

วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
- เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
- เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

แพทย์หญิงนันทนา กสิदानนท์
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
นายแพทย์พงษ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ชิตีพริ้นท์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

ยาสเตียรอยด์และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Glucocorticoid and rheumatoid arthritis)	3
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในโรคลูปัส (Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus)	31

ยาสเตียรอยด์และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Glucocorticoid and rheumatoid arthritis)

กิตติกร ดวงคำ *

อรรรชนี มหรรฆานุเคราะห์ **

Glucocorticoid (GC) ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1936 โดย Harold L. Masson⁽¹⁾ เป็นฮอร์โมนธรรมชาติที่สร้างจากต่อมหมวกไตที่มีชื่อว่า cortisol ต่อมาปี ค.ศ. 1944 ได้มีการสังเคราะห์ cortisone ขึ้นเป็นครั้งแรกซึ่งตอนนั้นเรียกว่า compound E และมีการนำมาใช้รักษาโรคครั้งแรกปี ค.ศ.1948 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยนายแพทย์ Philip S. Hench ใช้ compound E 100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ รักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งพบว่าได้ผลดีมากจากที่ลูกจากเตียงไม่ได้ จนสามารถเดินได้เองภายใน 3 วัน⁽²⁾ และทำให้ในปี ค.ศ. 1950 นายแพทย์ Philip S. Hench ได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาหรือการแพทย์จากการค้นพบของเขา

ในช่วง 10 ปีหลังจากนั้นได้มีการสังเคราะห์ GC ออกมาหลายชนิด เช่น prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone เป็นต้น ซึ่งมีผลที่ดีมากในการต้านการอักเสบ และผลของ mineralocorticoid น้อย จึงนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคต่างๆ เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), vasculitis, polymyalgia rheumatica, myositis เป็นต้น แต่ขณะเดียวกันก็ทำให้ทราบว่ามีผลข้างเคียงมากมายเช่นกันความนิยมใช้จึงลดลง และหันไปใช้กลุ่ม ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรค (disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs) และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAID) แทน

การใช้ GC รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีมากกว่า 50 ปี ทำให้มีการศึกษาวิจัยอย่างแพร่หลาย ในปี ค.ศ.1995 ได้มีการนำเสนอผลการรักษาของ GC ที่ทุกคนให้ความสนใจเมื่อ John R. Kirwan ได้แสดงให้เห็นว่า prednisolone ขนาดต่ำ (7.5 มก./วัน) สามารถลดและป้องกันการทำลายผิวข้อ (erosion) ได้เช่นเดียวกับยา DMARDs⁽³⁾ ซึ่งหลังจากนั้นก็มีการศึกษาวิจัยและ การทบทวนวรรณกรรมต่างๆ ออกมาจำนวนมาก จนกระทั่งในปีค.ศ.1996 Lindsey Criswell ก็ได้มีการตีพิมพ์ comprehensive systematic review effect of corticosteroids in rheumatoid arthritis ใน Cochrane review เป็นครั้งแรก⁽⁴⁾

ปัจจุบันถึงแม้การรักษาที่เป็นมาตรฐานของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์คือยาปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรค DMARDs แต่ก็มีข้อมูลที่ยืนยันให้เราเห็นได้ชัดเจนว่า GC มีประสิทธิภาพในการ

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** พ.บ. รองศาสตราจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งในแง่ของอาการและการปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรค ส่วนใหญ่จะเป็นการใช้ในขนาดต่ำในระยะกลางถึงระยะยาวร่วมกับการรักษามาตรฐานใช้เพื่อรอการออกฤทธิ์ (bridging) ของยา DMARDs ใช้ฉีดเข้าข้อ หรือแม้กระทั่งการใช้ยาขนาดสูง (pulse therapy) เพื่อให้โรคสงบอย่างรวดเร็วหรือรักษาภาวะแทรกซ้อนนอกข้อของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่ข้อที่ผู้ใช้ยาพึงต้องตระหนักก็คือการเกิดผลข้างเคียงจาก GC มีมากเช่นกัน ในการทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ ต้องการให้ผู้อ่านเข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ และประสิทธิภาพ การใช้ GC ในการรักษาอาการทางข้อของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นหลักเพื่อจะได้เป็นประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยต่อไป โดยการนำข้อมูลไปเปรียบเทียบกับผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ GC

เภสัชวิทยา (Pharmacology)

กลไกการออกฤทธิ์ของ GC (Mechanisms of glucocorticoid action)

GC มีฤทธิ์ทั้งต่อต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) และกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive)⁽⁵⁾ ในระดับเซลล์ GC มีผลต่อเซลล์การอักเสบและระบบภูมิคุ้มกันเกือบทุกชนิดโดยอาจจะสรุปได้ดังนี้

1. ยับยั้งเม็ดเลือดขาวในการเคลื่อนที่ (traffic) เข้ามายังบริเวณที่มีการอักเสบ
2. รบกวนการทำงานของ (function) ของเซลล์ leucocytes, fibroblasts หรือ endothelial cells
3. ยับยั้งการสร้างสารที่ทำให้เกิดการอักเสบต่างๆ (inflammatory cytokines)⁽⁶⁾ รวมถึงยับยั้งการสร้าง prostaglandin ด้วย⁽⁷⁾

ตารางที่ 1 ผลต่อเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายแสดงในตาราง (ดัดแปลงจาก Buttgerit)⁽⁶⁾

Monocytes/macrophages
↓ number of circulating cells (↓ myelopoiesis, ↓ release)
↓ expression of MHC class II molecules and Fc receptors
↓ synthesis of pro-inflammatory cytokines (e.g. IL-2, IL-6, TNF- α) and prostaglandins
T cells
↓ number of circulating cells (redistribution effects)
↓ production and action of IL-2 (most important)
Granulocytes
↓ number of eosinophile and basophile granulocytes
↑ number of circulating neutrophils
Endothelial cells
↓ vessel permeability
↓ expression of adhesion molecules
↓ production of IL-1 and prostaglandins
Fibroblasts
↓ proliferation
↓ production of fibronectin and prostaglandins

จากตารางจะเห็นว่า เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองต่อภาวะการอักเสบในลักษณะแตกต่างกัน

กลไกการออกฤทธิ์ระดับเซลล์แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ กลไก genomic และกลไก non-genomic

❖ กลไก genomic (genomic mechanism)

ฤทธิ์ด้านการอักเสบส่วนใหญ่ผ่านกลไกนี้ โดยเริ่มจาก GC ซึ่งมีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ (hydrophobic) จะผ่านผนังเซลล์เข้าสู่ไซโตพลาสซึมแล้วจับกับตัวรับที่อยู่ในไซโตพลาสซึม (cytosolic GC receptors หรือ cGCR)

cGCR ปกติจะจับอยู่กับโปรตีนที่เรียกว่า chaperone เช่น heat shock protein 40 (HSP40), HSP70, HSP90 หรือโปรตีนอื่น ๆ ที่เรียกว่า co-chaperone ได้แก่ immunophilins, p23 และ MAPK signaling system เช่น Src โดยเมื่อ GC มาจับ cGCR จะปลดปล่อย (co)chaperone ออกและเปลี่ยนแปลงรูปร่างเกิดเป็น GC/GCR complex ที่เหมาะสม หลังจากนั้นจะเคลื่อนที่ (translocation) เข้าไปในนิวเคลียส⁽⁵⁻⁸⁾ ซึ่งในนิวเคลียสนี้จะมีกลไกการทำงาน 3 รูปแบบคือ

1. กรณี DNA-binding domain บน GCR เข้าจับกับสายของ DNA ที่ตำแหน่งที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อ GC หรือเรียกว่า glucocorticoid responsive element (GRE)⁽⁹⁾ ผลที่เกิดขึ้นไปได้ 2 แบบ ขึ้นอยู่กับว่าเป็น positive หรือ negative GRE ดังนี้

1.1 GCR จับกับ positive GRE ผลคือจะเกิดการถอดรหัสพันธุกรรม (gene transcription) และแปลรหัสพันธุกรรม (gene translation) เรียกผลแบบนี้ว่า transactivation ซึ่งทำให้เกิดการสังเคราะห์ (synthesis) โปรตีนที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ (anti-inflammatory proteins) เช่น IκB ซึ่งทำหน้าที่จำเพาะในการยับยั้ง NF-κB ที่ไซโตพลาสซึมไม่ให้เข้ามาในนิวเคลียส ในขณะที่เดียวกันก็เกิด gene transcription ของเอนไซม์เกี่ยวกับ gluconeogenesis, protein catabolism ผลก็คือทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ไม่เป็นที่ต้องการ เช่น เบาหวาน กล้ามเนื้ออ่อนแรง ผิวหนังบาง กระดูกพรุน เป็นต้น⁽¹⁰⁾ (ดังแสดงในรูปที่ 1a)

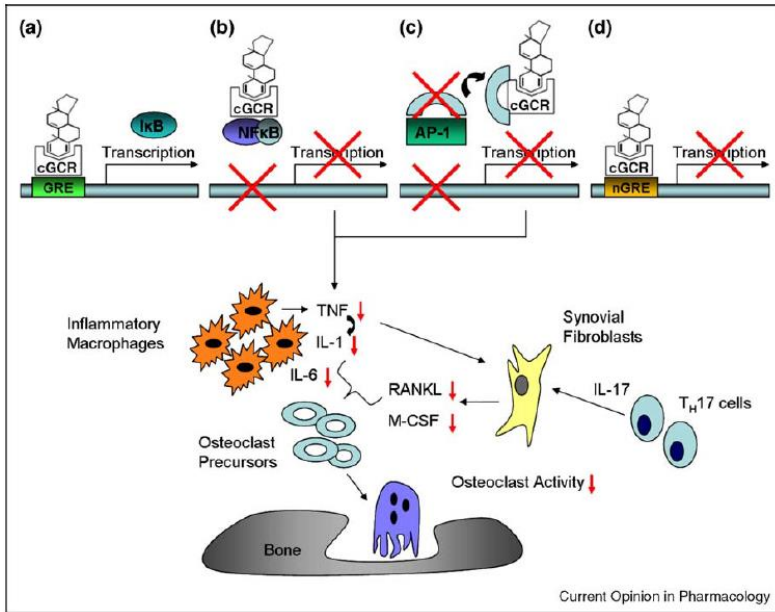
1.2 GCR จับกับ negative GRE จะไม่เกิดกระบวนการ gene transcription ของ pro-inflammatory cytokines เช่น interleukin-1 (IL-1) และ IL-2 แต่กลไกนี้ยังไม่ทราบความสำคัญที่แน่ชัด⁽¹¹⁻¹²⁾ (ดังแสดงในรูปที่ 1d)

2. กรณี GCR monomers เข้าจับกับ transcription factors ของการสังเคราะห์ pro-inflammatory cytokines เช่น NF-κB, activator protein-1(AP-1), nuclear factor of activated T cells (NF-AT), interferon regulatory factor 3 (IRF-3)⁽¹³⁾ ทำให้ไม่เกิดการสร้าง pro-inflammatory cytokines ต่าง ๆ เหล่านี้ เช่น IL-1, IL-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-α)⁽⁶⁾ กระบวนการนี้เรียกว่า transrepression ถือเป็นกลไกหลักในการออกฤทธิ์ด้านการอักเสบของ GC (ดังแสดงในรูปที่ 1b)

3. กรณี GC/GCR complex แย่งจับกับ Nuclear coactivators ซึ่งปกติจะต้องจับกับ transcription factor ของ pro-inflammatory cytokines เพื่อกระตุ้นกระบวนการ gene transcription

ผลคือไม่เกิด gene transcription ของ pro-inflammatory cytokines เช่นกัน (ดังแสดงในรูปที่ 1c)

การเกิด bone erosion นั้นเชื่อว่าเกิดจาก การมี TNF- α , IL-1, และ IL-6 เพิ่มขึ้นทำให้มีการสร้าง receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) มากขึ้นไปกระตุ้น osteoclasts ทำให้เกิดกระบวนการ bone resorption ดังนั้นการที่ GC ยับยั้ง transcription ของ cytokine เหล่านี้จึงเป็นการลด bone erosion ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽⁸⁾



รูปที่ 1 แสดงกลไก genomic และการเกิด bone erosion (ดัดแปลงจาก Spies)⁽⁸⁾

คุณลักษณะของกลไก genomic (characteristics of the genomic mechanisms)

กลไกนี้มีลักษณะเด่น 3 ประการ คือ

1. เป็นการตอบสนองทางสรีรวิทยาของร่างกายต่อทุกขนาดของยา ถึงแม้ว่าจะเป็นยาขนาดต่ำ และต้องใช้เวลาในการทำงาน ดังนั้นผลจะเกิดชัดเจนภายหลัง 30 นาทีหลังได้รับ GC
2. แต่ละเซลล์ของร่างกายมี genes ที่ถูกควบคุม transcription และ translation โดย GCs อยู่ประมาณร้อยละ 1 ของ gene ทั้งร่างกาย ซึ่งอาจจะควบคุมโดยตรงหรือโดยอ้อมผ่าน transcription factors หรือcoactivators⁽¹⁰⁾
3. ผลต้านการอักเสบ ส่วนใหญ่จะผ่านกระบวนการ transrepression ขณะที่ผลข้างเคียงจะผ่านทางกระบวนการ transactivation ปัจจุบันจึงได้มีการพยายามคิดค้นยา GCs หรือสารที่ไม่ใช่ GCs ที่สามารถจำเพาะต่อการกระตุ้นกระบวนการ transrepression โดยไม่ผ่าน transactivation ซึ่งหวังว่าจะลดผลข้างเคียงของยาลงได้เรียกว่า dissociating GCR-ligands⁽¹⁴⁾

❖ กลไก non-genomic (Non-genomic mechanism)

เป็นกลไกที่ออกฤทธิ์ได้รวดเร็วภายในเวลาเป็นวินาทีหรือนาที โดยไม่ผ่านกระบวนการ gene transcription และมักเกิดจากการใช้ยา GC ในขนาดสูง โดยปัจจุบันแบ่งเป็น 3 แบบ (ดังแสดงในรูปที่ 2) คือ

1. Cytosolic-GCR-mediated non-genomic actions

เชื่อว่าเมื่อ GC มาจับกับ cGCR จะปลดปล่อย (co)chaperone ออกมาอย่างรวดเร็ว เกิดเป็น GC/GCR complex เพื่อเข้าไปเกิดกลไก genomic ในนิวเคลียส ขณะที่ (co)chaperone เช่น src จะไปกระตุ้นการทำงานของ phosphatidyl inositol-3-kinase (PI3K), protein kinase Akt และ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) มีผลทำให้ยับยั้งการปลดปล่อย arachidonic acid อย่างรวดเร็ว จึงมีฤทธิ์ต้านการอักเสบได้⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

2. Membrane bound-GCR-mediated non-genomic actions

Membrane bound-GCR หรือ mGCR เป็น GCR ที่พบอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (Cell membrane) ของ monocytes และ B lymphocytes การศึกษาพบว่าเมื่อเซลล์เหล่านี้ถูกกระตุ้น (immunostimulation) จะทำให้การแสดงออกของ mGCR มากขึ้นซึ่ง mGCR ที่แสดงออกเพิ่มขึ้นเชื่อว่ามีผลยับยั้งปฏิกิริยาการอักเสบให้ลดลง โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽¹⁷⁾ และการศึกษาล่าสุดก็พบ mGCR บน T lymphocytes และเมื่อให้ยา dexamethasone พบว่า T cell receptor (TCR) ลดลงอย่างรวดเร็วซึ่งเชื่อว่าจะเกิดจากการยับยั้ง LCK/FYN ซึ่งเป็น tyrosine kinase ที่มีความสำคัญในกระบวนการ intracellular signaling ของ TCR⁽¹⁸⁾

3. Nonspecific non-genomic actions

เชื่อว่าเมื่อใช้ GC ขนาดสูง ยาจะเข้าไปในเซลล์อย่างรวดเร็ว มีผลรบกวนการขนส่งประจุบวก (cation) โดยเฉพาะ sodium และ calcium ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ หรือมีการรั่วของ proton ที่เยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย (mitochondrial membrane) ทำให้การทำงานของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบลดลง⁽¹⁹⁻²⁰⁾

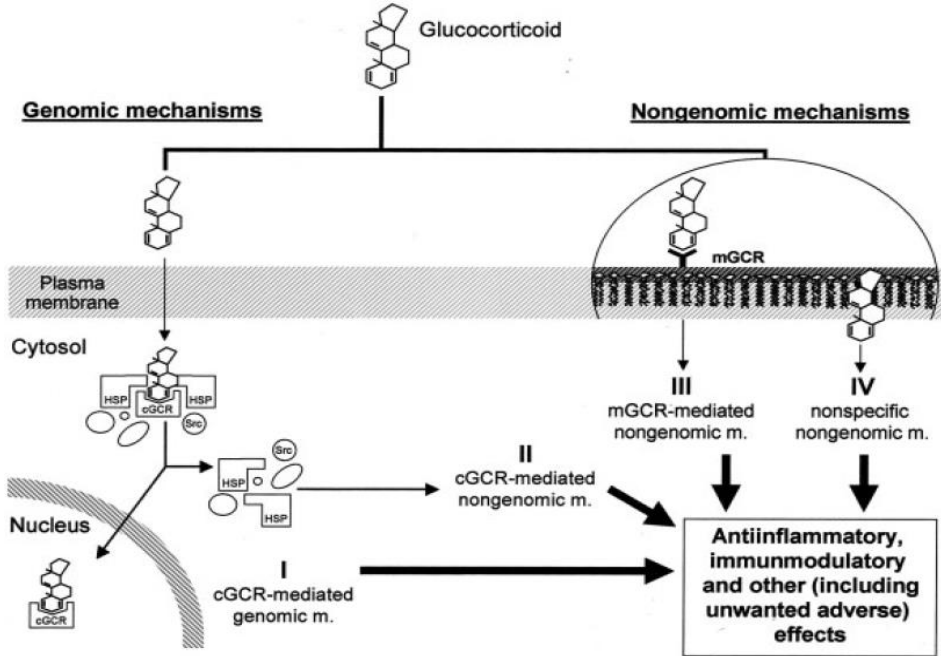
นอกจากนี้อาจจะออกฤทธิ์ลดการอักเสบโดยผ่านการทำงานของ mineralocorticoids, vitamin D, testosterone, progesterone, estrogens⁽¹⁰⁾ ยับยั้งกระบวนการ lipid peroxidation ที่เยื่อหุ้มเซลล์⁽²¹⁾ เป็นต้น

ส่วนการฉีด GC เข้าข้อก็ออกฤทธิ์ผ่านกลไก non-genomic นี้เช่นเดียวกัน เพราะมีระดับยาในข้อเป็นปริมาณมาก

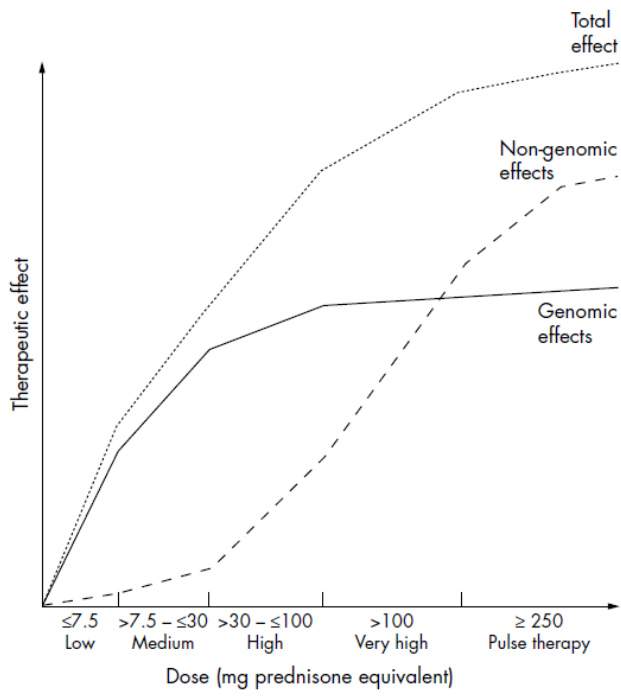
ขนาดของยา GC ที่สูงขึ้นทำให้ประสิทธิภาพต้านการอักเสบสูงขึ้น แต่ผลข้างเคียงก็สูงขึ้นเป็นเงาตามตัว เชื่อว่าเป็นผลมาจากขนาดที่สูงขึ้นจะจับกับ cGCR ได้มากขึ้นทำให้การออกฤทธิ์ผ่านกลไก genomic มากขึ้นและยังเข้าสู่กลไก non-genomic มากขึ้นด้วยเช่นกัน ขนาดยาที่สูงเกิน 100 มิลลิกรัมของ prednisolone จะเกิดกลไก non-genomic มากขึ้นอย่างชัดเจน ดังแสดงในรูปที่ 3

ปริมาณการจับกันของ GC/cGCR (cGCR saturation) นั้นสัมพันธ์โดยตรงกับการออกฤทธิ์ผ่านกลไก genomic ปัจจุบัน cGCR saturation ได้มาจากการคำนวณไม่ใช้การวัดการจับกัน

โดยตรงซึ่งเราอาจให้ค่าจำกัดความของความแรงของ GC ตามค่า cGCR saturation ดังนี้⁽²²⁾ ซึ่ง EULAR workforce ก็ใช้ค่าจำกัดความนี้ด้วยเช่นกัน คือ



รูปที่ 2 แสดงกลไก genomic และ non-genomic (ดัดแปลงจาก Buttgerit)⁽¹⁰⁾



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการออกฤทธิ์ผ่านกลไก genomic และ non-genomic (ดัดแปลงจาก Buttgerit)⁽²²⁾

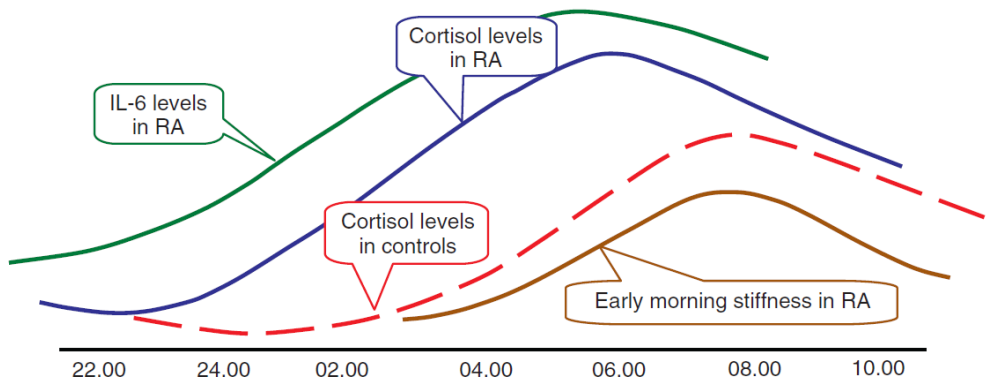
- Low dose (<7.5 มก./วัน) มี cGCR saturation น้อยกว่าร้อยละ 50
มักใช้เป็น maintenance therapy สำหรับโรคทางรูมาตัสซึม และมีผลข้างเคียงน้อยมีประโยชน์ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ลดการอักเสบ และจากการที่พบว่าในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีการทำงานของต่อมหมวกไตลดลง (relative hypocortisolism)⁽²³⁾ ดังนั้นการให้ GC ขนาดต่ำจึงมีประโยชน์ในแง่นี้อีกประการด้วยเช่นกัน
 - Medium dose (7.5-29 มก./วัน) มี cGCR saturation มากกว่าร้อยละ 50 แต่น้อยกว่าร้อยละ 100
มีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบมากขึ้น ใช้อย่างกว้างขวางในโรคทางรูมาตัสซึมแต่ผลข้างเคียงจะมากขึ้นถ้าใช้เป็นระยะเวลานาน
 - High dose (30-100 มก./วัน) มี cGCR saturation เกือบร้อยละ 100
มีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบสูงโดยกลไก genomic ทำงานได้เต็มที่ มักใช้ได้ดีผลดีในการเริ่มต้นรักษาภาวะกำเริบของโรคที่ไม่รุนแรงถึงชีวิต (non-life threatening exacerbations)
 - Very high dose (>100 mg/day) มี cGCR saturation เกือบร้อยละ 100 และมีกลไก non-genomic ชัดเจน
มีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบสูงมาก ผ่านทั้งกลไก genomic และ non-genomic จึงใช้ในการรักษาภาวะกำเริบของโรคที่รุนแรงถึงชีวิตได้ (life threatening exacerbations) เช่น vasculitis
 - Pulse therapy (น้อยกว่า 250 มก./วัน) มี cGCR saturation เกือบร้อยละ 100 และมีกลไก non-genomic มากที่สุด
มีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบสูงที่สุด มักให้ 1-3 วัน แล้วหยุดหรือลดขนาด GC ลงอย่างรวดเร็ว
- หมายเหตุ : 1.) ขนาดของ GC เทียบเท่ากับ มก./วัน ของยา prednisolone
2.) cGCR saturation ได้จากการคำนวณ

