สังเคราะห์ acute-phase protein เร่งกระบวนการเมตาบอลิสมในเซลล์กล้ามเนื้อ และมีฤทธิ์กดการทำงานของไขกระดูกอีกด้วย[12]

IL-1Ra ที่ร่างกายผลิตขึ้นมีบทบาทสำคัญในการต้านการอักเสบ โดยออกฤทธิ์แบบแข่งขันกับ IL-1 ในการจับกับ IL-1R จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคอักเสบเรื้อรังชนิดต่างๆ พบว่าเมื่อให้แอนติบอดีต่อ IL-1Ra หรือสารออกฤทธิ์ต้าน IL-1Ra แก่สัตว์ทดลองเหล่านั้น อาการอักเสบจะรุนแรงขึ้น[14-16] และจากการศึกษาพบว่าสัตว์ทดลองและผู้ป่วยที่มีการอักเสบทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังจะมีระดับ IL-1Ra ในเลือดในปริมาณสูง สันนิษฐานว่าระดับ IL-1Ra สูงขึ้นเนื่องจากร่างกายพยายามรักษาสมดุลระหว่าง IL-1 และ IL1-Ra หากสมดุลดังกล่าวเสียไป กล่าวคือร่างกายผลิต IL1-Ra ไม่เพียงพอที่จะยับยั้งฤทธิ์ของ IL-1 จะก่อให้เกิดพยาธิสภาพหรือทำให้การดำเนินโรครุนแรงขึ้น[17] ซึ่งความสำคัญของ IL-1Ra นั้นได้รับการพิสูจน์ในหนูทดลองที่ไม่มียีนของ IL-1Ra (knockout mice) โดยพบว่าหากกระตุ้นหนูดังกล่าว

ให้เกิดข้ออักเสบด้วยการฉีดคอลลาเจนเข้าที่บริเวณข้อ หนูดังกล่าวจะมีเวลาเริ่ม (onset) การเกิดข้ออักเสบสั้นกว่าหนูปกติ และอาการรุนแรงกว่าหนูที่มียีน IL-1Ra ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม[18]

4. การสร้างสมดุลของ IL-1 และ IL-1Ra ให้กลับคืน

แม้ว่าที่บริเวณข้ออักเสบของผู้ป่วยรูมาทอยด์จะมีการสร้างทั้ง IL-1 และ IL-1Ra เพิ่มมากขึ้น แต่ระดับของ IL-1 และ IL-1Ra ที่เพิ่มมากขึ้นนั้นไม่สมดุลกัน เซลล์บริเวณผิวสัมผัสของแพนนัสกับกระดูกอ่อน 90 เปอร์เซ็นต์สร้าง IL-1 แต่มีเซลล์เพียง 10 เปอร์เซ็นต์ที่สร้าง IL-1Ra[12] เมื่อปริมาณ IL-1 ที่ถูกสร้างขึ้นมีมากกว่า IL-1Ra ทำให้สมดุลเสียไป IL-1 ที่มากเกินจะก่อให้เกิดการอักเสบและการเสื่อมสลายของเนื้อเยื่อ ดังนั้นจึงเกิดแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์เพื่อชะลอความเสียหายของข้อที่จะเกิดขึ้นด้วยการสร้างสมดุลของ IL-1ให้กลับคืนมาโดยการให้ IL-1Ra จากภายนอกแก่ผู้ป่วย[17,19] หรือการทำยีนบำบัด (gene therapy) โดยการฉีดยีนของ IL-1Ra เข้าบริเวณข้ออักเสบเพื่อเร่งให้เกิดการสร้าง IL-1Ra ขึ้นในร่างกาย[20-21] ขณะนี้มีชีวเภสัชภัณฑ์ IL-1Ra ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ให้ใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยรูมาทอยด์อยู่ 1 ชนิดได้แก่ Anakinra (Kineret®) ส่วนการรักษาด้วยวิธียีนบำบัดนั้นขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการวิจัย

5. สารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1: Anakinra (Kineret®)