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in RA

สรีรวิทยาของร่างกายปกติ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) จะถูกหลั่งออกมาเป็นช่วง ๆ (pulse) และจะค่อย ๆ เพิ่มความแรง (intensity) ขึ้นจนสูงสุดไม่กี่ชั่วโมงก่อนและหลังตื่นนอน แล้วค่อย ๆ ลดความแรงลง ตามด้วย cortisol จะหลั่งเมื่อได้รับกระตุ้นจาก ACTH โดย cortisol จะสูงสุดตอนตื่นนอนและลดต่ำลงเรื่อยๆ ในตอนเย็นและหัวค่ำจนต่ำสุดหลังจากนอนหลับ

ร่างกายปรกติถ้ามี Pro-inflammatory cytokines เช่น IL-1 , IL-6 หรือ TNF- α กระตุ้นให้ต่อม pituitary ให้หลั่ง corticotropin-releasing hormone (CRH) กระตุ้น HPA axis จนได้ cortisol เพื่อลดการอักเสบมีการศึกษาในผู้ป่วย RA พบว่า ระดับ IL-6 เพิ่มระดับขึ้นเรื่อยๆ ตั้งแต่ 22.00 น. จนสูงสุดที่ 07.15 น. ในขณะที่คนปรกติ ระดับ IL-6 ไม่ได้สูงขึ้นในช่วงกลางคืนแต่อย่างใด⁽²⁴⁻²⁵⁾ แต่พบว่าการตอบสนองของ HPA axis ต่อ pro-inflammatory cytokines ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ

รูมาตอยด์มีความผิดปกติโดยที่ยังคงหลัง ACTH ปรกติหรือสูงขึ้น แต่การตอบสนองของต่อมหมวกไตกลับหลัง cortisol ต่ำกว่าที่ควรจะเป็นเมื่อโดนกระตุ้นจาก IL-6 จนเป็นที่มาของภาวะ relative adrenal insufficiency ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽²⁶⁻²⁷⁾ ซึ่งยังไม่ทราบถึงสาเหตุที่แท้จริง แต่เชื่อกันว่าจะเป็นสิ่งที่อธิบายภาวะข้อติดตอนเช้า (early morning stiffness) หรืออาการอื่น ๆ ของคนไข้ในตอนเช้าได้⁽²⁸⁻²⁹⁾ ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ IL-6, cortisol และอาการข้อติดตอนเช้าของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ดัดแปลงจาก Kelly text book of rheumatology; 9th edition)⁽³⁰⁾

บทบาทการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ผลของ GC ในการต้านการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (anti-inflammatory effects of GC in RA)

GC มีผลต้านการอักเสบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. 1948 นายแพทย์ Philip S. Hench ใช้ compound E (ซึ่งต่อมาเรียกว่า cortisone) 100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ รักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าได้ผลดีมากจากที่ลุกจากเตียงไม่ได้ ผู้ป่วยสามารถเดินได้เองภายใน 3 วัน⁽²⁾ ปัจจุบันมีการศึกษาที่คุณภาพสูง (high quality design study) ชนิด randomized controlled trials (RCTs) ออกมาจำนวนมาก ทั้งขนาดต่ำ ขนาดกลาง และขนาดสูง พบว่า GC มีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบได้ดีกว่ายาหลอก ซึ่ง RCTs เหล่านี้ต่อมาก็ถูกนำมาทำ systematic review และ meta-analysis อีกหลายการศึกษา

การใช้ยา GC ขนาดต่ำในระยะสั้น

มีการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis ดังนี้

Gøtzsche ได้ทำ meta-analysis ตีพิมพ์ใน Cochrane review ปี ค.ศ. 2009 โดยศึกษาการใช้ prednisolone ขนาดต่ำและขนาดกลางที่น้อยกว่า 15 มก./วัน ในเวลาสั้น 1 เดือน รวบรวม 11 RCTs โดย 4 RCTs ใ้ยาขนาด 2.5-7.5 มก. 3 RCTs ใ้ยาขนาด 10 มก. และ 4 RCTs ใ้ยา

ขนาด 15 มก. รวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 462 คน พบว่า GC ดีกว่าทั้งยาหลอก (placebo) และ NSAID อย่างมีนัยสำคัญในแง่อาการปวด (pain) และจำนวนข้อที่กดเจ็บ (tender joint count; TJC) แต่ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อไม่ได้แตกต่างกัน⁽³¹⁾ ดังแสดงในตารางที่ 2

ใน meta-analysis นี้สรุปได้ว่า การใช้ prednisolone ขนาดต่ำกว่า 15 มก./วัน ในเวลาสั้น 1 เดือน ดีกว่ายาหลอกและ NSAID ในแง่ของการต้านการอักเสบโดยดูจาก TJC และ pain

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาของ Gøtzsche⁽³¹⁾

Gøtzsche PC The Cochrane 2009	Outcome parameter	TJC	Pain	Grip strength
GC vs placebo	Favour	GC	GC	NS
	Effect size (SMD)[95%CI]	-1.16 [-1.69, -0.64]	-1.51 [-2.31, -0.71]	0.41 [0.13, 0.69]
GC Vs NSAIDs	Favour	GC	GC	NS
	Effect size (SMD)[95%CI]	-0.63 [-1.16, -0.11]	-1.25 [-2.24, -0.26]	0.31 [-0.02, 0.64]

ในเวลาใกล้เคียงกัน Criswell ก็ได้ตีพิมพ์ meta-analysis ลงใน Cochrane review ปี ค.ศ. 2009 เช่นกัน โดยศึกษาการใช้ prednisolone ขนาดต่ำและขนาดกลางที่น้อยกว่า 15 มก./วัน เป็นเวลานานขึ้น 3 เดือน รวบรวม 7 RCTs ผู้ป่วยรวม 508 คนโดย 3 RCTs ใช้น้ำยาขนาดน้อยกว่า 7.5 มก. 1 RCT ใช้ 10 มก. และอีก 3 RCTs ใช้น้ำยา 20 มก. ใน 5 วันแรกหลังจากนั้นลดยาลงจนได้ยาเฉลี่ยน้อยกว่า 10 มก. ใน 3 เดือนรวบรวมทั้งผู้ป่วยที่เป็นโรคไม่หาย (น้อยกว่า 2 ปี จำนวน 4 RCTs) และเป็นมานาน (มากกว่า 2 ปี จำนวน 3 RCTs)⁽³²⁾ พบว่า GC ดีกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญในแง่จำนวนข้อที่บวม (swollen joint count; SJC), TJC, pain และความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน (Health Assessment Questionnaire; HAQ) แต่ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและค่า ESR ไม่ได้แตกต่างกัน ถ้าเปรียบเทียบ GC กับ aspirin (ASA) ไม่พบว่ามีผลต่างกันของ TJC และการเปรียบเทียบ GC กับ chloroquine (CQ) พบว่า GC ลดค่า ESR ได้ดีกว่า แต่ไม่มีความต่างกันของ TJC, SJC และ HAQ⁽³²⁾ ดังแสดงในตารางที่ 3

ใน meta-analysis นี้สรุปได้ว่า การใช้ prednisolone ขนาดต่ำกว่า 15 มก./วัน เป็นเวลา 3 เดือน ดีกว่ายาหลอกในแง่ของการต้านการอักเสบโดยดูจาก SJC, TJC, pain, HAQ แต่ได้ผลไม่แตกต่างกับการรักษาโดย ASA และ CQ

การใช้ GC ขนาดต่ำในระยะยาว

การใช้ GC ขนาดต่ำในระยะยาว เสริมกับรักษามาตรฐานที่ทุกคนต้องได้รับคือ DMARDs ผลที่ได้จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า GC เพิ่มประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบดีกว่าการใช้ DMARDs อย่างเดียว ดังนี้

ตารางที่ 3 แสดงผลการศึกษาของ Criswell⁽³²⁾

Criswell L The Cochrane 2009	Outcome parameter	TJC	SJC	Grip strength	ESR	Pain	HAQ
Pred VS placebo	Favour	GC	GC	NS	NS	GC	GC
	Effect size (MD)[95%CI]	-2.14 [-3.86, -0.43]	-3.80 [-6.74, -0.87]	35.0 [-21.42, 91.42]	-7.03 [-18.06, 4.01]	-0.31 [-0.56, -0.06]	-0.39 [-0.63, -0.15]
Pred Vs ASA	Favour	NS	-	-	Not estimable	-	-
	Effect size (MD)[95%CI]	1.30 [-4.55, 7.15]					
Pred Vs CQ	Favour	NS	NS	-	GC	-	NS
	Effect size (MD)[95%CI]	2.40 [-3.07, 7.87]	1.5 [-0.32, 3.32]		-16.0 [-30.58, -1.42]		-0.20 [-0.58, 0.18]

1. อาการต่าง ๆ ดีขึ้นเร็วตั้งแต่ 2 สัปดาห์ จนถึง 6 เดือน แต่หลังจากนั้นไม่ต่างจากยาหลอก ซึ่งอาจเป็นเพราะ DMARDs ออกฤทธิ์ได้เต็มที่แล้ว ข้อมูลนี้สนับสนุนประโยชน์ที่จะได้รับการนำ GC มาใช้เป็น bridging therapy ระหว่างรอ DMARDs ออกฤทธิ์

2. มีสัดส่วนการสงบของโรค (remission) มากกว่า

3. มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า

ตัวอย่างการศึกษาที่สำคัญ ได้แก่

Kirwan ปี ค.ศ. 1995 ศึกษาในผู้ป่วย RA ระยะเริ่มต้นภายใน 2 ปี จำนวน 128 คน ให้ GC 7.5 มก./วัน นาน 2 ปี เทียบกับยาหลอก โดยทุกคนจะได้ยา DMARDs พบว่า GC ดีกว่าในแง่ articular index (SJC, TJC) ที่เดือนที่ 3 อาการปวดที่เดือนที่ 3, 6 และ HAQ ที่เดือนที่ 6, 12, 15⁽³⁾ ต่อมาปี ค.ศ. 1998 Hickling ได้ทำการศึกษาต่อจาก Kirwan โดยหลังปีที่ 2 ให้กลุ่มที่ได้ GC ลดขนาดเป็นวันเว้นวันไปอีก 1 ปี รวมเวลาทั้งสิ้น 3 ปี พบว่าหลังเดือนที่ 9 เป็นต้นไป ไม่มีความแตกต่างของทั้ง 2 กลุ่มในแง่ของ Articular index, pain และ HAQ เลย⁽³³⁾

Hansen ปี ค.ศ. 1999 ศึกษาในผู้ป่วย RA ที่เป็นโรคนานาน 2.8-8.5 ปี จำนวน 102 คน โดยให้ GC 6 มก./วัน เพิ่มใน DMARDs เปรียบเทียบกับยาหลอกนาน 1 ปีพบว่า GC ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 (โดยใช้ ACR20 และ ACR50 criteria) ส่วนกลุ่มที่ได้ DMARDs อย่างเดียวจะค่อย ๆ ดีขึ้นจนไม่พบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้ GC ที่ 6 เดือน⁽³⁴⁾

Bakker ทำการศึกษาชื่อ CAMERA-II ในปี ค.ศ. 2012 ในผู้ป่วย RA ที่เป็นไม่เกิน 2 ปี จำนวน 236 คน โดยให้ GC 5 มก./วัน เพิ่มใน methotrexate (MTX) เทียบกับยาหลอกนาน 2 ปี พบว่า GC ทำให้โรคสงบได้เร็วกว่า (6 เดือน เทียบกับ 11 เดือน) และมากกว่าโดยดูการลดลงของค่าเฉลี่ย DAS-28 (mean DAS-28) มากกว่าที่ 3 และ 6 เดือน แต่เมื่อดูที่ 1 และ 2 ปี จะไม่พบความแตกต่างของค่า mean DAS-28, ACR20, ACR50, ACR70 หรือ EULAR response ส่วนค่า HAQ

ดีกว่าตลอดทั้ง 2 ปี และที่น่าสนใจคือกลุ่มที่ได้ GC มีความต้องการใช้ biologic น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ MTX อย่างเดียว แต่ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³⁵⁾

แต่ก็มีการศึกษาที่ตรงกันข้ามหนึ่งการศึกษาคือ Capell ปี ค.ศ. 2004 ศึกษาในผู้ป่วย RA ที่เป็นไม่เกิน 1 ปี จำนวน 167 คน โดยให้ GC 7 มก./วัน เพิ่มใน sulfasalazine เทียบกับกลุ่มที่ได้ sulfasalazine อย่างเดียวนาน 2 ปี ประเมินอาการของโรคโดยใช้ modified ACR 20% improvement ที่ 1 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้ GC แนวโน้มดีกว่าแต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ $p = 0.07$ และ 2 ปี เท่ากันทั้งสองกลุ่ม⁽³⁶⁾

การใช้ยา GC ขนาดสูงในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

Boer ทำการศึกษาชื่อ COBRA ในปี ค.ศ. 1997 ในผู้ป่วย RA เวลาที่วินิจฉัยเฉลี่ย 4 เดือน จำนวน 155 คน แบ่งการรักษาออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้⁽³⁷⁾

1. กลุ่ม Combined treatment ใต่ยา sulfasalazine 2 กรัม/วัน methotrexate 7.5 มก./สัปดาห์ หยุดหลังสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 40 และ GC 60 มก./วัน ในสัปดาห์ที่ 1 หลังจากนั้นลด GC ลงทุก 1 สัปดาห์ให้ได้ขนาดดังนี้ 40, 25, 20, 15, 10 และเหลือ 7.5 มก./วัน ในสัปดาห์ที่ 7 แล้วลดและหยุด GC หลังสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 28-35

2. กลุ่มควบคุมใต่ยา sulfasalazine 2 กรัม/วัน และยาหลอก

ผลคือ กลุ่ม Combined treatment ดีกว่ากลุ่มควบคุมที่ 16 และ 28 สัปดาห์ เมื่อวัดโดย pain, grip strength, ESR, ACR20, ACR50 response และที่ 28 สัปดาห์ การสงบของโรค (remission) ก็มากกว่าและเร็วกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าเมื่อหยุด GC ความแตกต่างทางอาการของโรค (disease activity) ของทั้งสองกลุ่มลดลงที่สัปดาห์ที่ 40 และไม่มีความแตกต่างกันเลยตั้งแต่สัปดาห์ที่ 56⁽³⁷⁾

ประสิทธิภาพในการปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (disease-modifying effects of GC in RA)

John R. Kirwan ในปี ค.ศ. 1995 เป็นคนแรกๆที่แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า prednisolone ขนาดต่ำสามารถป้องกันการทำลายผิวข้อ (erosion) ได้เช่นเดียวกับ DMARDs พบว่า Mean Larsen score ของกลุ่มที่ได้ GC น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญที่ 1 ปี (0.73 เทียบกับ 3.63) และที่ 2 ปี (0.72 เทียบกับ 5.37) เมื่อเทียบอัตราการเพิ่มการทำลายผิวข้อ (mean progression of Larsen score) กลุ่มที่ได้ GC ก็น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเช่นกันทั้งที่ 1 ปี และ 2 ปี⁽³⁾ ต่อมาในปี ค.ศ. 1998 Hickling ที่ได้ทำการศึกษาต่อจาก Kirwan อีก 1 ปี รวมเป็น 3 ปี โดยลด GC ลงดังที่แสดงมาแล้ว พบว่า mean progression of Larsen score ที่ปีที่ 3 ไม่แตกต่างกับยาหลอก หลังจากลด GC ลง⁽³³⁾

การศึกษา COBRA ปี ค.ศ.1997 พบว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของการทำลายผิวข้อ (progression of Sharp van der Heijde's score; SHS) ในกลุ่ม Combined treatment น้อยกว่าการรักษาด้วย sulfasalazine อย่างมีนัยสำคัญที่ สัปดาห์ที่ 28 (1 เทียบกับ 4; $p < 0.0001$), สัปดาห์

ที่ 56 (2 เทียบกับ 6; $p = 0.004$) และ สัปดาห์ที่ 80 (4 เทียบกับ 12; $p = 0.01$) ถึงแม้ว่าจะหยุด GC ไปตั้งแต่สัปดาห์ที่ 35 ก็ตาม⁽³⁷⁾

Landewé ปี ค.ศ. 2002 เป็นศึกษาติดตาม COBRA ไปจนครบ 5 ปี พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของการทำลายผิวข้อทั้งสองกลุ่มในค่า SHS แต่ค่าเฉลี่ยต่อปีของการเพิ่มขึ้นในกลุ่ม Combined treatment น้อยกว่ากลุ่ม sulfasalazine ร้อยละ 35 ต่อปี (5.6 เทียบกับ 8.6; $p = 0.03$)⁽³⁸⁾

Van Tuyl ปี ค.ศ. 2010 เป็นศึกษาติดตาม COBRA ไปจนครบ 11 ปี มีผู้ป่วยได้รับการประเมิน SHS ที่ 11 ปีจำนวน 112 คน พบว่าค่าเฉลี่ยต่อปีของการเพิ่มขึ้นของการทำลายผิวข้อในกลุ่ม combined treatment น้อยกว่ากลุ่ม sulfasalazine 3.1 คะแนนของ SHS ในทุก ๆ ช่วงเวลา⁽³⁹⁾

Goekoop-Ruiterman ทำการศึกษาชื่อ BEST ในปี ค.ศ. 2005 ในผู้ป่วย RA ระยะเวลาการวินิจฉัยเฉลี่ย 6 เดือน จำนวน 508 คน เป็นเวลา 1 ปี แบ่งการรักษาออกเป็น 4 กลุ่มดังนี้⁽⁴⁰⁾

กลุ่มที่ 1: Sequential monotherapy DMARDs

กลุ่มที่ 2: Step-up combination treatment

กลุ่มที่ 3: COBRA Combined treatment (กลุ่มนี้มี GC)

กลุ่มที่ 4: Initial combination methotrexate with infliximab

ผลในแง่ของ erosion พบว่า ที่ 1 ปีการเพิ่มขึ้นของค่า SHS ในกลุ่มที่ 3 และ 4 น้อยกว่าในกลุ่มที่ 1 และ 2 อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) โดยการเพิ่มขึ้นของ กลุ่ม 1 = 2.0 คะแนน กลุ่ม 2 = 2.5 คะแนน กลุ่ม 3 = 1.0 คะแนน กลุ่ม 4 = 0.5 คะแนน⁽⁴⁰⁾

Svensson จาก BARFOT study group ในปี ค.ศ. 2005 ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่วินิจฉัย RA ภายใน 1 ปี จำนวน 250 คน โดยให้ GC 7.5 มก./วัน นาน 2 ปี เทียบกับยาหลอก โดยทุกคนจะได้รับยา DMARDs พบว่า การเพิ่มขึ้นของ interquartile range (IQR) ของ SHS ในกลุ่มที่ได้ GC น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ที่ 1 ปีคือ 1 เทียบกับ 2 และที่ 2 ปี คือ 1.8 เทียบกับ 3.5 ($P = 0.019$) และจำนวนคนไข้ที่มีการเกิด erosion ใหม่ น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญเช่นกันที่ 2 ปี^(41,35)

Bakker ในปี ค.ศ. 2012 ทำการศึกษาชื่อ CAMERA-II ในผู้ป่วยที่วินิจฉัย RA ภายใน 1 ปี จำนวน 236 คน โดยให้ GC 10 มก./วัน นาน 2 ปี เทียบกับยาหลอก ทุกคนได้รับการรักษาด้วย methotrexate พร้อมปรับขนาดให้โรคสงบพบว่ากลุ่มที่ได้ GC ที่ 2 ปี มีคนที่เกิด new erosion น้อยกว่ายาหลอก คิดเป็นร้อยละ 22 เทียบกับร้อยละ 33 และค่าเฉลี่ยของ SHS ที่ 2 ปีก็น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (regression coefficient -0.87, 95%CI -1.31 - -0.43)⁽³⁵⁾

มีการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis ของ Kirwan⁽⁴²⁾ ตีพิมพ์ใน Cochrane review ปี ค.ศ. 2009 โดยได้รวบรวม RCTs 15 การศึกษา ผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,414 คน วินิจฉัย RA ภายใน 2 ปี ทุกคนจะได้รับการรักษาด้วยยา DMARDs (ซึ่งครอบคลุม RCTs ข้างต้นเกือบทั้งหมด ยกเว้น CAMERA-II) เนื่องจากการวัด outcome ใช้หน่วยต่าง ๆ กันในแต่ละการศึกษา จึงมีการแปลงให้ใช้ standard mean difference (SMD) เพื่อเป็น outcome เดียวกัน ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 4 และ 5

ตารางที่ 4 แสดงผลการศึกษาของ Kirwan⁽⁴²⁾

Kirwan JR The Cochrane 2009	Outcome parameter	Erosion at1yr	Erosion at2yr	JSN at1yr	JSN at2yr	Proportion of progress at1yr
GC vs Placebo	Favour	GC	GC	GC	GC	GC
	Effect size (SMD)[95%CI]	-0.43 [-0.62, -0.23]	-0.40 [-0.56, -0.24]	-0.27 [-0.50, -0.04]	-0.31 [-0.51, -0.11]	Risk ratio 0.60
GC Vs NSAID	Favour	GC	GC	-	-	-
	Effect size (SMD)[95%CI]	-0.70 [-1.16, -0.23]	-0.65 [-1.11, -0.19]			
GC+DMARD+ NSAID Vs DMARD+NSAID	Favour	GC	GC	GC	GC	-
	Effect size (SMD)[95%CI]	-0.50 [-0.64, -0.35]	-0.37 [-0.54, -0.20]	-0.28 [-0.50, -0.07]	-0.31 [-0.51, -0.11]	
Low dose(<7.5mg) GC+DMARD+ NSAID Vs DMARD+NSAID	Favour	GC	GC	GC	GC	-
	Effect size (SMD)[95%CI]	-0.56 [-0.78, -0.34]	-0.48 [-0.66, -0.30]	-0.52 [-0.79, -0.24]	-0.38 [-0.64, -0.12]	

- การเปรียบเทียบ GC และยาเปรียบเทียบทั้งหมด คือ ยาหลอก หรือ NSAIDs (15 RCTs 1,414 คน) พบว่าทั้ง erosion ที่ 1 ปี หรือ 2 ปี และการแคบลงของข้อ (joint space narrowing ; JSN) ที่ 1 ปีและ 2 ปี น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

- การเปรียบเทียบ GC และยา NSAIDs (2RCTs 142 คน) พบว่า erosion ที่ 1 ปี และ 2 ปี น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

- การเปรียบเทียบ การใช้ GC+DMARDs+NSAIDs เทียบกับ DMARDs+NSAIDs+ยาหลอก (13 RCTs 1,279 คน) พบว่าทั้ง erosion ที่ 1 ปีหรือ 2 ปี และการแคบลงของข้อ ที่ 1 ปีและ 2 ปี น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

- การใช้ GC ขนาดต่ำ (น้อยกว่า 7.5 มก./วัน)+DMARDs+NSAIDs เทียบกับ DMARDs+NSAIDs +ยาหลอก (5 RCTs 604 คน) พบว่าทั้ง erosion ที่ 1 ปีหรือ 2 ปี และการแคบลงของข้อที่ 1 ปี และ 2 ปี น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

- ส่วนการใช้ GC ขนาดสูง (มากกว่า 7.5 มก./วัน) แล้วลดขนาดลง + DMARDs+NSAIDs เทียบกับ DMARDs+NSAIDs +ยาหลอก (6 RCTs 539 คน) พบว่า erosion ที่ 1 ปีและ 2 ปีน้อยกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่การแคบลงของข้อที่ 1 ปีและ 2 ปี ไม่ต่างกัน

- การใช้ GC +DMARDs+NSAIDs เทียบกับ DMARDs+NSAIDs +ยาหลอก ทั้งการใช้ระยะที่สั้นกว่า 26 สัปดาห์ (4 RCTs 407 คน) และนานกว่า 26 สัปดาห์ (11 RCTs 966 คน) พบว่าทั้ง erosion ที่ 1 ปีหรือ 2 ปี และการแคบลงของข้อที่ 1 ปีและ 2 ปี น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴²⁾

จากการศึกษาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา GC เสริมกับการรักษามาตรฐานที่มี DMARDs มีประสิทธิภาพในการปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยช่วยลดการ progression ของ erosion ได้ ถึงแม้จะหยุดยาไปแล้วก็ตาม ข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ จะมีระยะเวลาประมาณ 1-2 ปี และนานที่สุดที่มีรายงานคือ 11 ปี

ตารางที่ 5 แสดงผลการศึกษาของ Kirwan⁽⁴²⁾

Kirwan JR The Cochrane 2009	Outcome parameter	Erosion at1yr	Erosion at2yr	JSN at1yr	JSN at2yr	Proportion of progress at1yr
Step down GC+DMARD+ NSAID Vs DMARD+NSAID	Favour	NS*	NS*	NS	NS	-
	Effect size (SMD)[95%CI]	-0.35 [-0.74, 0.05]	-0.31 [-0.63, 0.02]	-0.03 [-0.32, 0.26]	0.15 [-0.41, 0.71]	
GC treat <26wk Vs placebo	Favour	GC	GC	GC	-	-
	Effect size (SMD)[95%CI]	-0.50 [-0.84, -0.16]	-0.42 [-0.78, -0.06]	-0.12 [-0.45, 0.22]		
GC treat >26wk Vs placebo	Favour	GC	GC	GC	GC	-
	Effect size (SMD)[95%CI]	-0.44 [-0.68, -0.20]	-0.39 [-0.58, -0.21]	-0.43 [-0.69, -0.16]	-0.39 [-0.62, -0.16]	

Intra-articular glucocorticoid therapy

การฉีดยา GC เข้าข้อ (intra-articular corticosteroid therapy; IAST) ก็มีข้อมูลสนับสนุนว่ามีประโยชน์

Conaghan ในปี ค.ศ. 2003 ได้ศึกษาในผู้ป่วย RA ที่มีอาการภายใน 1 ปี และไม่เคยมียา DMARDs หรือ GC มาก่อน จำนวน 42 คน ตรวจข้อนิ้วมือ (metacarpo-phalangeal joints; MCP) ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า(magnetic resonance imaging ; MRI) ก่อนรักษา แล้วรักษาโดย methotrexate + IAST (methylprednisolone) เทียบกับ methotrexate อย่างเดียวพบว่าก่อนรักษาไม่มีความแตกต่างกันในการอักเสบ (MRI synovitis scores) คือ 2.7 และ 2.5 แต่หลังการรักษา 3 เดือนกลุ่มที่ได้ IAST มีการอักเสบน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ คือ 1.6 และ 2.7 (P < 0.001)⁽⁴³⁾

Grigor ในปี ค.ศ. 2004 ทำการศึกษาชื่อ TICORA ผู้ป่วย 110 คน พบว่าการรักษาแบบเข้มงวด (tight control) ซึ่งจะมีการฉีด IAST (triamcinolone) ด้วยในกลุ่มนี้ทุกครั้งที่ตรวจพบข้อบวม ระหว่างที่รอปรับยา DMARDsจนกว่าโรคจะสงบ พบว่าดีกว่าการรักษาตามปกติ (routine care) ในแง่อาการที่ดีขึ้น (ACR20, ACR50, และ ACR70) และการสงบของโรค (EULAR remission) แต่ไม่ต่างกันในเรื่อง erosion (SHS)⁽⁴⁴⁾

Hetland ในปี ค.ศ.2006 ทำการศึกษาชื่อ CIMESTRA (Cyclosporine, Methotrexate, Steroid in RA) ผู้ป่วยจำนวน 160 คน นาน 52 สัปดาห์ กลุ่มแรกได้ยา methotrexate และ cyclosporine (combination therapy) เทียบกับอีกกลุ่มได้ methotrexate อย่างเดียว และจะมีการฉีด IAST (betamethasone) ทั้งสองกลุ่มทุกครั้งที่ตรวจพบข้อบวม ร่วมกับเพิ่มขนาด methotrexate และ cyclosporine จนโรคสงบ พบว่าที่ 52 สัปดาห์ กลุ่ม combination therapy ได้ ACR20 มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยมี odds ratio (OR) 2.61 ในขณะที่ ACR50, ACR70, DAS-28 remission และ ACR-remission ดีกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสิ่งที่เห็นได้ชัดอีกอย่างคือทั้ง 2 กลุ่มมีอาการที่ดีขึ้นรวดเร็ว ตั้งแต่ที่ 2 สัปดาห์ เป็นต้นไป ทั้ง ACR20, ACR50 และ ACR70 ในแง่ของ erosion ทั้งสองกลุ่มสามารถป้องกัน progression in Larsen score ได้ดีและไม่ต่างกัน คือ

เพิ่มขึ้น -0.2 และ 0.4 คะแนน⁽⁴⁵⁾ ต่อมาในปี ค.ศ. 2007 ได้ทำการศึกษาต่อเนื่องจนครบ 2 ปีชื่อ CIMESTRA-2 โดยให้ทั้งสองกลุ่ม หยุดยา cyclosporine ลดยา methotrexate ลง เพิ่มยา hydroxychloroquine ให้ IAST เช่นเดิมถ้าตรวจพบข้อบวมและตุ่มที่ 104 สัปดาห์ พบว่า กลุ่ม combination therapy ยังคงได้ ACR20 มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ยังสามารถป้องกัน progression ของ SHS ได้ไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่มคือเพิ่มขึ้น 1.42 และ 2.03⁽⁴⁶⁾ ซึ่งตัวเลขนี้ผู้ทำวิจัย ได้สรุปว่าการรักษาโดย DMARDs ร่วมกับ IAST ได้ผลในการป้องกัน erosion ได้เทียบเท่ากับยาต้าน TNF- α ที่เคยมีการศึกษาไว้คือ Etanercept⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾ และ Adalimumab⁽⁴⁹⁾

Novel therapy

ถึงแม้เราจะมีข้อมูลมากมายเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ GC ในการรักษาผู้ป่วย RA แต่ด้วยข้อจำกัดของภาวะแทรกซ้อนทำให้การใช้ยาถูกจำกัด ปัจจุบันก็มีการพัฒนาทั้งวิธีการให้ยาและชนิดของยาด้วยหวังว่าจะสามารถทำให้การรักษาผู้ป่วยได้ประโยชน์จากยามากที่สุดโดยมีผลข้างเคียงน้อยลง ได้แก่

Modified-release prednisone

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยอาการสงบ (remission) หรืออีกเสบน้อย (low disease activity) ก็ยังมีผู้ป่วยบางส่วนมีอาการข้อติดตอนเช้า (early morning stiffness; EMS)⁽⁵⁰⁾ และจากข้อมูลที่ว่าผู้ป่วยที่มีข้อติดตอนเช้าที่มากกว่า 15 นาที นั้นมีความสัมพันธ์กับความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน (HAQ) มากกว่าการตรวจพบข้อเจ็บ (TJC) และข้อบวม (SJC)⁽⁵¹⁾ ซึ่งสาเหตุที่ผู้ป่วยมีภาวะข้อติดตอนเช้าปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจาก circadian pro-inflammatory cytokine ช่วงกลางดึก และภาวะ relative adrenal insufficiency ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตั้งที่ได้กล่ามาแล้วข้างต้น

Silva ในปี ค.ศ. 1984 แสดงให้เห็นเป็นครั้งแรกว่าการใช้ prednisolone ตอน 22.00 น. สามารถลดอาการข้อติดตอนเช้าได้⁽⁵²⁾ ต่อมา Arvidson ในปี ค.ศ. 1997 มีการศึกษาที่ให้ prednisolone เวลา 02.00 น. เทียบกับ 07.30 น. พบว่าลดอาการปวดข้อ ลดอาการข้อติดตอนเช้า และลดระดับ IL-6 ในตอนเช้าได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵³⁾ การให้ผู้ป่วยตื่นมาทานยากกลางดึกเป็นเรื่องยาก จึงนำมาสู่การศึกษาการใช้ยาออกฤทธิ์ช้าแบบ modified-release (MR) prednisone (Lodotra®) ซึ่งยานี้ออกแบบมาให้เริ่มดูดซึมที่ 4 ชั่วโมงหลังทานยา โดย Buttgerit ได้ทำการศึกษาใน RCT ขนาดใหญ่ชื่อ CAPRA-1 ในปี ค.ศ. 2008 ผู้ป่วยจำนวน 288 คน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยกลุ่มแรกได้ยา MR prednisone ก่อนนอนที่เวลา 22.00 น. อีกกลุ่มจะได้ prednisolone ขนาดที่เท่ากันที่ตอนเช้า 06.00-08.00 น. โดยขนาดยา prednisolone ทั้ง 2 ชนิดจะได้เท่ากับที่เคยทานก่อนเข้าสู่การศึกษา พบว่าอาการข้อติดตอนเช้าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้ MR prednisolone ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 คือ ร้อยละ 10 และเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนสัปดาห์ที่ 7 คือร้อยละ 38 หลังจากนั้นก็ดีกว่าอย่างคงที่ไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ (p อยู่ในช่วง 0.0206 ถึง <0.0001) ระดับ IL-6 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 12 สัปดาห์ (-160 IU/L เทียบกับ 0 IU/L; p = 0.0322) แต่ค่า ESR, CRP, DAS-28, HAQ, VAS ไม่มีความแตกต่างกันแต่อย่างใด⁽⁵⁴⁾ ต่อมาปี ค.ศ. 2012 มี RCT ขนาดใหญ่กว่าเดิมชื่อ CAPRA-2 ผู้ป่วยทั้งสิ้น 350 คน ที่ได้รับ DMARDs อย่างน้อย 6 เดือน แล้วโรคยัง

กำเริบ ศึกษาานาน 12 สัปดาห์ โดยให้ผู้ป่วยทาน MR prednisolone หรือ prednisolone ขนาด 5 มก./วัน หลังอาหารเย็น เพิ่มเข้ามาจากยามาตรฐาน พบว่าอาการข้อติดตอนเช้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2-12 โดยที่สัปดาห์สุดท้ายพบว่าระยะเวลาของข้อที่ติดตอนเช้าลดลงร้อยละ 55 เทียบกับร้อยละ 35 ($p < 0.04$) DAS-28 น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 6-12 ทั้ง DAS-28 < 3.2 และ DAS-28 < 2.6 (ร้อยละ 11.3 เทียบกับร้อยละ 6.7) และค่าอื่น ๆ ก็ดีกว่าที่สิ้นสุดการศึกษาได้แก่ ACR20, ACR50, SF-36, และ HAQ, IL-6⁽⁵⁵⁾

จะเห็นได้ว่าการรักษาด้วยยา modified-release มีประโยชน์ที่ชัดเจนในการลดอาการตอนเช้า แต่ด้วยข้อจำกัดที่ยามีราคาแพง ต้องรับประทานกลางคืน จึงยังไม่เป็นที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย

Combination drugs

การนำยาอื่น ๆ ที่สามารถต้านการอักเสบมาใช้ร่วมกันกับ GC เพื่อหวังว่าจะใช้ GC น้อยที่สุด และมีภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด ยาที่มีการศึกษาคือ dipyridamole ซึ่งใช้ในการต้านเกล็ดเลือดเป็นหลัก ออกฤทธิ์โดย ยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterases ทำให้ระดับ cAMP และ cGMP เพิ่มขึ้นในเซลล์

มีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าการใช้ dipyridamole ร่วมกับ aspirin มีฤทธิ์ต้านอักเสบด้วย (anti-inflammatory activity)⁽⁵⁶⁾ จึงมีการศึกษาในหนูทดลองโดยใช้ prednisolone ร่วมกับ dipyridamole พบว่าระดับ TNF- α , chemokine (C-C motif) ligand 5 (RANTES), matrix metalloproteinase-9 (gelatinase-B) และ IL-6 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁵⁷⁾ และในปี ค.ศ. 2008 Kvien ได้รายงานการศึกษา RCT ในคนที่ เป็น hand OA (HOA) จำนวน 102 คน เปรียบเทียบการใช้ยาผสม prednisolone (3 มก./วัน) และ dipyridamole (400 มก./วัน) (ยานี้มีชื่อว่า CRx-102) กับยาหลอก เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดอาการปวดข้อได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵⁸⁾

แต่การศึกษาลดการอักเสบในโรค RA ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน

Nitrosteroids

Nitrosteroids เป็นยาใหม่ที่เกิดจากการรวมกันทางเคมีของ GC และ nitric oxide (NO) โดยพันธะ covalent ทำให้เวลาออกฤทธิ์ nitrosteroid จะปลดปล่อย NO ออกมาปริมาณน้อยๆ บริเวณที่ยาจะออกฤทธิ์ทำให้ส่งเสริมการต้านการอักเสบและลดผลข้างเคียงของ GC ลงโดยเฉพาะเรื่องกระดูกพรุน⁽⁵⁹⁾ ปัจจุบันมี nitrosteroid ที่อยู่ระหว่างการศึกษาคือ NO prednisolone (NCX-1015) และ NO hydrocortisone (NCX-1004) การศึกษาในหนูที่ถูกทำให้ข้ออักเสบพบว่า

NO prednisolone (nitrooxy-methylbenzoate derivative of prednisolone) เป็นยาตัวแรกที่มีการศึกษาของยาในกลุ่มนี้ในปี ค.ศ. 2000 พบว่าออกฤทธิ์ในการกระตุ้น GCR ได้ดีกว่า prednisolone ถึง 2-10 เท่า ในการต้านอักเสบ โดยเฉพาะลด neutrophil extravasation, ลดการสร้าง cytokine and chemokine และลดการ expression ของ inducible pro-inflammatory enzymes⁽⁵⁹⁾

การฉีดยาเข้าเยื่อช่องท้อง (intra peritoneum) ในหนูที่ถูกทำให้ข้ออักเสบพบว่าสามารถลดระดับ IL-1 β และ IL-6 ได้ดีกว่า prednisolone และที่สำคัญป้องกัน bone erosion โดยลดการกระตุ้น osteoclast bone reabsorption ซึ่งเชื่อว่าทั้งหมดเป็นผลของ NO⁽⁶⁰⁾ แต่ต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมซึ่งขณะนี้กำลังเริ่มศึกษาในผู้ป่วยรูมาตอยด์

Liposomal glucocorticoids

ด้วยหลักการที่ว่า เวลาที่มีการอักเสบ เซลล์หลอดเลือดหรือ vascular endothelial cells (VECs) มีบทบาทมากในการเรียกเซลล์อื่น ๆ เข้ามา โดย VEC จะ express adhesion molecule ที่สำคัญคือ integrin $\alpha v \beta 3$ และ peptide ที่มีการเรียงตัวแบบ Arg-Gly-Asp (RGD) จะมาจับกับ integrin $\alpha v \beta 3$ ⁽⁶¹⁾ ดังกล่าว

จากความรู้นี้จึงมีการนำเอา dexamethasone disodium phosphate (DEXP) มาใส่ใน liposome เพื่อทำให้ยาสามารถอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น และการใช้ polyethylene glycol-liposome (PEG-L) จะทำให้ยามีขนาดเล็กลง (ประมาณ 100-200 nm) เพื่อที่จะสามารถเข้าไปในบริเวณต่าง ๆ ง่ายขึ้น เราต้องการให้ยาไปอยู่ในบริเวณที่มีการอักเสบจึงใส่ Arg-Gly-Asp (RGD) เข้าไปเพื่อที่จะจับกับ integrin $\alpha v \beta 3$ ผลสุดท้าย จึงได้ยา RGD-PEG-L containing DEXP โดยหวังจะให้ยาไปอยู่เฉพาะบริเวณที่มีการอักเสบเพื่อออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น ขณะเดียวกันก็อยู่ในกระแสเลือดลดลงซึ่งจะทำให้ผลข้างเคียงลดลงด้วย การทดลองฉีดยาในหนูข้ออักเสบได้ผลดีในการต้านการอักเสบ⁽⁶¹⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา ยา prednisolone phosphate (PLP)-PEG-L พบว่าสามารถทำให้หนูข้ออักเสบเข้าสู่ภาวะ complete remission ได้⁽⁶²⁾ ส่วน PEG-L-budesonide disodium phosphate (BUP) นั้นก็ลดการอักเสบได้ดีพอ ๆ กับ DEXP และ LPL⁽⁶³⁾

ล่าสุดมีการศึกษา ยา nano-liposomes ขนาดเล็กกว่า 80 nm เรียกว่า sterically stabilized nano-liposomes (NSSL) โดยใส่ยา GC เข้าไปได้แก่ methylprednisolone hemisuccinate (NSSL-MPS) และ betamethasone hemisuccinate (NSSL-BMS) การศึกษาโดยฉีด NSSL-GC ทุกสัปดาห์เทียบกับยา GC ปกติ หรือยาต้าน TNF- α (Infliximab และ Etanercept) ในหนูข้ออักเสบพบว่าสามารถลด pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α และ INF- γ) ได้ดีกว่ายา GC ปกติ และยาต้าน TNF- α ทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ไม่ลด anti-inflammatory cytokines (IL-10 และ TGF- β) ดังนั้นยา nano-liposomes อาจเป็นความหวังในการรักษาโรคข้ออักเสบได้ในอนาคต⁽⁶⁴⁾

Lazaroid

Lazaroids หรือ 21-aminosteroids แท้จริงแล้วไม่ใช่ GC แต่ออกฤทธิ์คล้าย GC เชื่อว่ายับยั้ง lipid membrane peroxidation ทำให้ไม่มีการปลดปล่อยกรด arachidonic ออกมา เป็นผลให้การอักเสบลดลงและยังออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (oxygen free radical scavengers)⁽⁶⁵⁾ ปัจจุบัน lazaroid ถูกนำไปใช้ในผู้ป่วย CNS injury, stroke และมีการศึกษาใน ischemic reperfusion injury

ในแง่ของการลดการอักเสบมีการศึกษาพบว่าสามารถลด pro-inflammatory cytokines ได้ เช่น มีการทดลองฉีด lipopolysaccharide (LPS) ของเชื้อ E. coli เข้าไปในหนู แล้วฉีด methylprednisolone หรือ lazaroïd หรือยาหลอก พบว่าทำให้ลดการสร้าง TNF- α และ iNOS ลงร้อยละ 77 ในกลุ่มที่ได้ methylprednisolone และลดลงร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้ lazaroïd ในขณะที่ยาหลอกนั้น TNF- α และ iNOS กลับเพิ่มขึ้นอย่างมาก เชื่อว่าการลดการอักเสบของ lazaroïd นี้เป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของ NF-KB dependent genes⁽⁶⁶⁾ เช่นเดียวกับเมื่อมีการกระตุ้นด้วย LPS ของเชื้อ S. enteritidis ยา lazaroïd จะลดการสร้างของ TNF- α เช่นกัน⁽⁶⁷⁾ แต่การศึกษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ยังคงต้องใช้เวลาอีกระยะหนึ่งว่าจะได้ผลหรือไม่

Dissociating glucocorticoids

Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs)

อย่างที่ได้อ่านรายละเอียดไปแล้วในหัวข้อการออกฤทธิ์ผ่านกลไก genomics ซึ่งมี 3 กลไก แต่กลไกที่สำคัญคือ transactivation และ transrepression ผลต้านการอักเสบส่วนใหญ่จะผ่านกระบวนการ transrepression ขณะที่ผลข้างเคียงจะผ่านทางกระบวนการ transactivation เป็นหลัก ซึ่ง prednisolone หรือ dexamethasone หรือ GC อื่น ๆ ที่เราใช้กันอยู่จะทำให้เกิดทั้ง 2 กระบวนการข้างต้นในระดับสูง เราจึงอาจจะเรียกว่า symmetrical compounds⁽⁶⁸⁾ ปัจจุบันได้มีการพยายามคิดค้นยา GC หรือสารที่ไม่ใช่ GC ที่สามารถจำเพาะต่อการกระตุ้นกระบวนการ transrepression โดยไม่ผ่านหรือผ่าน transactivation น้อยกว่ามากเรียกว่า dissociated cGCR-ligands⁽⁶⁸⁾ หรือ selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs) ซึ่งหวังว่าจะลดผลข้างเคียงของยา GC ลงได้ยากลุ่มนี้เมื่อจับกับ GCR แล้วจะทำให้รูปร่างและคุณสมบัติของ GCR เป็น GCR/protein interaction โดยที่ไม่ผ่านกลไก GCR/DNA binding-dependent⁽⁶⁹⁾

SEGRAs รุ่นแรกๆ ออกมาปี ค.ศ. 1997 เป็นของ Sanofi-Aventis ได้แก่ RU24782, RU24858 และ RU40066⁽⁶⁸⁾ สารเหล่านี้ผ่าน transrepression โดยการยับยั้ง AP-1 พบว่าในหลอดทดลอง ทุกตัวมีความแรงในการยับยั้ง AP-1 ผ่าน transrepression ได้เท่ากับ prednisolone แต่ในสัตว์ทดลองตัวที่ได้ผลดีที่สุดคือ RU24858 ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการอักเสบสูงมากกว่า prednisolone ถึง 2 เท่า แต่ผลข้างเคียงก็มากกว่ายาตัวอื่น ๆ ด้วยเช่นกัน โดยเฉพาะมวลกระดูกบางกว่าและน้ำหนักเพิ่มขึ้นมากกว่า⁽⁷⁰⁾ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า RU24858 ยังมีฤทธิ์ transactivation อยู่ถึงร้อยละ 35 ของ dexamethasone⁽⁶⁸⁾ หรือมีคนให้ความเห็นไว้ว่าภาวะมวลกระดูกบางอาจเกิดจากกลไกอื่นที่ไม่ใช่จากกลไก transactivation ก็ได้⁽⁶⁹⁾

ต่อมาปี ค.ศ. 2002 Abbott laboratories ก็ได้ทดลอง A276575 พบว่ามีประสิทธิภาพลดการสร้าง IL-1 β และ IL-6 จาก human skin fibroblasts ได้ดีมาก (มากกว่าร้อยละ 85 ของ dexamethasone) แต่ข้อเสียคือจับกับ progesterone receptor (PR) ได้ดี จึงได้ปรับปรุงให้จับกับ PR ลดลงเป็น A222977 แต่ก็เกิด transactivation มากขึ้น จึงดัดแปลงโครงสร้างให้เป็น AL-438 ซึ่งไม่ใช่ GC⁽⁷¹⁾

Non-steroid GCR modulators

Compound Abbott-Ligand 438 (AL-438) เป็นตัวแรกในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษา โดยพบว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยการลด IL-6 และ E-selectin โดยที่ไม่ทำให้มวลกระดูกบางและไม่มีผลต่อระดับน้ำตาล⁽⁷²⁾

Compound A (CpdA) เป็นยาที่สกัดจากต้นพืช *Salsola tuberculatiformis* Botschantzev มีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยลดการแสดงออกของ TNF induced pro-inflammatory gene ผลที่สำคัญคือลดระดับ IL-6 และ E-selectin นอกจากนี้ยังลด IL-8, TNF- α , ICAM, IL-1 β , IFN- γ , MCP-1, IP10, IL-17, IL-23⁽⁷³⁾ การศึกษาในหนูที่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่าสามารถยับยั้งกระบวนการ transcription ของ pro-inflammatory genes เช่น TNF- α , MMP1 และ MMP3 genes ของเซลล์ fibroblast-like synoviocytes (FLS) ได้เท่ากับ dexamethasone เมื่อตรวจทางขึ้นเนื้อก็พบว่าหนูที่ได้รับ CpdA เกิด erosion น้อยกว่าหนูที่ไม่ได้ยาอย่างชัดเจน ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 67 แต่ขณะที่กลุ่มที่ได้ dexamethasone ไม่พบ erosion เลย และ CpdA ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลของหนู⁽⁷⁴⁾