5.1 ข้อมูลทั่วไป

Anakinra คือ สารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1 ของมนุษย์ที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีดีเอ็นสายผสม (recombinant DNA technology) โดยการโคลนยีน IL-1Ra จากโมโนไซต์ของมนุษย์เข้าสู่แบคทีเรีย *Esherichia coli* เพื่อให้แบคทีเรียผลิต IL-1Ra แล้วจึงทำให้บริสุทธิ์ โปรตีนที่เตรียมได้ประกอบด้วยกรดอะมิโน 153 โมเลกุล มีขนาดประมาณ 17.3 กิโลดาลตัน มีความแตกต่างจาก IL-1Ra ในร่างกายมนุษย์โดยที่ปลาย N ของสายพอลีเปปไทด์จะมีกรดอะมิโน Methionine อยู่[22] Anakinra มีค่าชีวครึ่งชีวิต (biologic half-life) 4-6 ชั่วโมง เมื่อวันที่ 14 พฤศจิกายน 2544 FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ใช้ Anakinra ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงและมีการตอบสนองต่อ disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ทั่วไปต่ำ บริหารยาโดยการฉีดใต้ผิวหนังในขนาด 100 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง ในเวลาเดียวกันทุกวัน โดยสามารถใช้เดี่ยว (monotherapy) หรือใช้ร่วม (combination) กับยากลุ่ม DMARDs อื่นๆ[23] (ยกเว้นสารออกฤทธิ์ต้าน TNF-α ซึ่งจะได้กล่าวถึงในหัวข้อต่อไป) แต่ขณะนี้ Anakinra ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนเพื่อใช้ในประเทศไทย

5.2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

Anakinra มีความสามารถจับกับตัวรับได้ดีพอๆกับ IL-1[24] จากการทดสอบฤทธิ์ต้าน IL-1 ทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า Anakinra สามารถยับยั้งฤทธิ์การกระตุ้น T cell และยับยั้งการสร้าง PGE_2 และ matrix-metalloproteinase นอกจากนั้นยังช่วยลดการสูญสลายของกระดูก (bone resorption) และต้านฤทธิ์ลดการสังเคราะห์โปรติโอไกลแคนของ IL-1 อีกด้วย[13] จากการทดสอบทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled trial จำนวน 3 การทดสอบซึ่งมีผู้ป่วย RA ระยะกำเริบเข้าร่วมจำนวน 1,790 ราย โดยทำการแบ่งกลุ่มแบบสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับยาหลอกหรือ Anakinra ในขนาดต่างๆเป็นเวลา 24 สัปดาห์ เมื่อประเมินผลการรักษาด้วยเกณฑ์ของ American College of Rheumatology (ACR) ซึ่งคิดเป็นร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นเข้ามาตรฐาน ACR 20 (รูปที่ 2) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Anakinra ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อวัน มีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (กลุ่มควบคุม)

เมื่อให้ยา Anakinra เพียงชนิดเดียวสำหรับการรักษาในผู้ป่วย 472 รายพบว่าอัตราการเสื่อมสลายของกระดูกบริเวณข้ออักเสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อให้ร่วมกับ methotrexate จะให้ผลการชะลอการเสื่อมของข้อได้ดียิ่งขึ้น[13,25-27]

จากการทดสอบทางคลินิกพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถรับยาได้โดยไม่มีอาการไม่พึงประสงค์หรืออาการข้างเคียงที่รุนแรง อาการข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ การอักเสบ บวม แดงบริเวณที่ฉีด อาการอักเสบนี้มักจะไม่รุนแรง และหายได้เองภายใน 2-3 สัปดาห์ เปอร์เซ็นต์การหยุดยาก่อนการสิ้นสุดการทดสอบทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยา Anakinra ในขนาดต่างๆ (เฉลี่ย 24 เปอร์เซ็นต์) ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (32 เปอร์เซ็นต์) แต่อัตราการเกิดการอักเสบบริเวณที่ฉีดยาจะเพิ่มขึ้นตามขนาดของยา[26,28] ผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ Anakinra ที่สำคัญคือ ผู้ป่วยอาจจะมีระดับนิวโตรฟิลลดต่ำลง และเกิดการติดเชื้อรุนแรงได้[29] จึงต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดขณะใช้ยา ควรมีการตรวจวัดระดับนิวโตรฟิลเป็นระยะ ระดับนิวโตรฟิลที่ลดต่ำลงจะกลับสภาวะปกติหลังจากหยุดยาประมาณ 2-4 สัปดาห์[26]