นอกจากนี้ยังมียาอีกหลายตัวที่อยู่ระหว่างการศึกษาวิจัย เช่น

ZK 216348 และ ZK 245186 ของ Bayer Schering Pharma AG

PF-4171327 และ PF-251802 ของ Pfizer ซึ่งเพิ่งจะสิ้นสุดการวิจัย Phase 2a

BI115 และ Compound 5g ของ Boehringer Ingelheim

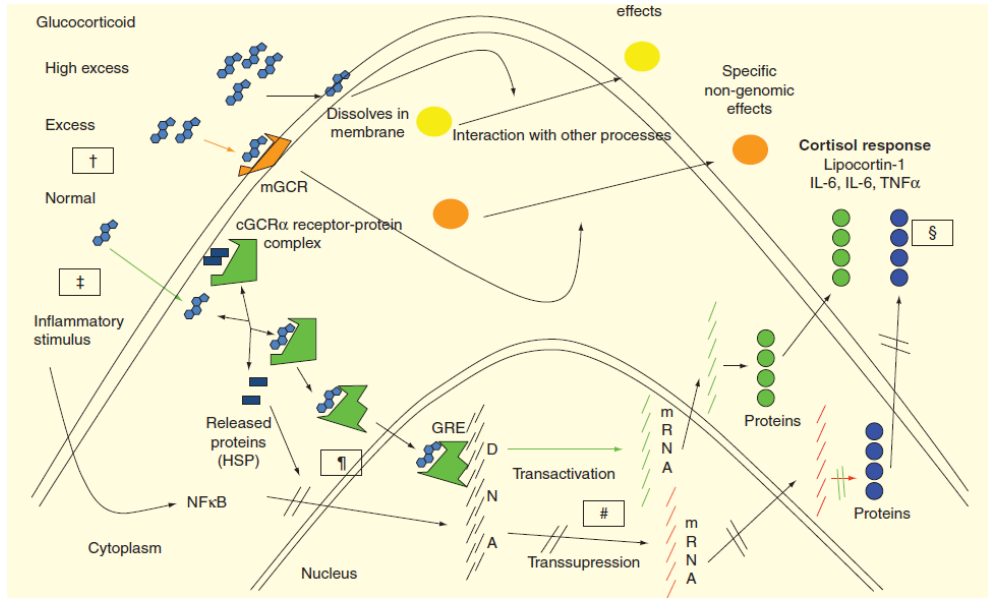
Compound 60 ของ GSK, Compound 15 ของ Merck

Quinol-4-ones, LGD5552, Compound 2 เป็นต้น^(69,75)

นอกจากนี้ ยังมีกลไกและตำแหน่งเป้าหมายภายในเซลล์ที่เป็นที่สนใจในการคิดวิจัยยาใหม่ ๆ ดังแสดงในรูปที่ 5

ผลข้างเคียงของ Glucocorticoid

เราทราบดีว่าผลข้างเคียงของ GC นั้นมีมากมาย ขึ้นอยู่กับทั้ง ชนิดของยา ขนาดของยา ระยะเวลาที่ได้รับยา วิธีการบริหารยา และการตอบสนองรวมถึงการเมตาบอลิซึมของผู้ป่วยเอง ที่สำคัญคือ ขนาดยาที่สูงและระยะเวลาที่ได้รับยานานจะสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนที่สูงขึ้นชัดเจน⁽⁷⁷⁻⁷⁸⁾ แต่สิ่งที่เป็นข้อจำกัดถึงการศึกษาผลข้างเคียงของ GC คือ การศึกษาคุณภาพสูงคือ RCTs เกือบทั้งหมดออกแบบมาเพื่อประเมินประสิทธิภาพการรักษา (efficacy) และเป็นการศึกษาระยะสั้น 1-2 ปี ทำให้ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษาแบบการสังเกตการณ์ (observation) หรือแบบ cohort ข้อดีคือศึกษายาว 5-10 ปี ขณะที่คุณภาพการศึกษาจะลดลงและอาจจะมีอคติ (bias) จากผู้ศึกษาวิจัยมากขึ้น มักจะรายงานผลข้างเคียงได้มากขึ้น⁽⁷⁹⁾ ดังนั้นการแปลผลการศึกษาวิจัยในแง่ภาวะแทรกซ้อนจึงต้องใช้ความระมัดระวังเป็นอย่างมาก



The site of action of the drugs are follows:

†MR prednisone; ‡liposomes; §nitrosteroids; ¶combination drugs; #SEGRAs.

cGCR: Cytoplasmic glucocorticoid receptor; GC: Glucocorticoid; GRE: Glucocorticoid receptor response element; HSP: Heat shock protein; mGCR: Membrane glucocorticoid receptor

รูปที่ 5 แสดงเป้าหมายในการคิดค้นยาเพื่อต้านการอักเสบชนิดใหม่ (ดัดแปลงจาก Mercieca)⁽⁷⁶⁾

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยและเป็นที่ยอมรับกันดีเมื่อมีการใช้ยา GC ขนาดสูงเป็นเวลานาน แสดงในตารางที่ 6 ดังนี้

ตารางที่ 6 แสดงผลข้างเคียงจากยา GC (ดัดแปลงจาก Gaffo)⁽⁸⁰⁾

Common Adverse Effects of Glucocorticoid Therapy
Onset early in therapy, essentially unavoidable
Emotional lability
Enhanced appetite, weight gain, or both
Insomnia
Enhanced in patients with underlying risk factors or concomitant use of other drugs
Acne vulgaris
Diabetes mellitus
Hypertension
Peptic ulcer disease
When supraphysiologic glucocorticoid treatment is sustained
Cushingoid appearance
Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression
Impaired wound healing
Myopathy
Osteonecrosis
Susceptibility to infections
Delayed and insidious, probably dependent on cumulative doses
Atherosclerosis
Cataracts
Fatty liver
Growth retardation
Osteoporosis
Skin atrophy
Rare and unpredictable
Glaucoma
Pancreatitis
Pseudotumor cerebri
Psychosis

ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและมีความสำคัญ

ภาวะกระดูกพรุน (Glucocorticoid-induced osteoporosis; GIOP)

เป็นภาวะที่พบบ่อยและมีความสำคัญทำให้ทุพพลภาพ (disability) ได้ ความเสี่ยงของกระดูกสันหลังหัก เพิ่มขึ้นตามขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยาแต่ไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าขนาดน้อยที่สุดที่ปลอดภัยคือเท่าไร การศึกษาที่ใหญ่ที่สุดศึกษาผู้ป่วย 244,235 คน พบว่าขนาด prednisolone เพียง 2.5 มก./วัน อาจทำให้กระดูกหักเพิ่มขึ้น โดยความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหัก เพิ่มขึ้น คิดเป็น relative rate 1.55 เท่า 2.59 เท่า และ 5.18 เท่า (ของขนาดยาน้อยกว่า 2.5 มก./วัน, 2.5-7.5 มก./วัน และมากกว่า 7.5 มก./วัน ตามลำดับ) ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นที่ 3 เดือน สูงสุดที่ 6 เดือน หลังจากนั้นจะเพิ่มขึ้นด้วยอัตราคงที่ และหลังหยุดยาความเสี่ยงจะลดลงใน 1 ปี แต่จะไม่กลับมาปกติและยังพบว่า GIOP สัมพันธ์กับการใช้ยาทุกวันมากกว่าปริมาณยาสะสม⁽⁸¹⁾ บางการศึกษาพบอุบัติการณ์ GIOP สูงถึงร้อยละ 30-50⁽⁸²⁾ ส่วนการใช้ GC ขนาดสูง (40 มก./วัน) มีหลักฐานว่าเพียงแค่ 2 เดือนก็สามารถทำให้มวลกระดูก (bone mineral density; BMD) ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁸³⁾ แต่การศึกษาเหล่านี้เป็นการสังเกตการณ์ ซึ่งอาจมีตัวกวน เช่น ตัวโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่กำลังกำเริบ ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน อายุที่มาก ยาอื่นที่ใช้ร่วม ล้วนแล้วแต่ทำให้เกิดกระดูกพรุนได้ มี meta-analysis ตีพิมพ์ใน Cochrane review ปี ค.ศ. 2004 พบว่าการใช้ GC 3-7.5 มก./วัน นาน 2 ปีเพิ่มภาวะกระดูกหักมากกว่ายาหลอกถึง 2 เท่า คือร้อยละ 4.4 เทียบกับร้อยละ 1.98⁽³¹⁾ อย่างไรก็ตามในปี 2006 ในการทำ comprehensive review ของ Da Silva พบว่าการใช้ GC ขนาดต่ำนาน 2 ปี และ COBRA study นั้นการเกิด GIOP ไม่ได้มีนัยสำคัญทางสถิติแต่มีแนวโน้มที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ GC^(37,84)

อย่างไรก็ตามถึงแม้ GIOP พบได้บ่อย แต่ก็ยังเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สามารถป้องกันได้ซึ่งมีแนวทางมากมายที่ออกมาแนะนำ เช่น คำแนะนำของ ACR ปี 2010 แนะนำว่าทุกคนที่ได้ GC มากกว่า 3 เดือน ต้องได้รับการเสริม แคลเซียม 1,200-1,500 มก./วัน วิตามินดี 800-1,000 IU/วัน ส่วนการรักษาให้ประเมินความเสี่ยงร่วมกับการใช้ FRAX เพื่อประเมินว่าจะต้องรักษาด้วย bisphosphonate, teriparatide⁽⁸⁵⁾ หรือ denosumab⁽⁸⁶⁾ หรือไม่

การติดเชื้อ

การติดเชื้อก็พบสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ การเก็บข้อมูลของ Mayo clinic ปี ค.ศ. 2007 พบว่าการใช้ GC ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสนอนโรงพยาบาลเพราะการติดเชื้อสูงกว่าคนปกติ 2.5 เท่า มีความเสี่ยงในการติดเชื้อรุนแรง relative risk (RR) 2.2 เท่า ในขณะที่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ไม่ใช้ความเสี่ยงด้วย RR 1.1⁽⁸⁷⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Wolfe ปี ค.ศ. 2006 พบว่าการได้ GC เพิ่มการนอนโรงพยาบาลเพราะปอดติดเชื้อด้วย hazard ratio (HR) 1.7 และการติดเชื้อเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับคือ HR = 1.4, HR = 2.1 และ HR = 2.3 เมื่อใช้ยาน้อยกว่า 5 มก./วัน, 5-10 มก./วัน และ 10-15 มก./วัน ตามลำดับ⁽⁸⁸⁾ ส่วน meta-analysis ล่าสุดตีพิมพ์ใน Cochrane review ปี ค.ศ. 2009 พบว่าการใช้ GC 3-7.5 มก./วัน นาน 2 ปี มีรายงานการติดเชื้อที่

มากกว่ายาหลอกชัดเจนประมาณ 2 เท่า แต่ไม่สามารถรวมข้อมูลได้เพราะการแสดงผลไม่ครบทุก RCTs⁽³¹⁾

ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ด้วยตัวโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เองมีข้อมูลว่าเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าคนปกติร้อยละ 30-60⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾ โดยเฉพาะภาวะหัวใจขาดเลือด⁽⁹¹⁾ ส่วน GC นั้นยังเป็นที่ยกเถียงจนถึงปัจจุบันข้อมูลหลายการศึกษาเชื่อว่า GC ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ไม่เพิ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะกรณี rheumatoid factor (RF) ให้ผลลบ ส่วนกรณี RF ให้ผลบวกนั้นการได้ GC เพิ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด 3 เท่า⁽⁹²⁾ และมีข้อมูลว่าการรักษาด้วย GC, DMARDs หรือ ยาต้าน TNF- α ช่วยลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ด้วย HR 0.95 เท่า⁽⁹³⁾

เบาหวาน

การใช้ GC พบว่าทำให้เกิดเบาหวานมากขึ้นในผู้ป่วยโรคข้อและรูมาติสซั่มด้วย OR 6.35 ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดเบาหวานหลังการเปลี่ยนนอร์ยาระยะ 20-40⁽⁹⁴⁾ การศึกษาโรคอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) ซึ่งรวมถึงโรคเบาหวานด้วย พบว่าทั้ง GC และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เองไม่สัมพันธ์กับโรคอ้วนลงพุง⁽⁹⁵⁾

การรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้นส่วนมากจะใช้ยา GC ขนาดต่ำเป็นเวลานานซึ่งมีข้อมูลว่ามีภาวะแทรกซ้อนที่น้อย⁽⁸⁴⁾ หรือใช้ขนาดปานกลางในระยะสั้นวัตถุประสงค์เพื่อเป็น bridging therapy ก็พบว่าภาวะแทรกซ้อนน้อยเช่นกัน ข้อมูลสนับสนุนประเด็นนี้จะได้จากการศึกษาแบบ RCTs, Meta-analysis หรือ comprehensive review เป็นหลัก ดังนี้

ในปี ค.ศ. 2006 มีศึกษาผลข้างเคียงจากคนไข้ที่ใช้ GC เป็นเวลานานกว่า 60 วันโดยการตอบไปรษณีย์อีเล็กทรอนิกส์ (population-Based study) จำนวน 2,446 คน พบว่าร้อยละ 90 เคยมีผลข้างเคียงอย่างน้อย 1 ครั้ง ที่พบบ่อยสุดคือ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 77) ต้อกระจก (ร้อยละ 15) กระดูกหัก (ร้อยละ 12) นอกจากนี้ยังพบว่าผลข้างเคียงจะมากขึ้นตามขนาดยาที่ใช้ โดยการให้ยาขนาดต่ำกว่า 7.5 มก./วัน เป็นเวลานานมักพบผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง ได้แก่ สีจ้ำเลือดตามผิวหนัง น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และต้อกระจก⁽⁷⁷⁾

Da Silva ในปี ค.ศ. 2009 ได้ทำ comprehensive review การใช้ GC ขนาดต่ำกว่า 10 มก./วัน ใน 4 prospective trial และ COBRA study ด้วย ได้ข้อสรุปว่าผลข้างเคียงจาก GC ขนาดต่ำนั้นมีน้อย และผู้ที่ทำการศึกษายังให้ความเห็นว่าการศึกษาที่หนังสือต่าง ๆ เขียนภาวะแทรกซ้อนไว้มากเป็นเพราะการประมาณการที่มากเกินไป (overestimated) จากการศึกษาแบบสังเกตการณ์ (observations)⁽⁸⁴⁾

Hoes ในปี ค.ศ. 2009 ศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยที่ได้ GC ขนาดต่ำถึงกลางโดยมี RCTs ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จำนวน 14 RCTs ผู้ป่วย 796 คนที่ได้รับ GC น้อยกว่า 30 มก./วัน พบว่ามี adverse event (AE) rate 43/100 person-years ซึ่งน้อยกว่าโรคอื่น ๆ ได้แก่

polymyalgia rheumatica (PMR) หรือ inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis และ Crohn's disease)⁽⁹⁶⁾

Ravindran ในปี ค.ศ. 2009 ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้ GC ขนาดต่ำกว่า 7.5 มก./วัน เป็นเวลานาน 2 - 3.5 ปี มี 6 RCTs ผู้ป่วย 689 คน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในแง่ภาวะแทรกซ้อน (AEs) และภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง (severe adverse event; SAEs) และถ้าเทียบ benefit/risk ratio คือ 0.25 (NNT/NNH) ซึ่งบ่งชี้ว่าประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น⁽⁹⁷⁾

สาเหตุที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นไปได้ว่าผลข้างเคียงของ GC สัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ดังที่กล่าวมาแล้ว และขนาดยาที่เพิ่มขึ้นอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ 2 แบบ (2 dose-related patterns of adverse events)⁽⁷⁸⁾ ได้แก่

1. แบบเส้นตรง (linear pattern) คือ ขนาดยามากขึ้นผลข้างเคียงก็เพิ่มสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรง เช่น cushingoid appearance, ecchymosis, leg oedema, mycosis, parchment-like skin, shortness of breath และ sleep disturbance

2. แบบมีขีดเริ่ม (threshold pattern) คือ เมื่อขนาดยามากขึ้น ถึงจุดๆหนึ่ง จะเกิดภาวะแทรกซ้อนเป็นจำนวนมาก เช่น ขนาดยาที่มากกว่า 7.5 มก./วัน จะเกิด glaucoma, depression และความดันโลหิตสูง หรือขนาดยา 5-7.5 มก./วัน จะเกิด epistaxis และ weight gain

อย่างไรก็ตามเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดและภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด ควรใช้ยา GC ในขนาดที่ต่ำ และระยะสั้นร่วมกับปรับยา DMARDs สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในขนาดที่เหมาะสมเพื่อทำให้โรคสงบและลดภาวะทุพพลภาพของผู้ป่วย

ยาสเตียรอยด์มีการค้นพบและใช้มานานกว่า 50 ปีมีฤทธิ์ห้ต่อต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) และกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive) จึงมีการใช้อย่างแพร่หลายในโรคระบบภูมิคุ้มกันและภูมิแพ้รวมถึงโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ประสิทธิภาพของยามีการศึกษาที่ชัดเจนในการต้านการอักเสบ ลดอาการปวด ข้อบวม ข้อเจ็บ ACR20 ACR50 และ ACR70 ได้ผลเร็ว ตั้งแต่ที่ 2 สัปดาห์ ส่วนใหญ่ผลด้านนี้คงอยู่ไม่นานประมาณ 6 เดือนทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคสงบมากขึ้นและเร็วขึ้น ที่สำคัญมีผลดีในการปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modification properties) โดยป้องกันการทำลายผิวข้อ (erosion) ได้เช่นเดียวกับ DMARDs อีกทั้งสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตและความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน (HAQ) ได้ แต่ข้อจำกัดที่สำคัญคือภาวะแทรกซ้อนซึ่งมักจะสัมพันธ์กับขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา ดังนั้นการใช้ยาสเตียรอยด์ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จึงจำกัดอยู่เฉพาะขนาดต่ำเป็นเวลานานซึ่งมีข้อมูลว่าค่อนข้างปลอดภัย หรืออาจใช้เพื่อรอยา DMARDs ออกฤทธิ์ (bridging therapy) และเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนนี้เอง ทำให้มีการคิดค้นยาใหม่ ๆ ที่ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงมากขึ้นเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพของยาสูงสุดโดยที่ภาวะแทรกซ้อนลดลงแต่ยังคงต้องรอผลการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Mason HL, Myers CS, Kendall EC. The Chemistry of Crystalline Substances Isolated from the Suprarenal Gland. *J Biol Chem.* 1936 Jul 1;114(3):613–31.
2. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Adrenocortical Hormone in Arthritis *. *Ann Rheum Dis.* 1949 Jun;8(2):97–104.
3. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Jul 20;333(3):142–6.
4. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum.* 1996 Nov;39(11):1818–25.
5. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2007 Sep 15;275(1–2):71–8.
6. Buttgerit F, Saag KG, Cutolo M, da Silva JAP, Bijlsma JWJ. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(1):14–21.
7. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1711–23.
8. Spies CM, Bijlsma JWJ, Burmester G-R, Buttgerit F. Pharmacology of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Jun;10(3):302–7.
9. Almawi WY, Melemedjian OK. Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. *J Leukoc Biol.* 2002 Jan;71(1):9–15.
10. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester G-R. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov;50(11):3408–17.
11. Scheidereit C, von der Ahe D, Cato AC, Wenz M, Suske G, Carlson C, et al. Protein-DNA interactions at steroid hormone regulated genes. *Endocr Res.* 1989;15(4):417–40.
12. Falkenstein E, Norman AW, Wehling M. Mannheim classification of nongenomically initiated (rapid) steroid action(s). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 May;85(5):2072–5.
13. Reily MM, Pantoja C, Hu X, Chinenov Y, Rogatsky I. The GRIP1:IRF3 interaction as a target for glucocorticoid receptor-mediated immunosuppression. *EMBO J.* 2006 Jan 11;25(1):108–17.
14. Schäcke H, Döcke W-D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002 Oct;96(1):23–43.
15. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol.* 2000 May;130(2):289–98.
16. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, Limbourg FP, Plumier J-C, Rebsamen MC, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med.* 2002 May;8(5):473–9.
17. Bartholome B, Spies CM, Gaber T, Schuchmann S, Berki T, Kunkel D, et al. Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *FASEB J.* 2004 Jan 1;18(1):70–80.
18. Lowenberg M, Verhaar AP, Bilderbeek J, Marle J van, Buttgerit F, Peppelenbosch MP, et al. Glucocorticoids cause rapid dissociation of a T-cell-receptor-associated protein complex containing LCK and FYN. *EMBO Rep.* 2006 Oct;7(10):1023–9.
19. Buttgerit F, Wehling M, Burmester G-R. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.* 1998 May 1;41(5):761–7.
20. Buttgerit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.* 2002 May;67(6):529–34.
21. Kavanagh RJ, Kam PCA. Lazaroids: efficacy and mechanism of action of the 21-aminosteroids in neuroprotection. *Br J Anaesth.* 2001 Jan 1;86(1):110–9.
22. Buttgerit F, Silva JAPD, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002 Aug 1;61(8):718–22.
23. Kanik KS, Chrousos GP, Schumacher HR, Crane ML, Yarboro CH, Wilder RL. Adrenocorticotropin, Glucocorticoid, and Androgen Secretion in Patients with New Onset Synovitis/Rheumatoid Arthritis: Relations with Indices of Inflammation¹. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr;85(4):1461–6.

24. Perry MG, Kirwan JR, Jessop DS, Hunt LP. Overnight variations in cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor α and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan 1;68(1):63–8.
25. Zietz B, Reber T, Oertel M, Glück T, Schölmerich J, Straub RH. Altered function of the hypothalamic stress axes in patients with moderately active systemic lupus erythematosus. II. Dissociation between androstenedione, cortisol, or dehydroepiandrosterone and interleukin 6 or tumor necrosis factor. *J Rheumatol*. 2000 Apr;27(4):911–8.
26. Neeck G. Fifty Years of Experience with Cortisone Therapy in the Study and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun 1;966(1):28–38.
27. Boss B, Neeck G. Correlation of IL-6 with the classical humoral disease activity parameters ESR and CRP and with serum cortisol, reflecting the activity of the HPA axis in active rheumatoid arthritis. *Z FürRheumatol*. 2000;59Suppl 2:II/62–64.
28. Cutolo M, Seriola B, Craviotto C, Pizzorni C, Sulli A. Circadian rhythms in RA. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jul;62(7):593–6.
29. Cutolo M, Montecucco CM, Cavagna L, Caporali R, Capellino S, Montagna P, et al. Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1438–43.
30. Jacobs, Johannes W.G., Bijlsma, Johannes W.J. - Kelley's Textbook of Rheumatology, 894-916.e3 © 2013 Copyright © 2013, 20.
31. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidalantiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000189.
32. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001158.
33. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group.Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):930–6.
34. Hansen M, Podenphant J, Florescu A, Stoltenberg M, Borch A, Kluger E, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis.Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis*. 1999 Nov;58(11):713–8.
35. Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Verstappen SMM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 6;156(5):329–39.
36. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jul;63(7):797–803.
37. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulfasalazine with sulfasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997 Aug 2;350(9074):309–18.
38. Landewé RBM, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MAFJ, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):347–56.
39. Tuyt LHD van, Boers M, Lems WF, Landewé RB, Han H, Linden S van der, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 May 1;69(5):807–12.
40. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov 1;52(11):3381–90.
41. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3360–70.
42. Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006356.
43. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: A randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan 1;48(1):64–71.

44. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004 Jul 23;364(9430):263–9.
45. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006 May 1;54(5):1401–9.
46. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Hansen I, Andersen LS, et al. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun 1;67(6):815–22.
47. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun 1;46(6):1443–50.
48. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr;54(4):1063–74.
49. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Vollenhoven R van, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan 1;54(1):26–37.
50. Kirwan JR, Buttgerit F. Symptom control with low-dose glucocorticoid therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012 Jun 1;51(suppl 4):iv14–iv20.
51. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol*. 2004 Sep;31(9):1723–6.
52. Silva MD, Binder A, Hazleman BL. The timing of prednisolone dosage and its effect on morning stiffness in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1984 Dec 1;43(6):790–3.
53. Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Larsson A, Hällgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997 Jan 1;56(1):27–31.
54. Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sirakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008 Jan 25;371(9608):205–14.
55. Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, Szechinski J, Boers M, Alten RE, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb 1;72(2):204–10.
56. Weyrich AS, Denis MM, Kuhlmann-Eyre JR, Spencer ED, Dixon DA, Marathe GK, et al. Dipyridamole Selectively Inhibits Inflammatory Gene Expression in Platelet–Monocyte Aggregates. *Circulation*. 2005 Feb 8;111(5):633–42.
57. Zimmermann GR, Avery W, Finelli AL, Farwell M, Fraser CC, Borisy AA. Selective amplification of glucocorticoid anti-inflammatory activity through synergistic multi-target action of a combination drug. *Arthritis Res Ther*. 2009 Jan 26;11(1):R12.
58. Kvien TK, Fjeld E, Slatkowsky-Christensen B, Nichols M, Zhang Y, Prøven A, et al. Efficacy and safety of a novel synergistic drug candidate, CRx-102, in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul 1;67(7):942–8.
59. Paul-Clark M, Del Soldato P, Fiorucci S, Flower RJ, Perretti M. 21-NO-prednisolone is a novel nitric oxide-releasing derivative of prednisolone with enhanced anti-inflammatory properties. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec 1;131(7):1345–54.
60. Paul-Clark MJ, Mancini L, Del Soldato P, Flower RJ, Perretti M. Potent antiarthritic properties of a glucocorticoid derivative, NCX-1015, in an experimental model of arthritis. *ProcNatlAcadSci U S A*. 2002 Feb 5;99(3):1677–82.
61. Koning GA, Schiffelers RM, Wauben MHM, Kok RJ, Mastrobattista E, Molema G, et al. Targeting of angiogenic endothelial cells at sites of inflammation by dexamethasone phosphate-containing RGD peptide liposomes inhibits experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr 1;54(4):1198–208.

-
62. Metselaar JM, Wauben MHM, Wagenaar-Hilbers JPA, Boerman OC, Storm G. Complete remission of experimental arthritis by joint targeting of glucocorticoids with long-circulating liposomes. *Arthritis Rheum.* 2003 Jul 1;48(7):2059–66.
 63. Van den Hoven JM, Hofkens W, Wauben MHM, Wagenaar-Hilbers JPA, Beijnen JH, Nuijen B, et al. Optimizing the therapeutic index of liposomal glucocorticoids in experimental arthritis. *Int J Pharm.* 2011 Sep 20;416(2):471–7.
 64. Ulmansky R, Turjeman K, Baru M, Katzavian G, Harel M, Sigal A, et al. Glucocorticoids in nano-liposomes administered intravenously and subcutaneously to adjuvant arthritis rats are superior to the free drugs in suppressing arthritis and inflammatory cytokines. *J Controlled Release.* 2012 Jun 10;160(2):299–305.
 65. Noguchi N, Takahashi M, Tsuchiya J, Yamashita H, Komuro E, Niki E. Action of 21-Aminosteroid U74006F as an Antioxidant Against Lipid Peroxidation. *BiochemPharmacol.* 1998 Mar 15;55(6):785–91.
 66. Fukuma K, Marubayashi S, Okada K, Yamada K, Kimura A, Dohi K. Effect of lazareid U-74389G and methylprednisolone on endotoxin-induced shock in mice. *Surgery.* 1999 Apr;125(4):421–30.
 67. Altavilla D, Squadrito F, Serrano M, Campo GM, Squadrito G, Arlotta M, et al. Inhibition of tumour necrosis factor and reversal of endotoxin-induced shock by U-83836E, a “second generation” lazareid in rats. *Br J Pharmacol.* 1998 Jul 1;124(6):1293–9.
 68. Vayssière BM, Dupont S, Choquart A, Petit F, Garcia T, Marchandeu C, et al. Synthetic Glucocorticoids That Dissociate Transactivation and AP-1 Transrepression Exhibit Antiinflammatory Activity *in Vivo*. *MolEndocrinol.* 1997 Aug;11(9):1245–55.
 69. Gessi S, Merighi S, Borea PA. Glucocorticoid's pharmacology: past, present and future. *Curr Pharm Des.* 2010;16(32):3540–53.
 70. De Bosscher K. Selective Glucocorticoid Receptor modulators. *J Steroid BiochemMol Biol.* 2010 May 31;120(2–3):96–104.
 71. Lin CW, Nakane M, Stashko M, Falls D, Kuk J, Miller L, et al. trans-Activation and Repression Properties of the Novel Nonsteroid Glucocorticoid Receptor Ligand 2,5-Dihydro-9-hydroxy-10-methoxy-2,2,4-trimethyl-5-(1-methylcyclohexen-3-y1)-1H-[1] benzopyrano [3,4-f]quinoline (A276575) and Its Four Stereoisomers. *MolPharmacol.* 2002 Aug 1;62(2):297–303.
 72. Coghlan MJ, Jacobson PB, Lane B, Nakane M, Lin CW, Elmore SW, et al. A Novel Antiinflammatory Maintains Glucocorticoid Efficacy with Reduced Side Effects. *MolEndocrinol.* 2003 May;17(5):860–9.
 73. De Bosscher K, Berghe WV, Beck IME, Van Molle W, Hennuyer N, Hapgood J, et al. A fully dissociated compound of plant origin for inflammatory gene repression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 1;102(44):15827–32.
 74. Dewint P, Gossye V, Bosscher KD, Berghe WV, Beneden KV, Deforce D, et al. A Plant-Derived Ligand Favoring Monomeric Glucocorticoid Receptor Conformation with Impaired Transactivation Potential Attenuates Collagen-Induced Arthritis. *J Immunol.* 2008 Feb 15;180(4):2608–15.
 75. De Bosscher K, Haegeman G, Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators. *Curr OpinPharmacol.* 2010 Aug;10(4):497–504.
 76. Mercieca C, Kirwan JR. The intelligent use of systemic glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Expert Rev ClinImmunol.* 2014 Jan;10(1):143–57.
 77. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care Res.* 2006 Jun 15;55(3):420–6.
 78. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul 1;68(7):1119–24.
 79. Goes MC van der, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers M a. M, Buttgereit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov 1;69(11):1913–9.
 80. Gaffo A, Saag K, Curtis J. Treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Dec 15;63(24):2451–65.
 81. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res.* 2005 Aug 1;20(8):1486–93.
 82. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jan 1;61(1):32–6.
-

83. Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006 Jan;17(1):105–8.
84. Silva JAPD, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LBS, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar 1;65(3):285–93.
85. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*. 2010 Nov 1;62(11):1515–26.
86. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013 May 31;7:435–48.
87. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar 1;66(3):308–12.
88. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: Associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 1;54(2):628–34.
89. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1196–202.
90. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1489–97.
91. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug 1;63(8):952–5.
92. Davis JM, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Thorneau TM, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar 1;56(3):820–30.
93. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.
94. Schäcke H, Döcke W-D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002 Oct;96(1):23–43.
95. Sahebari M, Goshayeshi L, Mirfeizi Z, Rezaieyazdi Z, Hatf MR, Ghayour-Mobarhan M, et al. Investigation of the Association between Metabolic Syndrome and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Sci World J*. 2011;11:1195–205.
96. Hoes JN, Jacobs JWG, Verstappen SMM, Bijlsma JWW, Heijden GJM der. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec 1;68(12):1833–8.
97. Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology*. 2009 Jul 1;48(7):807–11.

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในโรคลูปัส (Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus)

ปิยฉัตร คงเมือง *

บุญจรัส ศิริไพฑูรย์ **

ปรีฉัตร เอื้ออารีวงศ์ ***

ดวงกมล ผดุงวิทย์วัฒนา ***

สิริพร จุกทอง ***

บทคัดย่อ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในโรคลูปัส ซึ่งพบลิ่มเลือดอุดตันได้ทั้งในหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำในอัตราที่ใกล้เคียงกัน โดยมีปัจจัยหลายอย่างที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยลูปัสเพิ่มขึ้นมากกว่าในประชากรปกติ ทั้งปัจจัยเสี่ยงแบบดั้งเดิมที่เพิ่มมากขึ้นและปัจจัยเสี่ยงที่เฉพาะต่อโรคลูปัส โดยพยาธิกำเนิดของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันนั้นมีความซับซ้อนและเกิดได้จากหลายกลไก การรักษหลักของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในโรคลูปัสคือการรักษาโดยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดและอาจให้ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดในกรณีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง นอกจากนี้ยังมียาในกลุ่มอื่นที่อาจช่วยยับยั้งการเกิดภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือดตามพยาธิกำเนิดต่าง ๆ

โรคลูปัส (systemic lupus erythematosus, SLE) เป็นโรคอโตอิมมูน (autoimmune disease) ชนิดหนึ่งซึ่งมีผลต่ออวัยวะหลายระบบในร่างกาย และมีลักษณะการแสดงออกทางคลินิกที่หลากหลาย

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thrombosis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงพบได้บ่อยและเป็นสาเหตุการตายหลักในโรคลูปัส เทียบเท่ากับสาเหตุจากโรคกำเริบและจากการติดเชื้อ จากการศึกษาตามแผนแบบไปข้างหน้า (prospective cohort) พบว่าสาเหตุการตายในผู้ป่วยโรคลูปัสเกิดจากการกำเริบของโรคร้อยละ 26.5 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดร้อยละ 26.5 และจากการติดเชื้อร้อยละ 25⁽¹⁾

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

** พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

*** พ.บ. อาจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ดังนั้นภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือด จึงเป็นภาวะที่แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจให้ความสำคัญและทำความเข้าใจถึงปัจจัยที่เป็นความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเพื่อจะได้ทำการประเมินและสามารถป้องกันการเกิดภาวะนี้ได้ ทั้งการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) และการป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) ซึ่งจะช่วยลดอัตราการตาย (mortality) และอัตราการเกิดความพิการ (morbidity)

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในโรคหลอดเลือดหัวใจคือ 36.3/1000 คน-ปี (patient-years) เมื่อแยกย่อยตามชนิดของหลอดเลือดพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงคือ 16-17.8/1000 คน-ปี และอุบัติการณ์ของภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำคือ 5.1-18.5/1000 คน-ปี⁽²⁻⁴⁾

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดมากกว่าประชากรโดยทั่วไปภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในโรคหลอดเลือดหัวใจยังมีอุบัติการณ์สูงกว่าโรคอโรคโตอิมมูนอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญโดยมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) 9.6 เท่า และเมื่อแยกตามชนิดหลอดเลือดพบว่ามีความเสี่ยงเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงมากกว่าโรคอโรคโตอิมมูนอื่น 14.1 เท่า ความเสี่ยงเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมากกว่าโรคอโรคโตอิมมูนอื่น 7.4 เท่า⁽⁴⁾

จากการศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในโรคหลอดเลือดหัวใจจำแนกเป็นรายปีพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดหลอดเลือดมีลิ้มเลือดทั้งในหลอดเลือดแดงและดำจะสูงในช่วงปีแรกหลังจากวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งอาจเกิดจากสภาวะของโรค (disease activity) การอักเสบ (inflammation) และการบาดเจ็บของเซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial injury) โดยในช่วงปีแรกอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดอยู่ที่ 4.43 ครั้งต่อ 100 คน-ปี โดยแยกเป็นในหลอดเลือดแดง 2.42 ครั้งต่อ 100 คน-ปีและในหลอดเลือดดำ 2.01 ครั้งต่อ 100 คน-ปี ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำเกิดขึ้นใน 2.5 ปีแรกของการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจและครั้งหนึ่งของผู้ป่วยลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงเกิดใน 8.5 ปีแรก ค่าประมาณความเสี่ยงการเกิดโรคใน 20 ปี (estimated 20-year risks) คือร้อยละ 26 ในหลอดเลือดแดงร้อยละ 10 ในหลอดเลือดดำ และร้อยละ 33 ในภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดทั้งหมด⁽⁵⁾

จากอีกการศึกษาหนึ่ง พบว่าความเสี่ยงอันตรายสะสม (cumulative hazard) ของเหตุการณ์หลอดเลือดแดง (arterial event) ที่ 60 เดือนหลังจากได้รับวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจประมาณร้อยละ 5.1-8.5 ส่วนเหตุการณ์หลอดเลือดดำ (venous event) อยู่ที่ประมาณร้อยละ 3.7-10.3⁽²⁾

ปัจจัยเสี่ยง (risk factors) ของการเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในโรคหลอดเลือดหัวใจ

1. ลักษณะทางประชากร (demographic characteristic)

อายุ

จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าอายุขณะศึกษาที่มากกว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในโรคลูปัส^(6,7) โดยมีการศึกษานับสนุนว่าอายุที่น้อยกว่าในขณะที่วินิจฉัยโรคลูปัส เป็นปัจจัยที่ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด โดยหากอายุขณะวินิจฉัยลูปัสน้อยกว่า 20 ปีจะมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดลดลง 0.52 เท่า และหากอายุ 20-40 ปีจะมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดลดลง 0.72 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่วินิจฉัยโรคลูปัสเมื่ออายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป⁽⁸⁾

เพศ

เพศชายเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในโรคลูปัส โดยพบว่าผู้ป่วยลูปัสเพศชายที่มีผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดสูงกว่าเพศหญิง 6.25 เท่า ส่วนในผู้ป่วยลูปัสเพศชายที่มีผลลบของแอนติฟอสฟอลิปิดจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดสูงกว่าเพศหญิง 7.14 เท่า⁽⁹⁾ และพบว่าเพศหญิงป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism) 0.49 เท่า⁽⁸⁾

เชื้อชาติ

จากการศึกษาในผู้ป่วยลูปัสหลากหลายเชื้อชาติในประเทศสหรัฐอเมริกา เปรียบเทียบระหว่างเชื้อชาติฮิสพานิก (Hispanic) แอฟริกัน อเมริกัน (African-American) และคอเคเซียน (Caucasian) พบว่าเชื้อชาติไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะทางหลอดเลือดในโรคลูปัส⁽⁶⁾

2. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)

การมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง เนื่องจากเมื่อ fibrous cap ของ plaque แตกออก (plaque ruptured) จะมีการแสดงออกของสารที่กระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือด (thrombogenic material) เช่นคอลลาเจน (collagen) และเหนียวนำไปเกิดการสร้างลิ่มเลือดภายในหลอดเลือด การมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่รุนแรงเป็นตัวชี้วัดความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง⁽¹⁰⁾

จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยลูปัสกับกลุ่มควบคุมที่เพศ อายุและเชื้อชาติเดียวกันพบว่าผู้ป่วยโรคลูปัสมีความชุก (prevalence) ในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง มากกว่ากลุ่มควบคุม คิดเป็นร้อยละ 30-37 เทียบกับร้อยละ 8-15 และเกิดที่อายุน้อยกว่ากลุ่มควบคุม^(11,12)

ผู้ป่วยโรคลูปัสมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งมากขึ้นทั้งจากปัจจัยเสี่ยงแบบดั้งเดิม (traditional risk factors) ที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้และจากปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับโรคลูปัส (SLE-related risk factor) โดยปัจจัยเสี่ยงแบบดั้งเดิมได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดผิดปกติ ระดับ homocysteine สูงขึ้น ความอ้วน วิถีชีวิตแบบไม่ค่อยเคลื่อนไหว ภาวะประจำเดือนหมดเร็ว ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับโรคลูปัสได้แก่ การอักเสบเรื้อรัง โรคไต การใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ หลอดเลือดอักเสบ anti-oxidized LDL แอนติบอดี C-reactive protein เพิ่มขึ้น ไซโตไคน์ (cytokine) ที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งเพิ่มขึ้น

ปัจจัยเสี่ยงแบบดั้งเดิม (traditional risk factors)

จากการศึกษาแบบ cohort-control ขนาดใหญ่ระหว่างผู้ป่วยลูปัสและกลุ่มควบคุม⁽¹³⁾ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยลูปัสมีภาวะที่เป็นปัจจัยเสี่ยงแบบดั้งเดิมมากกว่ากลุ่มควบคุมที่มีอายุเท่ากันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มผู้ป่วยลูปัสมีโรคความดันโลหิตสูงและเบาหวานมากกว่า และมีระดับ very low density lipoprotein (VLDL) ไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) homocysteine สูงกว่า นอกจากนี้ยังมีภาวะประจำเดือนหมดก่อนกำหนด วิถีชีวิตแบบนั่งนอนมาก (sedentary lifestyle) สูงกว่ากลุ่มควบคุม

โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในผู้ป่วยลูปัสที่มีผลลบของแอนติฟอสฟอไลพิด โดยเพิ่มความเสี่ยงขึ้น 6.49 เท่า⁽⁹⁾

การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือด (vascular event) ในผู้ป่วยลูปัส[เหตุการณ์ทางหลอดเลือดได้แก่ 1) ภาวะทางหัวใจและหลอดเลือด (กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อาการปวดแค้นหัวใจ (angina)) 2) ภาวะทางหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular) 3) ภาวะหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular) ซึ่งได้แก่ arterial claudication และ gangrene ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง (arterial thrombosis)] โดยผู้ป่วยลูปัสที่สูบบุหรี่มีอัตราเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดมากกว่าผู้ป่วยลูปัสที่ไม่สูบบุหรี่ 2.6 เท่า⁽⁶⁾ และผู้ป่วยลูปัสที่สูบบุหรี่จะมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) มากกว่าผู้ป่วยลูปัสที่ไม่สูบบุหรี่ 2.5 เท่า⁽⁷⁾

ในการศึกษาแบบ cohort ขนาดใหญ่พบว่า ผู้ป่วยลูปัสที่ยังสูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่ (ever smoker) มีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไปมากกว่าผู้ไม่เคยสูบ 1.26 เท่า และมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปมากกว่าผู้ไม่เคยสูบ 1.9 เท่า⁽⁸⁾

ความเสี่ยงที่เฉพาะต่อโรคลูปัส

การอักเสบมีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือดในหลายขั้นตอน พบว่าระดับ C-reactive protein ในซีรัมที่สูงขึ้นเป็นปัจจัยทำนายการเกิดเหตุการณ์เกี่ยวกับหลอดเลือด (vascular event)⁽⁶⁾

จากการศึกษาพบว่าระดับการดำเนินโรค (disease activity) ที่มากกว่าและระยะเวลาการดำเนินโรค (disease duration) ลูปัสที่สูงกว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ⁽⁷⁾ การศึกษาอื่นพบว่าระยะเวลาการดำเนินโรคที่นานกว่าเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดโดยมีโอกาสมากขึ้น 1.26 เท่าต่อ 5 ปี⁽⁸⁾

นอกจากนี้ยังพบว่าไตอักเสบลูปัส (lupus nephritis) เป็นลักษณะทางคลินิกอย่างหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงที่สูงของการเกิดหลอดเลือดมีลิ่มเลือด โดยประวัติการมีไตอักเสบลูปัสเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป 1.35 เท่า และตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป 1.65 เท่า⁽⁸⁾

การใช้ยาชนิดต่าง ๆ ในการรักษาโรคลูปัสก็มีผลต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดเช่นกัน โดยยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ซึ่งเป็นยาที่ใช้โดยทั่วไปในการรักษาภาวะต่าง ๆ ของโรคลูปัสนั้น พบว่าขนาดยาเฉลี่ยของคอร์ติโคสเตียรอยด์มีความสัมพันธ์กับภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ⁽⁷⁾

การได้รับหรือเคยได้รับยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (immunomodulator therapy) ซึ่งได้แก่ ซัยโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) อาซาซัยโอปรีน (azathioprine) เมโทเทริกเซท (methotrexate) ซัยโคลสปอรีน (cyclosporine) มัยโคฟีโนเลต โมฟีติล (mycophenolate mofetil) หรือคลอแรมบูซิล (chlorambucil) เพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป 1.40 เท่า และตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป 1.95 เท่า⁽⁸⁾ อีกการศึกษาพบว่าการใช้ยาอาซาซัยโอปรีน เป็นปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดเหตุการณ์หลอดเลือดเช่นกัน⁽⁶⁾

การใช้ยาฮัยดรอกซิโลควิน (Hydroxychloroquine, HCQ) ช่วยป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในผู้ป่วยลูปัสอย่างมีนัยสำคัญโดยมีความเสี่ยงลดลง 0.67 เท่า⁽⁸⁾ HCQ อาจช่วยป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีที่ยังไม่มีการ⁽¹⁴⁾ โดยความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดลดลงร้อยละ 1 ต่อ 1 เดือนของการรักษา ส่วนในผู้ป่วยลูปัสที่มีผลลบของแอนติฟอสฟอลิปิดที่ได้รับ HCQ จะมีความเสี่ยงลดลงร้อยละ 2 ต่อ 1 เดือนของการรักษา⁽⁹⁾ และผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสที่ได้รับยาต้านมาลาเรีย (CQ และ HCQ) มีการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 5 ต่อร้อยละ 17)⁽¹⁵⁾

แอสไพรีน (Aspirin) ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase และยับยั้งการสังเคราะห์ thromboxane A2 ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นที่รุนแรงของการเกาะตัวของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ผู้ป่วยที่มีผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดที่ได้รับแอสไพรีนจะมีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดลดลงร้อยละ 2 ต่อ 1 เดือนของการรักษา (HR ต่อ 1 เดือน = 0.98)⁽⁹⁾

3. แอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีแบบถาวร (persistent antiphospholipid antibodies)

แอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีจับกับโปรตีนในพลาสมาซึ่งมี สัมพรรคภาพ (affinity) ต่อพื้นผิวที่เป็นฟอสฟอลิปิด anticardiolipin antibody (aCL), lupus anticoagulant (LAC) และ anti- β 2-glycoprotein I (anti- β 2GPI) ได้รับการยืนยันว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดมีลิ่มเลือด โดยจากการศึกษาต่างๆ พบผลดังนี้

จากผลการทบทวนวรรณกรรมในผู้ป่วยลูปัสกว่า 1000 คนพบว่าความชุกเฉลี่ยของการพบ lupus anticoagulant และ anticardiolipin antibody ในผู้ป่วยลูปัสคือร้อยละ 34 และร้อยละ 44 ตามลำดับ⁽¹⁰⁾

การมี lupus anticoagulant มีความสัมพันธ์กับภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ⁽⁷⁾ LAC เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด 3.48 เท่า

การมีผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดชนิด anticardiolipin หรือ lupus anticoagulant เพิ่มโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป 3.22 เท่า และตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป 5.05 เท่า⁽⁸⁾

การมีผลบวกของ aCL เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด 5.87 เท่า

อัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดเป็นครั้งแรกในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแต่มีผลบวกของ lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody และ anti- β 2GPI antibodies ครบทั้ง 3 ชนิด (triple positive) คือร้อยละ 5.3 ต่อปี⁽¹⁶⁾

4. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอื่น ๆ

ระดับ homocysteine ในพลาสมาเป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งและอาจทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำด้วย จากการศึกษาพบว่า ระดับ homocysteine ในพลาสมาของผู้ป่วยลูปัสสูงกว่าในคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแล้วปรากฏว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁷⁾ แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยลูปัสแบบ prospective อีกการศึกษาหนึ่ง⁽¹⁸⁾ หลังการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าระดับ homocysteine ที่สูงเพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) มากขึ้น 2.24 เท่าและเพิ่มโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง 3.49 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าทุก 1 หน่วย log ของ homocysteine ที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขึ้น 2.4 เท่าและเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงขึ้น 3.5 เท่า⁽¹⁸⁾

ยีน *MTHFR* เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) ของ homocysteine การกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน *MTHFR* ทำให้ระดับ homocysteine ในเลือดเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยลูปัสพบความชุกของ *MTHFR* homozygous mutation ที่สูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁷⁾ ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะ homocysteine สูงในผู้ป่วยลูปัส

การวินิจฉัยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด

การตรวจเลือดพบผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดเพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้วินิจฉัยโรค เนื่องจากการมีผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดในช่วงสั้น ๆ อาจเกิดขึ้นได้ในประชากรทั่วไปโดยเฉพาะในภาวะติดเชื้อ⁽¹⁹⁾ ดังนั้นการวินิจฉัยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิดจึงต้องอาศัยอาการทางคลินิก ร่วมกับผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดแบบถาวรดังตารางที่ 1 โดยได้รับการวินิจฉัยเมื่อมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกอย่างน้อย 1 ข้อร่วมกับมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการอีก 1 ข้อ