<u>เกณฑ์การตอบสนองตามมาตรฐาน ACR20</u>

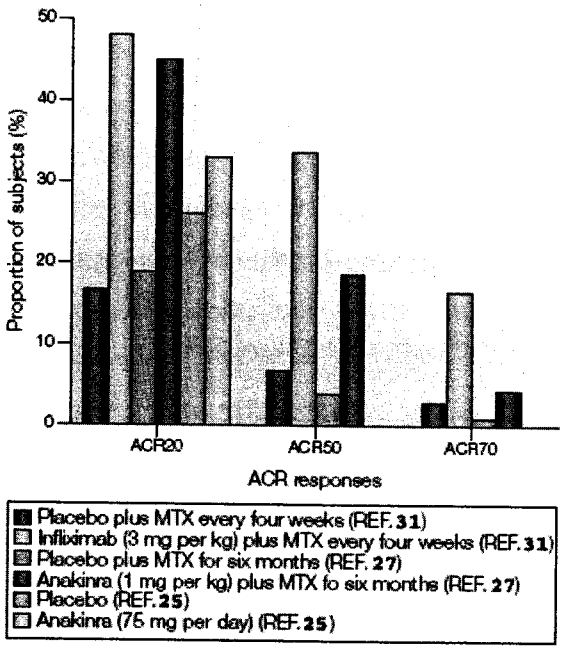
จำนวนข้อที่บวม ลดลงร้อยละ 20
และ
จำนวนข้อที่กดเจ็บ ลดลงร้อยละ 20
และ
มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นร้อยละ 20 ของตัววัดต่อไปนี้อย่างน้อย 3 ตัว:

การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยแพทย์
หรือ
การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย
หรือ
ความสามารถในการทำกิจกรรม
หรือ
อาการเจ็บปวดลดลง
หรือ
ระดับ C-Reactive Protein หรือค่า Erythrocyte Sedimentation Rate ลดลง

รูปที่ 2 เกณฑ์การวัดผลการตอบสนองต่อการรักษา RA ตามมาตรฐาน ACR20 ของ American Collage of Rheumatology (กรณี ACR50 และ ACR70 จะเปลี่ยนร้อยละของการตอบสนองเป็นร้อยละ 50 และ 70 ตามลำดับ)

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษา RA ของ Anakinra กับสารต้าน TNF-α ชนิดอื่นๆโดยตรง แต่จากรายงาน systematic review ชี้ว่า Anakinra มีประสิทธิภาพพอสมควร (modestly effective) ขณะที่ Eternacept (TNF receptor–p75 Fc fusion protein; Enbrel®) มีประสิทธิภาพสูงกว่า และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่ต่ำกว่า[30] เมื่อนำผลการทดสอบทางคลินิกของ Anakinra Anakinra/Methotrexate และ Infliximab (Chimeric anti-TNF monoclonal antibody; Remicade®) มาเปรียบเทียบกันจะพบว่า Infliximab ให้ผลการรักษาดีที่สุด[25,27,31,32] (รูปที่ 3) แม้ว่าการให้ Anakinra ร่วมกับสารต้าน TNF-α ในสัตว์ทดลองจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการให้สารใดสารหนึ่งเพียงอย่างเดียว[33,34] แต่จากการทดสอบการรักษาผู้ป่วย RA ด้วย Anakinra ร่วมกับ Eternacept พบว่าประสิทธิภาพการรักษาไม่ได้ดีกว่าการให้ Eternacept เพียงอย่างเดียว แต่โอกาสเกิดการติดเชื้อรุนแรง (ซึ่งเป็นผลไม่พึงประสงค์ของ

สารยับยั้งฤทธิ์ proinflamatory cytokine ทุกชนิด) เพิ่มสูงขึ้น[35] การที่ Anakinra มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องได้รับยาทุกวัน ซึ่งถี่กว่าการใช้สารต้าน TNF-α อื่นๆอย่างมาก (ตารางที่ 1) การบริหารยาบ่อยๆ นอกจากจะไม่สะดวกแล้วยังมีโอกาสก่อให้เกิดอาการอักเสบ บวมแดง ณ บริเวณที่ฉีดได้มาก



รูปที่ 3 กราฟเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย RA ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย placebo/MTX, Infliximab/MTX, Anakinra/MTX, Anakinra และ placebo โดยวัดผลตามมาตรฐานของ American Collage of Rheumatology (ACR20, ACR50, ACR70) ที่รวบรวมจากรายงานวิจัยต่างๆ เนื่องจากไม่มีการวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต่างๆโดยตรง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 32)