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด (classification criteria for antiphospholipid syndrome)⁽²⁰⁾

เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก (clinical criteria)
<p>ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (vascular thrombosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thrombosis) ของหลอดเลือดแดง หลอดเลือดดำ หรือหลอดเลือดขนาดเล็กในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ • ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดจะต้องได้รับการยืนยันด้วยการตรวจทางรังสี (imaging) ที่เหมาะสม หรือการตรวจทางเนื้อเยื่อ (histopathology) • ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดจะต้องเกิดขึ้นโดยปราศจากลักษณะของการอักเสบของผนังหลอดเลือด
<p>ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ (pregnancy morbidity)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ทารกในครรภ์อายุตั้งแต่ 10 สัปดาห์ขึ้นไปเสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุ โดยรูปร่างทารกปกติ (normal fetal morphology) ด้วยการอัลตราซาวด์หรือการตรวจทารกโดยตรง • คลอดทารกที่มีรูปร่างปกติก่อนกำหนด ก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ เนื่องจากมีภาวะครรภ์เป็นพิษ (eclampsia, severe preeclampsia) หรือภาวะ placentar insufficiency • มีการแท้งบุตรที่อายุครรภ์น้อยกว่า 10 สัปดาห์โดยไม่ทราบสาเหตุ ติดต่อกันตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไป โดยต้องแยกสาเหตุที่เกิดจากความผิดปกติทางกายภาพหรือฮอร์โมนของมารดา และความผิดปกติทางโครโมโซมของบิดาและมารดาออกไปแล้ว
เกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (laboratory criteria)
<p>Lupus anticoagulant</p> <ul style="list-style-type: none"> • ตรวจพบในพลาสมา ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปห่างกันอย่างน้อย 12 สัปดาห์
<p>Anticardiolipin แอนติบอดีชนิด IgG และ/หรือ IgM</p> <ul style="list-style-type: none"> • พบในซีรัมหรือพลาสมาในระดับปานกลางถึงสูง (มากกว่า 40 GPL หรือ MPL หรือมากกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 99) ตั้งแต่ 2 ครั้งไปห่างกันอย่างน้อย 12 สัปดาห์ วัดโดยวิธี ELISA แบบมาตรฐาน
<p>Anti-β_2GPI แอนติบอดี ชนิด IgG และ/หรือ IgM</p> <ul style="list-style-type: none"> • พบในซีรัมหรือพลาสมา (ระดับมากกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 99) ตั้งแต่ 2 ครั้งไปห่างกันอย่างน้อย 12 สัปดาห์ วัดโดยวิธี ELISA แบบมาตรฐาน

ตัวย่อ : β_2 GPI = β_2 glycoprotein I; ELISA= enzyme-linked immunosorbent assay; GPL= IgG phospholipid units; GPM= IgM phospholipid units

Catastrophic antiphospholipid syndrome เป็นคำที่ใช้เรียกกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิดชนิดที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วทำให้เกิดอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ ถึงแม้ว่า catastrophic APS จะพบน้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยแอนติฟอสฟอลิปิดแต่ก็ทำให้อยู่ในภาวะเสี่ยงต่อการเสียชีวิต⁽²¹⁾ โดยเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ catastrophic antiphospholipid syndrome แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ catastrophic antiphospholipid syndrome⁽²¹⁾

<ol style="list-style-type: none"> 1. มีหลักฐานของการเกิดอาการของอวัยวะ ระบบ เนื้อเยื่อตั้งแต่ 3 ตำแหน่งขึ้นไป^ก 2. อาการเกิดขึ้นพร้อมกันหรือห่างกันไม่เกิน 1 สัปดาห์ 3. มีผลการตรวจพยาธิวิทยา (histopathology) ยืนยันว่ามีการอุดตันของเส้นเลือดขนาดเล็กในอวัยวะหรือเนื้อเยื่ออย่างน้อย 1 ตำแหน่ง^ข 4. มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันว่ามีการพบแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดี (Lupus anticoagulant และ/หรือ anticardiolipin antibodies)^ค
<p>Definite catastrophic APS</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ครอบคลุมเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 4 ข้อ
<p>Probable catastrophic APS</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ครอบคลุมเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 4 ข้อแต่มีอาการของอวัยวะ ระบบ เนื้อเยื่อเพียง 2 ตำแหน่ง ● ครอบคลุมเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 4 ข้อยกเว้นไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันห่างกันอย่างน้อย 12 สัปดาห์เนื่องจากผู้ป่วยเสียชีวิตไปก่อน ● เกณฑ์ข้อ 1, 2 และ 4 ● เกณฑ์ข้อ 1, 3 และ 4 โดยเหตุการณ์ครั้งที่ 3 เกิดขึ้นในช่วงมากกว่า 1 สัปดาห์แต่ไม่เกิน 1 เดือนแม้ว่าจะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

^ก หลักฐานของการเกิดเส้นเลือดอุดตันได้รับการยืนยันจากการตรวจทางรังสี อาการทางระบบไต ได้แก่การเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine ในซีรัมร้อยละ 50 ความดันโลหิตสูงมากกว่า 180/100 มม.ปรอทและ/หรือโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มก./24ชม.

^ข ต้องมีหลักฐานการมีลิ่มเลือดในหลอดเลือดอย่างชัดเจน แม้ว่าจะมีหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ร่วมด้วยในบางครั้ง

^ค ถ้าผู้ป่วยเคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิดมาก่อน การยืนยันทางห้องปฏิบัติการต้องพบแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปโดยห่างกันอย่างน้อย 12 สัปดาห์ (โดยไม่จำเป็นต้องเป็นเวลาเดียวกับที่เกิดอาการ) ตามเกณฑ์การวินิจฉัยแยกโรค APS (preliminary classification criteria for definite antiphospholipidsyndrome 1999)

พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

กลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด (APS)

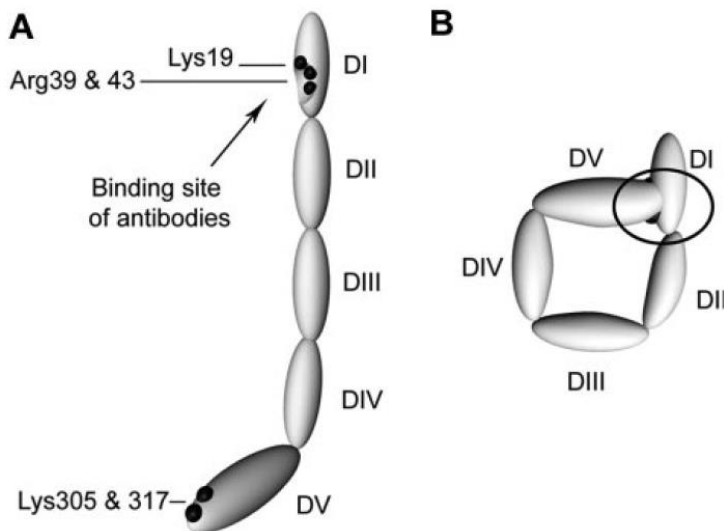
APS เป็นโรคออโตอิมมูนที่เกิดกับร่างกายทุกส่วน (systemic autoimmune disease) ซึ่งมีสาเหตุมาจากแอนติฟอสฟอลิปิดที่ไหลเวียนในกระแสเลือดโดยมีแอนติบอดีต่อฟอสฟอลิปิด (PL) ต่อ serine protease clotting factor และต่อโปรตีนที่จับฟอสฟอลิปิด (PL-binding protein) ไหลเวียนในกระแสเลือดของผู้ป่วย APS

หลักฐานที่ชัดเจนที่สุดสำหรับพยาธิกำเนิดคือมีความสัมพันธ์กับแอนติบอดีต่อโปรตีนที่จับฟอสโฟลิปิด (phospholipid binding protein) β 2-glycoprotein I (β 2GPI) โดย β 2GPI เป็นแอนติเจนหลักสำหรับ antiphospholipid แอนติบอดี

β 2GPI คือโปรตีนในพลาสมาซึ่งยังไม่ทราบว่าหน้าที่ใด ทั้งในมนุษย์และหนูซึ่งขาดโปรตีนตัวนี้ไม่พบความผิดปกติใดๆของระบบการห้ามเลือด (Haemostatic) ออกโตแอนติบอดีที่พบใน APS อาจเหนี่ยวนำให้ β 2GPI เกิดบทบาทใหม่⁽²²⁾ หลังจากที่จับกันเป็น antibody- β 2GPI complex

β 2GPI สังเคราะห์ในตับ ประกอบไปด้วย 5 โดเมน [short consensus repeat (SCR) domains] ซึ่งพบได้ทั่วไปในโปรตีนของระบบคอมพลีเมนต์ (complement system)⁽²²⁾

β 2GPI สามารถอยู่ได้ใน 2 โครงสร้างเป็นอย่างน้อยคือ โครงสร้างเป็นวงกลมในพลาสมา และโครงสร้างแบบเปิดที่ถูกกระตุ้น (activated open conformation) โครงสร้างเป็นวงกลมนั้นคงตัวอยู่ได้โดยปฏิสัมพันธ์ระหว่างโดเมนที่ 1 กับ โดเมนที่ 5 (รูปที่ 1) ในโครงสร้างนี้ epitope ที่โดเมนที่ 1 จะซ่อนจากระบบภูมิคุ้มกัน แต่ในกรณีที่มีการจับกับฟอสโฟลิปิดที่มีพื้นผิวประจุลบ (Anionic surface phospholipid) โดยโดเมนที่ 5 ของ β 2GPI โครงสร้างแบบวงจะเปิดออกกลายเป็นโครงสร้างแบบเปิด ซึ่งจะเผย epitope ของโดเมนที่ 1 ออกและทำให้ β 2GPI autoantibody สามารถจับได้และประกอบกันเป็น antibody- β 2GPI complex⁽²³⁾



ตัวย่อ Lys = Lysine, Arg = Arginine, D = Domain

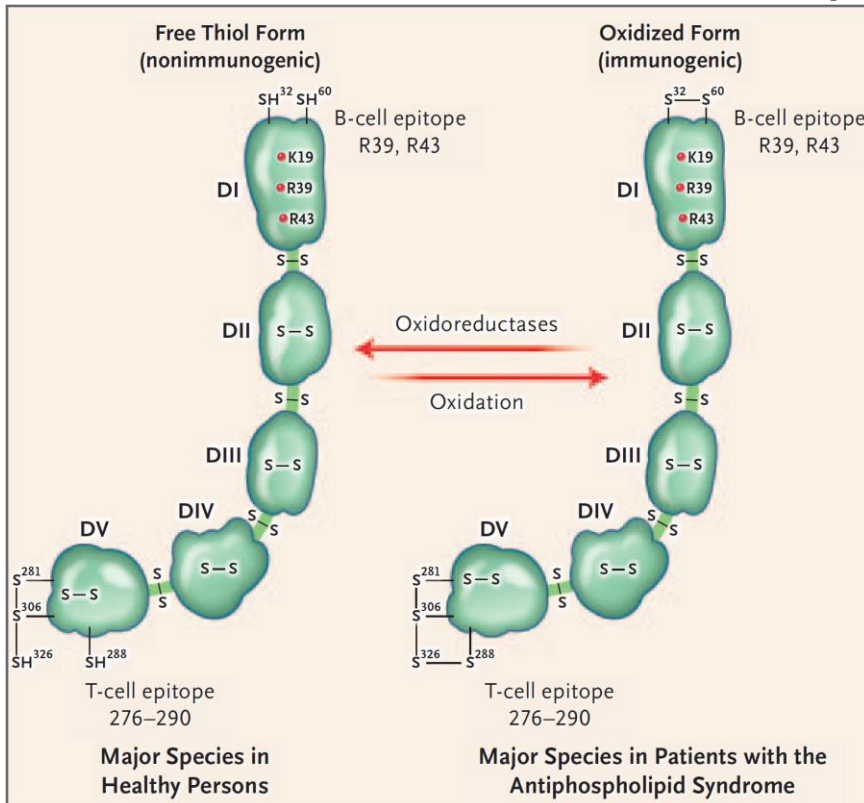
รูปที่ 1 แสดง β 2GPI ในโครงสร้างแบบวงและแบบเปิด (A) โครงสร้างในขณะจับกับ anti β 2GPI จุดสีดำแสดงถึง amino acid ลูกศรดำแสดงตำแหน่งกรดอะมิโนซึ่งจดจำได้โดย anti β 2GPI แอนติบอดี (B) โครงสร้างแบบวงในพลาสมาวงสีดำแสดงถึงการปิดของกรดอะมิโนในตำแหน่งจับของ anti β 2GPI⁽²³⁾ (ดัดแปลงจาก Blood. 2010;116(8):1336-43)

กลไกการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด

กลไกการเพิ่มขึ้นของ oxidative stress

Oxidative stress มีบทบาทโดยตรงต่อโครงสร้างและการทำงานของ β 2GPI โดยมีผลต่อกระบวนการ post-translational redox modification ของ β 2GPI โดยเปลี่ยนรูปแบบของ β 2GPI จากรูปแบบ free thiol (Reduced form) ไปเป็น oxidized form

โครงสร้างของ β 2GPI โดเมนที่ 1-4 แต่ละอันมี disulfide bridges 2 คู่ และโดเมนที่ 5 จะมี disulfide bridge เพิ่มพิเศษเชื่อมระหว่าง cysteine (Cys)288 กับ Cys326⁽²⁴⁾ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของ β 2GPI (Fishhook configuration) ในสองรูปแบบคือรูปแบบ free thiol และรูปแบบ oxidized⁽²⁴⁾ (ดัดแปลงจาก N Engl J Med. 2013;368(11):1033-44)

รูปแบบ free thiol มีลักษณะคือ disulfide bridge จะแตกออกที่ตำแหน่ง Cys32 กับ Cys60 และอีกตำแหน่งที่ Cys288 กับ Cys326 ในภาวะที่มี oxidative stress จะเกิดพันธะ disulfide ขึ้นที่ตำแหน่งทั้ง 2 นี้ กลายเป็น oxidized form⁽²⁵⁾

รูปแบบ free thiol (reduced form) ของ β 2GPI จะเป็นรูปแบบเด่นที่พบในพลาสมาของคนปกติ ซึ่งจะช่วยปกป้องเซลล์เยื่อหลอดเลือดจากการบาดเจ็บที่เกิดจาก oxidative stress แต่รูปแบบ oxidized β 2GPI ไม่มีคุณสมบัตินี้⁽²⁶⁾

รูปแบบ oxidized β 2GPI ในพลาสมาจะมีสัดส่วนเพิ่มขึ้นอย่างมากในผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิดที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดเมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตัวเอง ผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดและคนปกติ และผู้ป่วย APS ที่มีผลบวกของทั้ง lupus anticoagulant และ anti β 2GPI จะมีระดับของ oxidized β 2GPI มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีผลบวกของ anti β 2GPI เพียงตัวเดียว⁽²⁵⁾

ตัวกระตุ้นของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด

แบบจำลองการปะทะ 2 ครั้ง ("2 hit" model) ได้ถูกเสนอไว้ โดยเริ่มจาก การปะทะครั้งแรกทำให้เกิดการทำลายเซลล์บุผนังหลอดเลือดและการปะทะครั้งที่ 2 ทำให้เกิดการสร้างลิ่มเลือด⁽²⁷⁾

β 2GPI ไม่จับกับเซลล์บุผนังหลอดเลือดที่ไม่ถูกกระตุ้น ในกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิดชนิด catastrophic การติดเชื้อและการผ่าตัดเป็นสาเหตุของการบาดเจ็บของเซลล์บุผนังหลอดเลือด อย่างไรก็ตามตัวกระตุ้นเริ่มต้นมักไม่สามารถระบุได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ การเปลี่ยนแปลงของสมดุล redox ในหลอดเลือดของผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด อาจเป็นการปะทะครั้งแรกที่กระทำต่อหลอดเลือดและทำให้ β 2GPI อิมมูโนคอมเพลกซ์ ประกอบกันขึ้นบนผิวเซลล์และทำให้เกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิดจะมีรูปแบบ free thiol ของ β 2GPI ในระดับที่ต่ำกว่าคนปกติซึ่งเป็นตัวป้องกันเซลล์บุผนังหลอดเลือดทำหน้าที่เป็นบัฟเฟอร์ต่อ oxidative stress⁽²⁶⁾

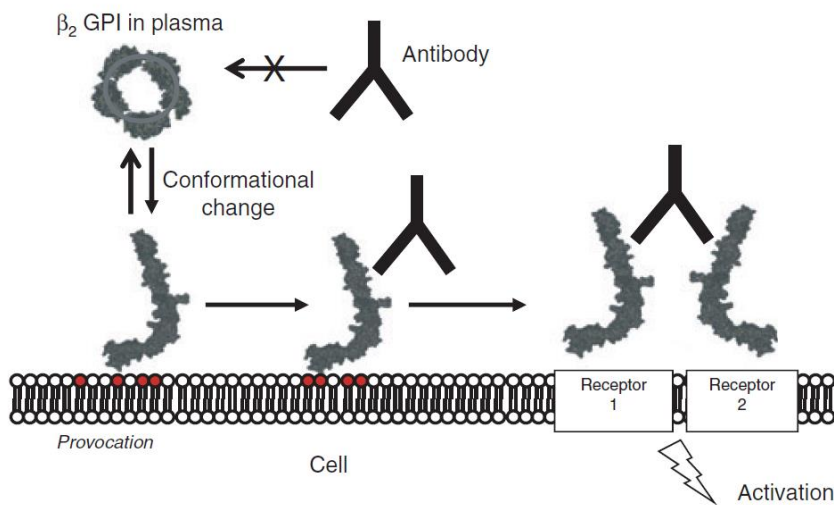
Oxidative stress จากภาวะภายนอกเช่น การสูบบุหรี่⁽²⁸⁾ อาจทำให้เยื่อหลอดเลือดอยู่ในภาวะก่อนการเกิดลิ่มเลือด เช่น oxidative stress สามารถกระตุ้นการแสดงออกของ annexin A2⁽²⁹⁾ ซึ่งเป็นตัวรับบนผิวเซลล์เยื่อหลอดเลือดสำหรับ β 2GPI ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด⁽³⁰⁾

β 2GPI ไหลเวียนในพลาสมาในโครงสร้างแบบปิด (closed conformation) เมื่อมีการบาดเจ็บเล็กน้อย เซลล์จะแสดง phosphatidylserine ออกบนผิวเซลล์ (หรือเรียกว่าการปะทะครั้งที่ 2) β 2GPI จะจับกับแผ่นเยื่อหุ้มเซลล์ที่เป็นประจุลบนี้และจะเปลี่ยนโครงสร้างเป็นแบบเปิดซึ่งจะเปิดเผย epitope ต่อออกโตแอนติบอดี แอนติบอดีจะจับและทำให้ β 2GPI คงตัวอยู่ในโครงสร้างแบบเปิด หลังจากนั้น β 2GPI จะสามารถทำปฏิกิริยากับตัวรับ (receptor) บนผิวเซลล์⁽²²⁾ (รูปที่ 3)

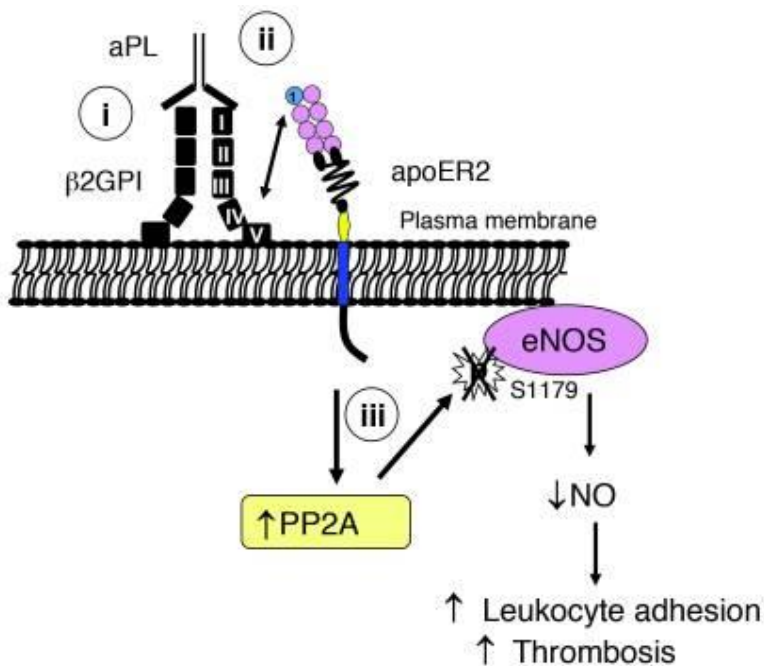
แอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดียับยั้งเอนไซม์ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) โดยผ่านตัวรับ ApoER2

การรวมตัวเป็นคู่ (Dimerization) ของ β 2GPI มีความสำคัญต่อการจับกับตัวรับของเซลล์ (Cellular receptor) อย่างเหมาะสม⁽²²⁾ โดย anti- β 2GPI ออกโตแอนติบอดีจะเป็นตัวจับ β 2GPI ให้มารวมตัวเป็นคู่ และ β 2GPI ที่อยู่เป็นคู่นี้จะจับและกระตุ้นตัวรับบนผิวเซลล์คือ apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2) แล้วกระตุ้นให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดโดยผ่านกลไกการลดลงของเอนไซม์ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) และการลดลงของไนตริกออกไซด์ (NO)⁽³¹⁾

ดังรูปที่ 4



รูปที่ 3 แสดงแบบจำลองของการกระตุ้นเซลล์โดยอโตแอนติบอดีต่อ β_2 GPI⁽²²⁾ (ดัดแปลงจาก J Intern Med. 2011;270(2):110-22)



รูปที่ 4 กลไกที่แอนติฟอสโฟลิปิดส่งเสริมให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดโดยผ่านการยับยั้งเอนไซม์ endothelial nitric oxide synthase (eNOS)⁽³¹⁾ (ดัดแปลงจาก J Clin Invest. 2011;121(1):120-31)

- (i) แอนติฟอสโฟลิปิดจับกับโดเมนที่ 1 ของ β_2 GPI ทำให้เกิดการรวมตัวกันเป็นคู่ของ β_2 GPI
- (ii) ปฏิสัมพันธ์ระหว่างโดเมนที่ 5 ของ β_2 GPI กับ LDL-binding โดเมนแรกของ ApoER2
- (iii) เพิ่มการกระตุ้นเอนไซม์ protein phosphatase 2A (PP2A) ซึ่งทำหน้าที่ส่งเสริมกระบวนการ dephosphorylation ของ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ทำให้ลดการทำงานของเอนไซม์ตัวนี้ลง และลดการสร้างไนตริกออกไซด์ (NO) เป็นผลให้เพิ่มการยึดติดของเม็ดเลือดขาว (leucocyte adhesion) และเพิ่มการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด

ไนตริกออกไซด์ที่สร้างจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (endothelium-derived nitric oxide) มีบทบาทสำคัญในการทำงานของเยื่อบุหลอดเลือดที่แข็งแรงโดยควบคุมกระบวนการทางสรีระวิทยา (physiological process) หลายอย่าง รวมถึงการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาว (leucocyte adhesion) การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด การแบ่งเซลล์ของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด สภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือด (vascular permeability) และการเจริญเติบโตของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของเยื่อบุหลอดเลือด ไนตริกออกไซด์สร้างขึ้นจากกระบวนการเปลี่ยน L-arginine ไปเป็น L-citrulline โดยเอนไซม์ endothelial nitric oxide synthase (eNOS)⁽³¹⁾

จากการทดลองในหนูพบว่า anti- β 2GPI ออโตแอนติบอดีไม่สามารถเพิ่มการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาวและการเกิดลิ่มเลือดในหนูที่ขาด eNOS หรือ ApoER2 (eNOS-/- ApoER2 -/-)^(31,32) ซึ่งช่วยยืนยันถึงบทบาทที่สำคัญของตัวรับ ApoER2 ในการเป็นตัวกลางของพยาธิกำเนิดจาก anti- β 2GPI