ตารางที่ 1 ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่าง Anakinra กับสารออกฤทธิ์ต้าน TNF-a ที่ USFDA รับรองให้ใช้สำหรับรักษา RA (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 32)

ผลิตภัณฑ์	ชนิดของสารออกฤทธิ์	ค่าครึ่งชีวิต	ความถี่ในการให้ยา	ช่องทางการบริหารยา
Anakinra (Kineret; Amgen)	Recombinant form of human IL-1 receptor antagonist	4–6 ชม.	วันละ 1 ครั้ง	ฉีดใต้ผิวหนัง
Adalimumab (Humira; Abbott)	Recombinant human anti-TNF monoclonal antibody	10–20 วัน	ทุก 2-2.5 สัปดาห์	ฉีดใต้ผิวหนัง
Infliximab (Remicade;Centocor)	Chimeric anti-TNF monoclonal antibody	8–10 วัน	ทุก 2-8 สัปดาห์	ให้ทางหลอดเลือดดำ
Etanercept (Enbrel; Amgen/Wyeth)	TNF receptor–p75 Fc fusion protein	3–5 วัน	สัปดาห์ละ 2 ครั้ง	ฉีดใต้ผิวหนัง

6. บทสรุป

IL-1 มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการอักเสบและการเสื่อมสลายของข้อในผู้ป่วยรูมาทอยด์แม้ร่างกายจะสร้าง IL-1Ra ออกมาเพื่อรักษาสมดุลการทำงานของ IL-1 แต่ปริมาณ IL-1Ra ที่ถูกสร้างขึ้นในผู้ป่วยรูมาทอยด์นั้นไม่เพียงพอที่จะรักษาสมดุลกับ IL-1 ที่ถูกสร้างขึ้นจำนวนมากได้ ทำให้เกิดพยาธิสภาพจากการทำงานของ IL-1 ขึ้น ดังนั้นการให้ IL-1Ra จากภายนอกแก่ผู้ป่วยจึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา การยับยั้งฤทธิ์ของ IL-1 ด้วย IL-1Ra มีประสิทธิภาพดีในการชะลอการเสื่อมสลายของข้อ แต่ผลต้านการอักเสบของ IL-1Ra มีไม่มากเพราะ TNF-α ยังเป็นสารก่อการอักเสบอีกหนึ่งช่องทาง แม้ว่าจะมีความเป็นไปได้ที่จะใช้สารออกฤทธิ์ต้าน TNF-α และ IL-1Ra ร่วมกันเพื่อเพิ่มผลการรักษา แต่จากการทดสอบพบว่าการใช้ Eternacept ร่วมกับ Anakinra ไม่มีผลเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา แต่เพิ่มความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะเกิดการติดเชื้อรุนแรง จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน จากผลการศึกษาทางคลินิกมีแนวโน้มที่ชี้ให้เห็นว่าสารออกฤทธิ์ต้าน TNF-α มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ที่ดีกว่า Anakinra เมื่อพิจารณาประกอบกับความคุ้มค่า (cost-effectiveness) ของยาแล้ว Anakinra จึงไม่เหมาะที่จะเป็นตัวเลือกอันดับแรก เว้นแต่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ DMARDS และสารออกฤทธิ์ต้าน TNF-α นอกจากโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์แล้ว ขณะนี้ยังมีการศึกษาวิจัยเพื่อใช้ IL-1Ra ในการรักษาโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังอื่นๆ เช่น Alkylosing spondilitis และ Osteoarthritis เป็นต้น[32] อย่างไรก็ตาม เนื่องจากชีวเภสัชภัณฑ์สำหรับการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบทั้งหลายนั้น ยังมีการใช้ที่ไม่แพร่หลาย จึงยังต้องติดตามผลจากรายงานการศึกษาต่างๆอย่างใกล้ชิดเพราะอาจมีผลไม่พึงประสงค์ หรืออาการข้างเคียงรุนแรงที่ยังไม่พบรายงานเกิดขึ้น นอกจากประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยแล้ว การเลือกใช้ยากลุ่มชีวเภสัชภัณฑ์ที่มีราคาสูง ยังต้องนำปัจจัยด้านเศรษฐกิจของผู้ป่วยมาประกอบการพิจารณาด้วยเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America 2001; 27: 269–81.
2. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Research 2002; 4 (Suppl 3): S265–72.
3. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology 2002; 29: 62–7.
4. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. The New England Journal of Medicine 2001; 344: 907-916.
5. Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in rheumatoid arthritis, Journal of Investigation Medicine 1995; 43: 28-38.
6. Wells AF. Anticytokine therapies in rheumatoid arthritis: from the pipette to the patient. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies 2004; 1: 293-297.
7. Blake SM, Swift BA. What next for rheumatoid arthritis therapy? Current Opinion in Pharmacology 2004; 4: 276-280.
8. Mariette X. Emerging biological therapies in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 71 (2004) 470-474.
9. Van den Berg WB, Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis: evedince of a dominant role for interleukin-1. Bailliere's Clinical Rheumatology 1999; 13: 577-597.