เนื่องจากไนตริกออกไซด์มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ดังนั้นการทำงานของ eNOS จึงประเมินด้วยการวัดค่า nitric oxide metabolite ในพลาสมาซึ่งได้แก่ไนไตรท์ (NO_2^-) และไนเตรท (NO_3^-) โดยพลาสมาไนไตรท์สะท้อนถึงการทำงานของ eNOS ได้ดีกว่าไนเตรท⁽³³⁾ จากการศึกษาในมนุษย์พบว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด มีระดับไนไตรท์ (NO_2^-) ในพลาสมาต่ำเมื่อเทียบกับคนปกติ⁽³⁴⁾ ยืนยันว่ามีการทำงานของ eNOS ลดลง

กลไกการเพิ่มการแสดงออกและการกระตุ้นของ tissue factor

Tissue factor คือ transmembrane โปรตีนสายเดี่ยว ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 263 โมเลกุล มีคุณสมบัติเป็นตัวเริ่มต้นหลัก (key initiator) ของการเกิดลิ่มเลือด โดย tissue factor จะอยู่ที่ผิวเซลล์ในลักษณะถูกเข้ารหัส (encrypted) และไม่ทำงาน (inactive)⁽³⁵⁾ แต่สามารถถูกกระตุ้นได้โดยตัวกระตุ้นต่างๆ เช่น lipopolysaccharide จากแบคทีเรีย TNF IL-1 อิมมูโนคอมเพลกซ์ หรือการบาดเจ็บของหลอดเลือด ทำให้เกิดการเปิดเผย phosphatidylserine tissue factor จะถูกถอดรหัส (de-encrypted) และถูกกระตุ้น ทำให้มันสามารถจับกับ factor VIIa รวมกันเป็น tissue factor/activated factor VII complex ซึ่งกระตุ้น factor IX และ X ได้อย่างรวดเร็วนำไปสู่การสร้าง thrombin⁽³⁶⁾

มีการศึกษาหลายชิ้นที่แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นของแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีเพิ่มการแสดงออกของ tissue factor ในโมโนไซต์^(37,38) นิวโทรฟิล⁽³⁹⁾ และเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด⁽⁴⁰⁾ โดยจากการศึกษาในหนูพบว่าแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีชนิด IgG หรือ β 2GPI-antibody อิมมูโนคอมเพลกซ์เพิ่มการแสดงออกของ tissue factor ในแมคโครฟาจโดยผ่านทาง apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2)⁽³²⁾

การยับยั้งการทำงานของ tissue factor pathway inhibitor เป็นอีกกลไกหนึ่งที่ออโตแอนติบอดีทำให้ tissue factor pathway ทำงานมากขึ้นในผู้ป่วย APS และพบว่าเป็นผลมาจาก anti- β 2GPI แอนติบอดี^(41,42) โดย tissue factor pathway inhibitor มีหน้าที่ยับยั้ง factor VIIa และ Xa โดยการรวมตัวเป็น complex และอาจจะยับยั้ง factor Xa โดยตรงด้วย^(41,42)

กลไก free thiol form ของ factor XI เพิ่มขึ้น

Factor XI เป็น proenzyme ที่จะถูกตัดโดย factor XIIIa หรือ thrombin ให้กลายเป็น active form (Factor XIa) โดยรูปแบบของ factor XI มีผลต่อความเร็วของกระบวนการเปลี่ยนเป็น active form

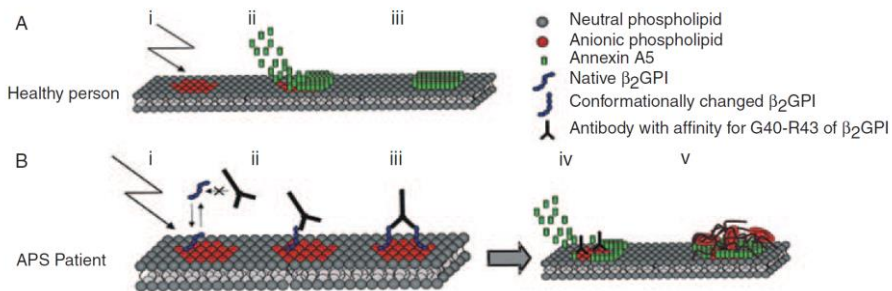
Factor XI อาจถูก reduce ให้กลายเป็น free thiol form โดยเอนไซม์ oxidoreductases thioredoxin 1 (TRX-1) และ protein disulfide isomerase (PDI) ที่ตำแหน่ง disulfide bond Cys118-Cys147 และ Cys362-Cys482

รูปแบบ free thiol ของ factor XI จะถูกเปลี่ยนให้กลายเป็น active form (Factor XIa) ได้อย่างรวดเร็วกว่า disulfide-bridge form⁽²⁴⁾

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิดมีระดับ free thiol form ของ factor XI สูงกว่าในกลุ่มควบคุมที่เป็นเพศเดียวกันและอายุเท่ากัน⁽⁴³⁾

กลไกการแตกออกของเกราะป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (disruption of antithrombotic shield) annexin A5

Annexin A5 (AnxA5) ทำหน้าที่จับกับ phosphatidylserine ซึ่งเป็นฟอสฟอลิปิดประจุลบ บนผิวเซลล์แทน β_2 GPI ทำให้เกิดเกราะซึ่งป้องกันการสร้างลิ่มเลือด⁽⁴⁴⁾ ซึ่งมีกลไกดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 กลไกการลดลงของ AnxA5 บนผิวของเยื่อหุ้ม phospholipid นำไปสู่การเกิดลิ่มเลือดใน APS⁽⁴⁴⁾ (ดัดแปลงจาก Lupus. 2010;19(4):460-9)

- (A) ฟอสฟอลิปิดประจุลบแสดงออกที่ผิวของเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดภายหลังจากการกระตุ้น/ทำลายเซลล์ (ขั้นที่1) AnxA5 มาอยู่เหนือตำแหน่งที่ถูกทำลายและป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (ขั้นที่2และ3) β_2 GPI เชิงเดี่ยว (Monomer) มีสัมพรรคภาพไม่เพียงพอที่จะแย่ง AnxA5 จับกับฟอสฟอลิปิดประจุลบ
- (B) ในผู้ป่วย APS ที่มีแอนติบอดีต่อ โดเมนที่ 1 ของ β_2 GPI ในขั้นแรก β_2 GPI จะจับกับฟอสฟอลิปิดประจุลบ ด้วยสัมพรรคภาพที่ค่อนข้างต่ำ (ขั้นที่1) แต่หลังจากจับแล้ว β_2 GPI จะเปลี่ยนโครงสร้างและแอนติบอดีจะสามารถจับกับ โดเมนที่ 1 ของ β_2 GPI 2 โมเลกุล (ขั้นที่2 และ3) ซึ่ง β_2 GPI ซึ่งจับกันเป็นคู่นี้มีสัมพรรคภาพสูงในการจับกับ ฟอสฟอลิปิดประจุลบ อิมมูโนคอมเพลกซ์ที่เกิดจากแอนติบอดีและ β_2 GPI ที่จับกันเป็นคู่ (Antibody-mediated-dimerization of β_2 GPI) มีสัมพรรคภาพสูงมากพอที่จะแย่ง AnxA5 จับกับ phospholipid ประจุลบ (ขั้นที่4) ความเข้มข้นของ AnxA5 ที่ลดลงบนเซลล์ที่เสียหายอาจทำให้เกิดเลือดจับลิ่ม (Clotting) ปริมาณมากและเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดตามมา

β 2GPI เชิงเดี่ยว (Monomer) นั้นมีสัมพรรคภาพต่ำกว่า AnxA5 ในการแข่งขันจับกับฟอสโฟลิปิดประจุลบ AnxA5 ที่มีสัมพรรคภาพสูงกว่าจะมาแทนที่ β 2GPI และมีบทบาทในการปกปิดฟอสโฟลิปิดประจุลบด้วยการตกผลึก (crystalizing) เหนือฟอสโฟลิปิด และป้องกันปฏิกิริยาการเกิดลิ่มเลือดต่อไป

การมีอโตแอนติบอดีต่อ β 2GPI ทำให้ β 2GPI สามารถจับกันเป็นคู่หรือจับกันหลายตัว ซึ่งจะเพิ่มสัมพรรคภาพขึ้นจนมากพอที่จะแข่งขันกับ AnxA5 ในการจับกับ phospholipid ประจุลบที่เกิดขึ้น

การแตกออกของผลึก AnxA5 บนเซลล์ที่เสียหายอาจทำให้เกิดการสร้างลิ่มเลือดและเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดตามมา

กลไกการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ C3 และ C5 โดยผ่านแอนติบอดี (Antibody-mediated)

การกระตุ้นคอมพลีเมนต์โดยแอนติฟอสโฟลิปิดแอนติบอดีทำให้เกิด C5a ซึ่งสามารถเกาะและกระตุ้นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ทำให้เกิดการแสดงออกของ tissue factor⁽³⁹⁾

กลไกการเพิ่มการแสดงออกของ TLR7 และ TLR8

จากการทดลองพบว่าแอนติฟอสโฟลิปิดแอนติบอดีสามารถเพิ่มการแสดงออกภายในเซลล์ของ TLR7 ใน plasmacytoid dendritic cell และ TLR8 ในเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ พร้อมกันนั้นยังชักนำให้เกิดการย้ายตำแหน่งของ TLR7 และ TLR8 จาก endoplasmic reticulum ไปยัง endosome ซึ่งกระบวนการนี้ขึ้นอยู่กับ การนำแอนติฟอสโฟลิปิดเข้าไปยัง endosome ทำให้เกิดการกระตุ้น endosomal NADPH oxidase และมีการสร้าง superoxide และพบการแสดงออกที่มากเกินไป (overexpression) ของ TLR7 ใน plasmacytoid dendritic cell จากผู้ป่วยแอนติฟอสโฟลิปิด⁽⁴⁵⁾

กลไกการยับยั้งแกนโปรตีนซี (Inhibiting protein C-axis)

มีหลักฐานมากมายแสดงให้เห็นว่า antiphospholipid แอนติบอดียับยั้งการทำงานของโปรตีนซี แต่ความผิดปกติของโปรตีนซีเป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) เท่านั้น ซึ่งไม่อธิบายการแสดงออกทางคลินิกแบบอื่น ๆ ของ APS (ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงและการสูญเสียทารกในครรภ์)⁽²²⁾

กลไกเพิ่มการสร้างธอมบิน (Increased thrombin generation)

แม้ว่าในสภาวะนอกกาย (in vitro) การมีอยู่ของ aPL จะมีผลทำให้เกิดการสร้างธอมบินที่ช้าลง แต่ในสภาวะในกาย (in vivo) แอนติบอดีเดียวกันกลับเร่งการสร้างธอมบิน ระดับธอมบิน-แอนติธอมบินคอมเพลกซ์ในพลาสมาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย APS อย่างไรก็ตามหากแยกจากความจริงที่ว่าแอนติบอดีสามารถเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของ tissue factor ในเซลล์เยื่อหลอดเลือดและ

เม็ดเลือดขาวโมโนไซต์แล้ว ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาในสภาวะในกายใด ๆ ที่สนับสนุนการส่งผลโดยตรงของ aPL ต่อกลไกการแข็งตัวของเลือด

Cell-mediated events บนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์

แอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีอาจเพิ่มการแสดงออกที่ผิวเซลล์ของ proadhesive และ procoagulant molecules เช่น tissue factor

การเพาะเลี้ยงเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในสภาวะที่มีแอนติฟอสฟอลิปิดแสดงให้เห็นว่ามีการเพิ่มการแสดงออกของ adhesive molecules (E-selectin ICAM-1 และ VCAM-1) และมีการหลั่งไซโตไคน์ IL-1 β และ IL-6⁽³⁶⁾

Anti- β 2GPI ชักนำให้เกิดการส่งสัญญาณโดยผ่าน multiprotein complex บนผิวเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดซึ่งได้แก่ annexin A2, toll-like receptor 4 (TLR4), calreticulin nucleolin^(30,46,47)

การกระตุ้นปลายทางภายในเซลล์ของ TLR4 ทำให้เกิดการกระตุ้น nuclear factor KB (NF- KB) การขาด annexin A2 ในหนูทดลองช่วยป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหนูที่ได้รับการฉีดแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดี⁽⁴⁸⁾

Anti- β 2GPI กระตุ้นเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ให้เพิ่มการแสดงออกของ tissue factor และเพิ่มการหลั่ง tumor necrosis factor α (TNF- α)⁽³⁷⁾

ออโตแอนติบอดีจากผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิดสามารถยับยั้งการทำงานของ mitochondria ของเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์และนิวโทรฟิล ซึ่งนำไปสู่การสร้าง reactive oxygen species ภายในเซลล์และทำให้เกิดการแสดงออกของ tissue factor⁽⁴⁹⁾

กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยลูปัส

ความผิดปกติของไขมันในเลือด

ผู้ป่วยโรคลูปัสจะมีความเปลี่ยนแปลงรูปแบบของไขมันในเลือด โดยเป็นผลมาจากการกระตุ้นของ TNF- α MCP-1 และ IL-6 ระดับคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) และ ไตรกลีเซอไรด์ เพิ่มขึ้น ในขณะที่ระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอล (HDL-cholesterol) ลดลงและสูญเสียคุณสมบัติต่อต้านการอักเสบ (anti-inflammation) และคุณสมบัติการเก็บกวาด (scavenger) ไป⁽⁵⁰⁾ โดยจะกลายเป็น pro-inflammatory HDL (piHDL) ปกติแล้ว HDLทำหน้าที่ในการย้าย reactive oxygen species (ROS) ออกจาก LDL ป้องกันการเกิด oxidation ของ LDL และป้องกันการสร้าง inflammatory mediator แต่ piHDL ไม่มีคุณสมบัติเหล่านี้ ผู้ป่วยโรคลูปัสมีระดับ piHDL สูงกว่าคนทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสัดส่วนการพบ piHDL ในผู้ป่วยลูปัสมากกว่าที่พบในคนทั่วไป คิดเป็นร้อยละ 44.7 เทียบกับร้อยละ 4.1⁽⁵¹⁾ ซึ่งการพบ piHDL เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง ในผู้ป่วยโรคลูปัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความเสี่ยงในการเกิด plaque 16.1 เท่า⁽⁵²⁾

นอกจากระดับของไขมันในเลือดจะมีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งแล้วยังพบว่าความสามารถการไหลออกของคอเลสเตอรอล (cholesterol efflux capacity, CEC) จาก macrophage อย่างมีประสิทธิภาพจะป้องกันการเกิด foam cell อันนำไปสู่การเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่ง HDL จะส่งเสริมให้เกิดการไหลออกของคอเลสเตอรอลจากเซลล์โดย CEC จะสะท้อนถึงการทำงานของ HDL การศึกษาไม่นานมานี้รายงานเกี่ยวกับการลดลงของความสามารถในการไหลออกของคอเลสเตอรอลในผู้ป่วยลูปัส ในการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกัน myeloperoxidase อาจทำให้การไหลออกของคอเลสเตอรอลลดลง ซึ่งการลดลงของ CEC นี้เป็นกลไกหนึ่งของการเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยลูปัส⁽⁵³⁾

การทำงานที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อหลอดเลือด

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) พบว่าการเพิ่มระดับการแสดงออกของ endothelial adhesion molecules, von Willebrand factor (vWf) และ VCAM1 ในผู้ป่วยโรคลูปัสเป็นตัวทำนายการเกิดโรคทางหัวใจและหลอดเลือด⁽⁵⁴⁾

ชัชโตะคายนเป็นสาเหตุของการปล่อย vWf จากเซลล์เยื่อหลอดเลือดเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ซึ่ง vWf มีคุณสมบัติทำให้เกิดหลอดเลือดมีลิ่มเลือดเนื่องจากสามารถส่งเสริมการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ผู้ป่วยลูปัสที่มีหลอดเลือดแดงแข็งมีการทำงาน (activity) ของ vWf เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ในการทดลองพบว่า vWf ยังถูกกระตุ้นได้โดย IgG จากผู้ป่วยลูปัสที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดและโดย anti-DNA ดังนั้นระดับการทำงานที่สูงของ vWf ในโรคลูปัสอาจเป็นผลมาจากทั้งชัชโตะคายนและออโตแอนติบอดี

VCAM-1 ถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดเมื่อเซลล์เยื่อหลอดเลือดถูกกระตุ้น ในโรคลูปัสระดับของ VCAM-1 เพิ่มขึ้นและสัมพันธ์กับระดับการกำเริบของโรค อาการทางระบบไต และ แอนติฟอสฟอลิปิด

Neutrophil extra-cellular traps (NETs)

NETs ประกอบไปด้วยร่างแหของเส้นใยโครมาตินและเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อโรค ซึ่ง NETs จะถูกปลดปล่อยออกมาจากรูปแบบการตายของเซลล์ที่เรียกว่า NETosis ทั้ง interferon- α (IFN- α) และอิมมูโนคอมเพลกซ์ เป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญของกระบวนการ NETosis⁽⁵⁵⁾

มีการแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยลูปัสไม่สามารถที่จะกำจัด NETs ได้และมีการเกิด NETs ในปริมาณมาก⁽⁵⁶⁾ เนื่องจากในผู้ป่วยลูปัสมีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลชนิดย่อยซึ่งมีคุณสมบัติเบี่ยงเบนไปซึ่งเรียกว่า low-density granulocytes มีความโน้มเอียงที่จะเข้าสู่กระบวนการ NETosis มากขึ้น⁽⁵⁵⁾ ในผู้ป่วยลูปัส NETs เป็นตัวกลางที่เป็นไปได้ในการทำให้เกิดการทำลายของหลอดเลือดและเป็นตัวกระตุ้นกระบวนการเกิดลิ่มเลือดและโรคหลอดเลือดแดงแข็ง^(55, 56)

การเพิ่มขึ้นของ inflammatory interleukin และ IgG autoantibody

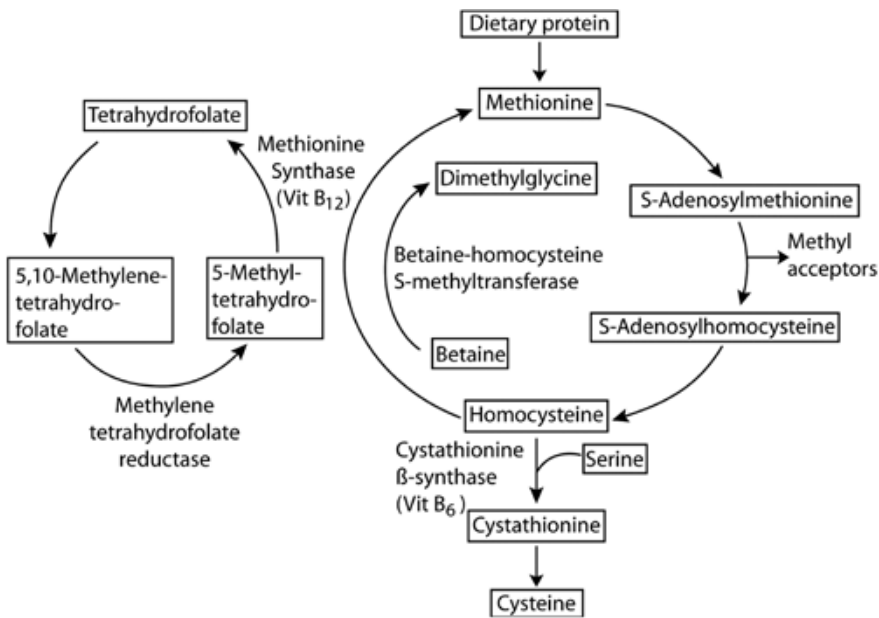
การเพิ่มขึ้นของ IL-17 IL-12 และ IL-18⁽⁵⁷⁾ การเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของ B lymphocytes และการสร้างออโตแอนติบอดีชนิด IgG และการลดลงอย่างจำเพาะของ T-reg lymphocytes ล้วนแล้วแต่เป็นกลไกซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยลูปัสซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสียหายต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง⁽⁵⁸⁾

การใช้ยาสเตียรอยด์

ยาสเตียรอยด์มีผลเพิ่มความเสียหายในการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งใน 2 กลไกคือ ผลโดยตรงผ่าน lipoprotein ในพลาสมา และผลโดยอ้อมจากแนวโน้มในการเกิดโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน และไขมันในเลือดสูง โดยทั้งปริมาณยาสะสมที่ใช้และปริมาณยาที่ใช้ต่อวันต่างก็มีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง โดยปริมาณเพรดนิโซโลนมากกว่า 10 มก./วัน สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของ apolipoprotein B ไตรกลีเซอไรด์ และคอเลสเตอรอลในเลือดสูง⁽⁵⁹⁾

ระดับ homocysteine ในพลาสมาสูงขึ้น

Homocysteine เป็นกรดอะมิโนซึ่งสร้างมาจากกระบวนการเมตาบอลิซึม โดยสร้างมาจากกรดอะมิโนซึ่งได้รับมาจากอาหารชนิด methionine และ homocysteine สามารถเปลี่ยนกลับไปเป็น methionine ได้ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 วิถีเมตาบอลิซึมของการสร้างและการขจัด homocysteine (ดัดแปลงจาก Lab Med. 2006; 37(9):551-553)

ภาวะ homocysteine ในพลาสมาสูง (hyperhomocysteinemia) เป็นภาวะที่อาจเกิดได้จากสาเหตุทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม⁽⁶⁰⁾

ปัจจัยทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยได้แก่ การกลายพันธุ์ของยีน *MTHFR* ซึ่งควบคุมการทำงานของเอนไซม์ methylenetetrahydrofolate reductase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนโฟเลทชนิด 5,10-methylenetetrahydrofolate ไปเป็น 5-methyltetrahydrofolate ซึ่งปฏิกิริยานี้จะให้หมู่ methyl แก่ homocysteine ทำให้ homocysteine เปลี่ยนกลับไปเป็น methionine (รูปที่ 6) ดังนั้นการกลายพันธุ์ของยีน *MTHFR* จึงทำให้ homocysteine ในพลาสมาสูงขึ้นจากการที่เปลี่ยนเป็น methionine ได้น้อยลง ในผู้ป่วยลุปัสพบความชุกของ *MTHFR* mutation สูงกว่าประชากรปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁷⁾ แต่ไม่ทราบกลไก

ส่วนปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมได้แก่ การขาดโฟลิก วิตามินบี 6 วิตามินบี 12 ซึ่งโฟลิกและวิตามินบี 6 จำเป็นต่อกระบวนการเปลี่ยน homocysteine กลับไปเป็น methionine ส่วนวิตามินบี 12 จำเป็นต่อกระบวนการเปลี่ยน homocysteine ไปเป็น cystathionine ดังรูปที่ 6 ปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ โรคไตวาย, ภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน, ยาบางชนิด, โรคสะเก็ดเงินและโรคลูปัส⁽⁶⁰⁾

กลไกที่โรคลูปัสมีผลต่อการเพิ่มระดับ homocysteine นั้นไม่ชัดเจนโดยอาจเป็นจากการทำงานของไตลดลงในผู้ป่วยไตอักเสบหรืออาจมีความสัมพันธ์กับยาที่ใช้ ความสัมพันธ์ระหว่างเพรดนิโซโลนกับ homocysteine ไม่ชัดเจนแต่บางทีเพรดนิโซโลนอาจเพิ่มระดับ homocysteine ได้โดยผ่านผลของฮอร์โมน⁽¹⁸⁾

ทราบกันดีว่าผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดและผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงแข็งมีระดับ homocysteine สูงขึ้นแต่ยังมีความเข้าใจน้อยกว่า homocysteine ทำให้เกิดการบาดเจ็บได้อย่างไร⁽⁶⁰⁾ โดยอาจเกิดจาก homocysteine เป็นพิษ (toxic effect) โดยตรงต่อเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดหรือเกิดจากผลโดยอ้อมในการกระตุ้น vascular-endothelial cell activator หรือส่งเสริมการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและยับยั้งการเติบโตของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด⁽¹⁸⁾ แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าตัว homocysteine เป็นสาเหตุทำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดหรือการเพิ่มขึ้นของ homocysteine เป็นผลที่ตามมาจากการบาดเจ็บ และ homocysteine อาจไม่ได้เป็นสาเหตุของภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดจริง⁽⁶⁰⁾