10. สรวง รุ่งประกายพรรณ Infliximab: สารยับยั้ง TNF-α สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ วารสารไทย-ไภษัชยนิพนธ์ฉบับ on-line 2548; 2 (7): 1-11.
11. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood 1996; 87: 2095-2147.
12. Arend WP. Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of interleukin-1 receptor antagonist. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2001; 30 (Suppl 2): 1-6.
13. Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in treatment of rheumatoid arthritis, Clinical Therapeutics 2004; 26: 1960-1975.
14. Fukumoto T, Matsukawa A, Ohkawara S, et al. Administration of neutralizing antibody against rabbit IL-1 receptor antagonist exacerbates lipopolysaccharide induced arthritis in rabbits. Inflammation Research 1996; 45: 479-485.
15. Conti P, Panara MR, Firdas S, et al. Inhibition of granuloma formation by potassium permanganate in the mouse by a specific human recombinant receptor antagonist for interleukin-1 (hrIL-1ra). Cellular Immunology 1993; 147: 446-457.
16. Ferretti M, Casini-Raggi V, Pizarro TT, et al. Neutralization of endogenous IL-1 receptor antagonist exacerbates and prolongs inflammation in rabbit immune colitis. The Journal of Clinical Investigation 1994; 94: 449-453.
17. Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. Cytokine & Growth Factor Reviews 2002; 13: 323-340.
18. Ma Y, Thornton S, Boivin GP, et al. Altered susceptibility to collagen-induced arthritis in transgenic mice with aberrant expression of interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis and Rheumatism 1998; 41: 1798-1805.
19. Bresnihan B. Treatment of rheumatoid arthritis with interleukin 1 receptor antagonist. Annals of Rheumatic Diseases 1999; 58: 96-98.
20. Bakker AC, Josten LAB, Arntz OJ, et al. Gene therapy of murine collagen-induced arthritis: Local expression of the human IL-1ra protein prevents onset. Arthritis and Rheumatism 1997; 40: 893-900
21. Makarov SS, Olsen JC, Johnston WN et al. Suppression of experimental arthritis by gene transfer of interleukin-1 receptor antagonist cDNA. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America 1996; 93: 402–406.
22. Gardner GC. Inflammatory arthritis in the era of the biologics. Clinical and Applied Immunology Reviews 2005; 5: 19-44.
23. Cush JJ, Kavanaugh AF, Matteson EL. Anakinra (Kineret®) FDA Approved for Use in Rheumatoid Arthritis, American College of Rheumatology Hotline. 2001. Available online at http://www.rheumatology.org/publications/hotline/1101 anakinra.asp (Nov 5, 2005).
24. Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, et al. Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. Journal of Clinical Investigation 1990; 85: 1694-1697.
25. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis and Rheumatism 1998; 41: 2196-2204.
26. Bresnihan B. The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2001; 30 (Supplement 2): 17-20.

27. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheumatism 2002; 46: 614–624.
28. Campion GV, Lesback ME, Lookabaugh J, et al. Dose-range and dose-frequency of study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 1996; 39: 1092–1101.
29. Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, et al. Infectious complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. Current Opinion in Rheumatology 2003; 15: 179–184.
30. Burls A, Jobanputra P. The trials of anakinra. The Lancet 2004; 364: 827-828.
31. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. New England Journal of Medicine 2000; 343: 1594–1602.
32. Braddock M, Quinn A. Targeting IL-1 in inflammatory disease: New opportunities for therapeutic intervention. Nature reviews: Drug discovery 2004; 3: 1-10.
33. Bendele AM, Chlipala ES, Scherrer J, et al. Combination benefit of treatment with the cytokine inhibitors interleukin-1 receptor antagonist and PEGylated soluble tumour necrosis factor receptor type I in animal models of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 2000; 43: 2648–2659.
34. Feige U, Hu YL, Gasser J, et al. Anti-interleukin-1 and anti-tumor necrosis factor-α synergistically inhibit adjuvant arthritis in Lewis rats. Cellular and Molecular Life Sciences 2000; 57: 1457–1470.
35. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with eternacept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis and Rheumatism 2004; 50: 1412-1419.

คำถาม

1. ข้อใด<u>ไม่ใช่</u>ฤทธิ์ทางชีวภาพของ Interleukin-1
    1. เร่งการอพยพของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเข้าสู่ข้อ
    2. เร่งการสร้างโมเลกุลยึดเกาะบนผิวเซลล์ผนังหลอดเลือด
    3. เร่งการสร้างสารพวกโปรติโอไกลแคน
    4. เร่งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินชนิด E2
    5. เร่งการแบ่งตัวของเซลล์สร้างเส้นใย
2. เอนไซม์ matrix-metalloproteinase มีบทบาทอย่างไรในพยาธิกำเนิดของโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์
    1. เร่งการอพยพของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเข้าสู่ข้อ
    2. ย่อยสลายเนื้อเยื่อกระดูกและกระดูกอ่อน
    3. ย่อยตัวรับ interleukin-1 บนผิวเซลล์
    4. ย่อยสลายสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ interleukin-1
    5. เร่งการสร้างเนื้อเยื่อแพนนัส
3. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ IL-1 ในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์
    1. ผู้ป่วยจะมีระดับ IL-1 ต่ำกว่าคนปกติ
    2. ผู้ป่วยจะมีระดับ IL-1Ra ต่ำกว่าคนปกติ
    3. ผู้ป่วยจะมีระดับ IL-1 สูงกว่า IL-1Ra
    4. ไม่มีการสร้าง IL-1Ra ในผู้ป่วย
    5. ไม่พบยีน IL-1Ra ในผู้ป่วย
4. ท่านคิดว่าหนูทดลองที่มีอาการข้ออักเสบจะมีอาการแย่ลงเมื่อได้รับสารใด
    1. แอนติบอดีต่อ IL-1Ra
    2. แอนติบอดีต่อ IL-1β
    3. แอนติบอดีต่อ IL-1α
    4. แอนติบอดีต่อ TNF-α
    5. Soluble IL-1R
5. IL-1Ra มีบทบาทอย่างไรในร่างกาย
    1. เสริมฤทธิ์ต้านการอักเสบของ IL-1
    2. เสริมฤทธิ์ก่อการอักเสบของ TNF-α และ IL-1
    3. ต้านฤทธิ์ก่อการอักเสบของ IL-1
    4. ต้านฤทธิ์ก่อการอักเสบของ IL-1R
    5. เสริมฤทธิ์ก่อการอักเสบของ IL-1R
6. IL-1Ra ออกฤทธิ์อย่างไร
    1. จับกับ IL-1α แล้วทำให้ IL-1α หมดฤทธิ์
    2. จับกับ IL-1β แล้วทำให้ IL-1β หมดฤทธิ์
    3. ยับยั้งการรวมตัวกันของ IL-1α กับ IL-1β
    4. แข่งขันกับ IL-1R ในการจับ IL-1
    5. แข่งขันกับ IL-1 ในการจับ IL-1R

7. Anakinra เป็นโปรตีนที่ผลิตโดยจุลชีพใด
   1. Streptomyces levidans
   2. Bacillus subtilis
   3. Saccharomyces cerevisiae
   4. Lactobacillus brevis
   5. Esherichia coli

8. Anakinra แตกต่างจากสารออกฤทธิ์ต้านตัวรับ IL-1 ที่ร่างกายสร้างขึ้นอย่างไร
   1. มีขนาดสายพอลีเปปไทด์ที่สั้นกว่า
   2. กรดอะมิโนตัวแรกทางปลาย N ต่างกัน
   3. จับกับตัวรับได้ดีกว่า
   4. ไม่สามารถยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดิน E2
   5. ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง matrix-metalloriteinase

9. Anakinra ใช้การบริหารทางใด
   1. พ่น
   2. รับประทาน
   3. ฉีดใต้ผิวหนัง
   4. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
   5. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

10. ยาใดต่อไปนี้ไม่ควรใช้ร่วมกับ Anakinra ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์
    1. Methotrexate
    2. Ibuprofen
    3. Corticosteroid
    4. Infliximab
    5. Paracetamol