การรักษาและการป้องกัน

การป้องกันปฐมภูมิสำหรับภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ

ถึงแม้ว่าโรคลูปัสเองจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือด โดยเฉพาะในช่วงที่โรคกำเริบ แต่ยังไม่มีการกล่าวถึงในต้นแบบต่าง ๆ ของการประเมินความเสี่ยง (common risk assessment models, RAM) ของการเกิดภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดเพื่อให้ยาป้องกัน (medical thromboprophylaxis)⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾ แต่การมีแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีได้แก่ lupus anticoagulant และ anticardiolipin ได้รับการระบุว่าเป็นความเสี่ยงในต้นแบบเหล่านี้ ซึ่งผู้ป่วยที่มี

ความเสี่ยงตามเกณฑ์อาจได้รับยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเช่นเฮปาริน (Heparin) หรือ low molecular weight heparin (LMWH) ในขณะนอนโรงพยาบาลหรือผ่าตัด^(62,64)

การป้องกันปฐมภูมิสำหรับภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง

ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในกรณีนี้เช่นกัน แต่ก็มีคำแนะนำสำหรับการให้แอสไพรินขนาดต่ำ เช่น 100 มก./วัน ในผู้ป่วยลูบัสที่มีผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดที่ยังไม่มีอาการ⁽⁶⁵⁾ โดยการศึกษาแบบ meta-analysis ชั้นหนึ่งพบว่าแอสไพรินสามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงในผู้ป่วยที่มีผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดได้โดยมีความเสี่ยงลดลง 0.5 เท่า และลดความเสี่ยงในผู้ป่วยลูบัสที่มีผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดได้ 0.55 เท่า⁽⁶⁶⁾ อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้มีความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละการศึกษา (heterogeneity across studies) ค่อนข้างมาก

นอกจากนี้ความเสี่ยงต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งเช่น การสูบบุหรี่, ความดันโลหิตสูง, ความอ้วน, ไขมันในเลือดสูง ควรได้รับการค้นหาและแก้ไข

การรักษาและการป้องกันแบบทุติยภูมิ

ยาดำหนักการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant)

ใช้เพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดโดยมักจะเริ่มจากการให้เฮปารินชนิด unfractionated heparin (UFH) หรือ low molecular weight heparin (LMWH) หรือ pentasaccharide แบบฉีดทางหลอดเลือดดำหรือฉีดใต้ผิวหนัง ตามด้วยยาดำหนักการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานวอร์ฟาริน (warfarin) เป็นการรักษาหลัก (treatment of choice) ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ โดยควรเริ่มยาพร้อมกัน การให้เฮปาริน (heparin) ควรให้ต่อเนื่องอย่างน้อย 3-5 วัน จนกว่าจะแน่ใจว่าวอร์ฟารินเข้าสู่ระดับการรักษา (therapeutic range) โดยมีเป้าหมายของ INR อยู่ที่ 2-3 หากเลือกใช้เฮปารินแบบให้ทางหลอดเลือดดำจะใช้ PTT ในการติดตามการตอบสนองต่อการให้เฮปาริน อย่างไรก็ตามหากค่า PTT ยาวจากการมี lupus anticoagulant อยู่แล้ว จะติดตามด้วย thrombin time แทน ใช้การรักษาแบบเดียวกันในภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงโดยอาจให้หรือไม่ให้แอสไพรินร่วมด้วย

ใน catastrophic APS (CAPS) ซึ่งเป็นรูปแบบของ APS ที่มีการดำเนินโรครวดเร็วทำให้เกิดอวัยวะล้มเหลวหลายระบบและมักสัมพันธ์กับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในเส้นเลือดขนาดเล็กทั่วไปหลายตำแหน่งอย่างรวดเร็ว ควรได้รับการรักษาแบบผสมผสานด้วย เฮปารินขนาดสูงและแอสไพรินร่วมกับ plasmapheresis และ IVIG Rituximab และยาใหม่ ๆ ที่เป็น thrombin หรือ factor Xa inhibitor อาจมีประโยชน์ในการรักษา

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ

การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) สำหรับการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำค่อนข้างมีประสิทธิภาพมากที่ระดับเป้าหมาย INR 2-3⁽⁶⁷⁾

มีการศึกษาแบบ randomized clinical trial 2 ชั้น ไม่พบว่าการใช้วอร์ฟารินขนาดสูงที่ระดับ INR มากกว่า 3 มีประสิทธิภาพมากกว่าขนาดมาตรฐานที่ระดับ INR 2-3 ในการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วย APS และสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อน^(68,69)

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของการรักษาแบ่งตามลักษณะทางคลินิกและความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ (ดัดแปลงจาก J Intern Med. 2011;270(2):110-22)⁽²²⁾

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง (Venous and arterial thromboembolism)	วอร์ฟาริน เป้าหมาย INR 2-3
กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute myocardial infarction)	วอร์ฟาริน เป้าหมาย INR 3-4
ผู้ป่วยความเสี่ยงสูงที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง ^ก	วอร์ฟาริน เป้าหมาย INR 2-3 ร่วมกับแอสไพรีน 100 มก./วัน
Catastrophic APS	เฮปารินขนาดสูงร่วมกับ แอสไพรีน 100 มก./วัน ร่วมกับ plasmapheresis/immunoglobulin

^กผู้ป่วยที่มีผลบวกของแอนติฟอสฟอลิปิดทั้ง 3 ชนิด (Triple-positive)/ มีอาการซ้ำมากกว่า 1 ครั้ง/ มีรอยโรคหลายตำแหน่งจากภาพรังสีสมอง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบบระยะสั้น (3-6 เดือน) อาจทำได้ในกรณีที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำนั้นมิใช่ปัจจัยกระตุ้น (provoked) หรือผู้ป่วยมีผลบวกเพียงตัวเดียวของแอนติฟอสฟอลิปิดหรือในผู้ป่วยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับโรคออโตอิมมูน⁽²²⁾ ดังนั้นภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดจากแอนติฟอสฟอลิปิดที่เกิดในผู้ป่วยลูบัสจึงไม่ควรรักษาแบบระยะสั้น

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง

มีหลักฐานอย่างชัดเจนว่าผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงมีโอกาสเกิดซ้ำสูง⁽⁷⁰⁾ จึงมีการเพิ่มระดับ INR ขึ้นไปมากกว่า 3 ในผู้ป่วยเหล่านี้ถึงแม้ว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการให้ วอร์ฟารินในขนาดสูงกับในขนาดมาตรฐาน^(68,69) จากการประชุมอภิปรายคุณและโทษของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดสูงในการป้องกันการเกิดซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงซึ่งสัมพันธ์กับกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด (CORA meeting 2011)⁽⁷¹⁾ ยังไม่ได้ข้อสรุปชัดเจนเกี่ยวกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดสูงสำหรับการป้องกันแบบทุติยภูมิในภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง อย่างไรก็ตามอาจแนะนำในผู้ป่วยแอนติฟอสฟอลิปิดที่มีความเสี่ยงสูงและมีปัจจัยเสี่ยงร่วมอื่น ๆ ด้านหัวใจและหลอดเลือดซึ่งจะให้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงของการมีเลือดออก

คำแนะนำแนวทางในการรักษาล่าสุดจากการประชุม International Congress on antiphospholipid antibodies ครั้งที่ 13⁽⁷²⁾ แนะนำให้การรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งระหว่าง การผสมผสานยาต้านการแข็งตัวของเลือดวอร์ฟารินให้ได้เป้าหมาย INR 2-3 ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดหรือให้วอร์ฟารินเพียงอย่างเดียวที่เป้าหมาย INR มากกว่า 3 แต่มีความจำเป็นที่แพทย์จะต้องประเมินความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนที่จะให้การรักษาด้วยวิธีนี้

ตารางที่ 4 การใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดในผู้ป่วยแอนติฟอสฟอลิปิด⁽⁷²⁾

กลุ่มผู้ป่วย	ยาที่ใช้และเป้าหมายในการรักษา
Definite APS ที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำครั้งแรก	วอร์ฟาริน เป้าหมาย INR 2-3 ระยะเวลาในการรักษาจำกัดที่ 3-6 เดือนในผู้ป่วยที่มีแอนติฟอสฟอลิปิดแบบความเสี่ยงต่ำและมีปัจจัยกระตุ้น
Definite APS ที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง	เพิ่มเป้าหมาย INR มากกว่า 3 หรือให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (เป้าหมาย INR 2-3) ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดแอสไพริน
ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดเป็นซ้ำและไม่ตอบสนองต่อการรักษา	แนะนำให้ statin HCQ หรือ LMWH ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำหรือแดงซึ่งไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการแอนติฟอสฟอลิปิด	รักษาเหมือนผู้ป่วยทั่วไปที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำหรือแดง

ยาด้านมาลาเรีย

ผลการต่อต้านการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (antithrombotic effect) ของ HCQ เกิดจากหลายกลไก ได้แก่ การยับยั้งการเกาะกลุ่มและการเกาะกับผนังหลอดเลือดของเกล็ดเลือด (platelet aggregation and adhesion) การลดคอเลสเทอรอล การยับยั้งการสร้างแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดี⁽⁸⁾ จากการทดลองในหนูพบว่า HCQ ลดขนาดและลดการคงอยู่ถาวรของลิ่มเลือดในหนูที่ถูกฉีดแอนติฟอสฟอลิปิดนอกจากนี้การศึกษาในสภาวะนอกกายพบว่าแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีกระตุ้นการแสดงออกของ GPIIb/IIIa และ GPIIIa อย่างมีนัยสำคัญและ HCQ สามารถยับยั้งกระบวนการนี้โดยขึ้นกับปริมาณยา (dose-dependent)⁽⁷³⁾

นอกจากนี้ HCQ ยังช่วยย้อนกลับผลของแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีที่มีต่อ AnxA5 โดยยับยั้งการแตกออกของเกราะ AnxA5 บนฟอสฟอลิปิด 2 ชั้นของผิวเซลล์ (phospholipid bilayer) โดยลดการจับของแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีและคงการจับของ AnxA5 ทำให้ความเข้มข้นของ AnxA5 บนผิวเซลล์เพิ่มขึ้น⁽⁷⁴⁾

จะเห็นได้ว่ายาด้านมาลาเรียมีผลต่อต้านการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลายประการจึงสมควรให้ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่มีข้อห้าม

Statin

เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) นอกจากนี้จะมีคุณสมบัติในการลดระดับไขมันแล้ว ยังมีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบและต้านการเกิดลิ่มเลือด มีคุณสมบัติในการยับยั้งคุณสมบัติการก่อให้เกิดลิ่มเลือดของแอนติฟอสฟอลิปิดแอนติบอดีทั้งสภาวะนอกกายและในกาย มีการศึกษาพบว่า fluvastatin ช่วยลดการเกิดลิ่มเลือดจากแอนติฟอสฟอลิปิดโดยการยับยั้งการกระตุ้นเซลล์เยื่อหลอดเลือดและลดโปรตีนที่ทำให้เกิดการอักเสบ (inflammatory protein) ในเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ ซึ่งสร้างในผู้ป่วยกลุ่มอาการแอนติ

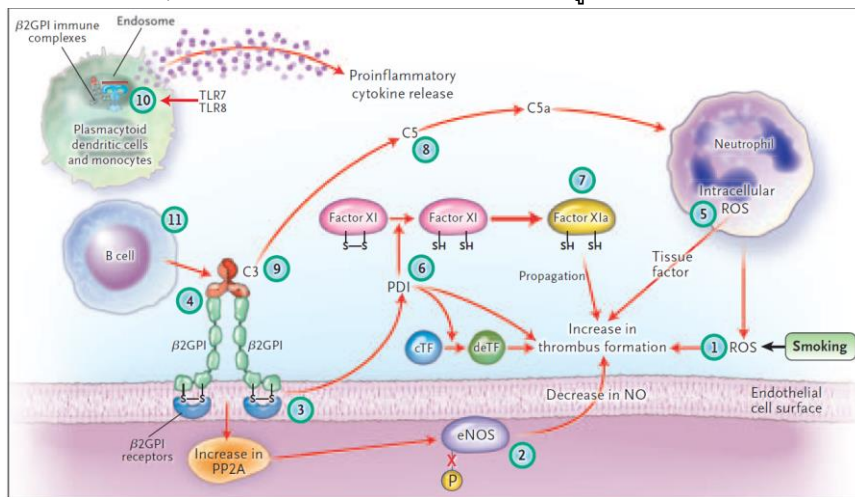
ฟอสโฟลิปิด⁽⁷⁵⁾ โดยยับยั้ง tissue factor adhesion molecules และลดการส่งสัญญาณในเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์⁽⁷⁶⁾

ริทูซิแมบ (rituximab)

มีรายงานการใช้ในผู้ป่วย catastrophic antiphospholipid syndrome โดยจากการทบทวนผลการใช้ผู้ป่วย 20 คนพบว่า 16 คน (ร้อยละ 80) หายจากภาวะ acute CAPS ส่วนอีก 4 คน (ร้อยละ 20) เสียชีวิต⁽⁷⁷⁾

แนวทางการรักษาที่เป็นไปได้ตามกลไกการเกิดโรคกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด

จากกลไกต่าง ๆ ของการเกิดโรคในกลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด ได้มีการตั้งสมมุติฐานเกี่ยวกับการใช้ยาต่าง ๆ ให้เข้ากับกลไกการเกิดโรค ดังแสดงในรูปที่ 7



1. N-acetylcysteine (NAC)
2. Statin
3. A1-A1 dimer ของ apolipoprotein E receptor 2 หรือ HCQ
4. domain I β2GPI สังเคราะห์หรือ NAC
5. Coenzyme Q10
6. ตัวยับยั้ง protein disulfide isomerase (PDI)
7. ตัวยับยั้ง factor Xia
8. ตัวยับยั้ง complement 5 (C5)
9. ตัวยับยั้ง complement 3 (C3)
10. ตัวยับยั้ง toll-like receptor 7 (TLR7) เช่น HCQ
11. ตัวยับยั้ง B-cell activating factor

ตัวย่อ C5a = complement fragment 5a cTF = cryptic tissue factor deTF = de-encrypted tissue factor NO = nitric oxide P = phosphorylation, PP2A = protein phosphatase 2A, ROS = reactive oxygen species TLR8 = toll-like receptor 8.

รูปที่ 7 แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของการรักษาที่เป็นไปได้⁽²⁴⁾ (ดัดแปลงจาก N Engl J Med. 2013;368(11):1033-44)

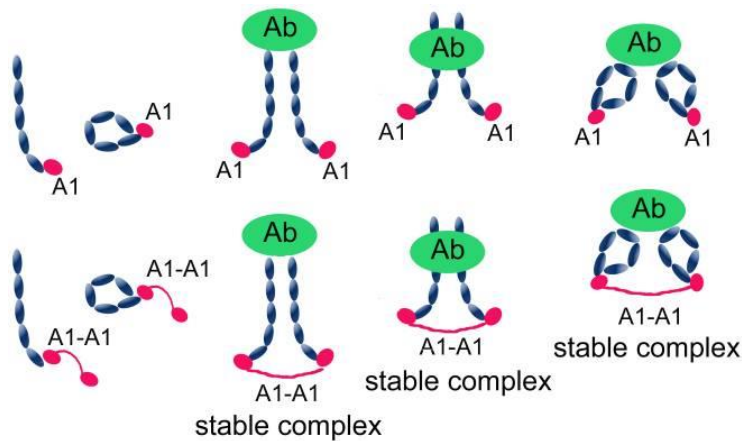
จากรูปที่ 7 มีแนวทางการรักษาดังนี้

1. N-acetylcysteine (NAC) เป็นตัวเก็บกวาด reactive oxygen species (ROS) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างลิ่มเลือด

2. Statin และสารอื่น ๆ ที่สามารถเพิ่มการทำงานของ endothelial nitric oxide synthase (eNOS)

3. A1-A1 dimer ของ apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2) หรือ HCQ

เนื่องจากโดเมนที่ 5 ของ β 2GPI จับกับ ligand-binding type A (LA) moduleแรก (A1) ของ ApoER2 จึงได้มีการทดลองสร้าง A1-A1 dimers มาใช้ในการรักษา ซึ่ง A1-A1 dimers เกิดจากการแยกส่วน A1 ออกจาก ApoER2 แล้วนำ A1 module 2 ชิ้นมาเชื่อมต่อกัน จากการศึกษาในสภาวะนอกกาย พบว่า A1-A1 dimer มีประสิทธิภาพมากกว่า A1 ในการยับยั้งการจับของ β 2GPI/antibody complex ต่อ cardiolipin⁽⁷⁸⁾ โดยการก่อตัวเป็นรูปแบบโครงสร้างเชิงซ้อนที่คงตัวของ β 2GPI/anti- β 2GPI/A1-A1 complex ไม่ว่าจะตำแหน่งของ epitope ต่อ anti- β 2GPI จะอยู่ที่ตำแหน่งไหนและ β 2GPI จะอยู่ในรูปแบบวงหรือรูปแบบเปิดตั้งรูปที่ 8



รูปที่ 8 แสดงการจับตัวกันเป็นโครงสร้างเชิงซ้อนระหว่าง β 2GPI, A1-A1 inhibitor และ anti- β 2GPI⁽⁷⁸⁾ (คัดลอกมาจาก PLoS One. 2010;5(12):e15345)

ส่วนการทดลองในสภาวะในร่างกายของหนูพบว่าการรักษาด้วย soluble binding domain of ApoER2 (sBD1-ApoER2) สามารถลดขนาดของลิ่มเลือดในหนูที่ได้รับการฉีด IgG-APS หรือ dimerized β 2GPI ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³²⁾

4. โดเมนที่ 1 ของ β 2GPI สังเคราะห์หรือ NAC

การฉีดโดเมนที่ 1 ของ β 2GPI สังเคราะห์ในหนูป้องกันการเกิดลิ่มเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำโดย anti- β 2GPI

5. Coenzyme Q10

มีการศึกษาเกี่ยวกับการยับยั้ง reactive oxygen species ในเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ โดยการใช้ NAC วิตามินซี coenzyme Q10 สามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ tissue factor ซึ่งถูกเหนี่ยวนำโดยแอนติฟอสโฟลิปิดแอนติบอดี⁽⁴⁹⁾

6. ตัวยับยั้ง protein disulfide isomerase (PDI)

7. ตัวยับยั้ง factor Xia

8. ตัวยับยั้งคอมพลีเมนต์ 5 (C5) เช่น eculizumab
9. ตัวยับยั้งคอมพลีเมนต์ 3 (C3)
10. ตัวยับยั้ง toll-like receptor 7 (TLR7) เช่น HCQ
11. ตัวยับยั้ง B-cell activating factor เช่น เบลิมูแมป (Belimumab)

ผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดมากกว่าประชากรทั่วไปและโรคอโตอิมมูนอื่นและเป็นสาเหตุของการตายในผู้ป่วยลูปัส ปัจจุบันการรักษาหลักยังเป็นการรักษาในกรณีที่มีการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแล้ว โดยการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอาจร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดในกรณีของภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน การใช้ยาดังมาลาเรียในการรักษาผู้ป่วยลูปัสมีผลช่วยป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดได้นอกจากนี้ยังมียาหลายชนิดที่อาจมีผลช่วยลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดโดยอ้างอิงจากกลไกพยาธิกำเนิดแต่อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันผลการใช้ในทางคลินิกที่ชัดเจน ซึ่งต้องการการศึกษาและการพัฒนาอย่างต่อเนื่องในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308.
2. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2774-82.
3. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(12):2531-6.
4. Romero-Diaz J, Garcia-Sosa I, Sanchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol*. 2009;36(1):68-75.
5. Sarabi ZS, Chang E, Bobba R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M, et al. Incidence rates of arterial and venous thrombosis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;53(4):609-12.
6. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3947-57.
7. Calvo-Alen J, Toloza SM, Fernandez M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2060-8.
8. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):238-41.
9. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009;61(1):29-36.
10. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med*. 2001;134(3):224-38.
11. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2407-15.
12. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2399-406.
13. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3159-67.

14. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(8):924-9.
15. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, Brito-Zeron P, Soria N, Munoz S, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008;17(4):281-8.
16. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714-8.
17. Afeltra A, Vadacca M, Conti L, Galluzzo S, Mitterhofer AP, Ferri GM, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005;53(3):452-9.
18. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1996;348(9035):1120-4.
19. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):388-93.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
21. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4.
22. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med*. 2011;270(2):110-22.
23. Agar C, van Os GM, Morgelin M, Sprenger RR, Marquart JA, Urbanus RT, et al. Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010;116(8):1336-43.
24. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033-44.
25. Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi JC, Yu DM, et al. Novel assays of thrombogenic pathogenicity in the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2774-82.
26. Ioannou Y, Zhang JY, Passam FH, Rahgozar S, Qi JC, Giannakopoulos B, et al. Naturally occurring free thiols within beta 2-glycoprotein I in vivo: nitrosylation, redox modification by endothelial cells, and regulation of oxidative stress-induced cell injury. *Blood*. 2010;116(11):1961-70.
27. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):330-9.
28. Basu S, Helmersson J, Jarosinska D, Sallsten G, Mazzolai B, Barregard L. Regulatory factors of basal F(2)-isoprostane formation: population, age, gender and smoking habits in humans. *Free Radic Res*. 2009;43(1):85-91.
29. Madureira PA, Hill R, Miller VA, Giacomantonio C, Lee PW, Waisman DM. Annexin A2 is a novel cellular redox regulatory protein involved in tumorigenesis. *Oncotarget*. 2011;2(12):1075-93.
30. Ma K, Simantov R, Zhang JC, Silverstein R, Hajjar KA, McCrae KR. High affinity binding of beta 2-glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by annexin II. *J Biol Chem*. 2000;275(20):15541-8.
31. Ramesh S, Morrell CN, Tarango C, Thomas GD, Yuhanna IS, Girardi G, et al. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via beta2GPI and apoER2. *J Clin Invest*. 2011;121(1):120-31.
32. Romay-Penabad Z, Aguilar-Valenzuela R, Urbanus RT, Derksen RH, Pennings MT, Papalardo E, et al. Apolipoprotein E receptor 2 is involved in the thrombotic complications in a murine model of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2011;117(4):1408-14.
33. Lauer T, Preik M, Rassaf T, Strauer BE, Deussen A, Feelisch M, et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(22):12814-9.
34. Ames PR, Batuca JR, Ciampa A, Iannaccone L, Delgado Alves J. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrate stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2010;37(12):2523-30.
35. Versteeg HH, Ruf W. Thiol pathways in the regulation of tissue factor prothrombotic activity. *Curr Opin Hematol*. 2011;18(5):343-8.
36. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2003;2(2):86-93.

37. Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2687-97.
38. Lopez-Pedreria C, Buendia P, Cuadrado MJ, Siendones E, Aguirre MA, Barbarroja N, et al. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF-kappaB/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):301-11.
39. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006;177(7):4794-802.
40. Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1545-54.
41. Adams MJ, Donohoe S, Mackie IJ, Machin SJ. Anti-tissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2001;114(2):375-9.
42. Salemink I, Blezer R, Willems GM, Galli M, Bevers E, Lindhout T. Antibodies to beta2-glycoprotein I associated with antiphospholipid syndrome suppress the inhibitory activity of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost.* 2000;84(4):653-6.
43. Giannakopoulos B, Gao L, Qi M, Wong JW, Yu DM, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Factor XI is a substrate for oxidoreductases: enhanced activation of reduced FXI and its role in antiphospholipid syndrome thrombosis. *J Autoimmun.* 2012;39(3):121-9.
44. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. *Lupus.* 2010;19(4):460-9.
45. Prinz N, Clemens N, Strand D, Putz I, Lorenz M, Daiber A, et al. Antiphospholipid antibodies induce translocation of TLR7 and TLR8 to the endosome in human monocytes and plasmacytoid dendritic cells. *Blood.* 2011;118(8):2322-32.
46. Allen KL, Fonseca FV, Betapudi V, Willard B, Zhang J, McCrae KR. A novel pathway for human endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Blood.* 2012;119(3):884-93.
47. Raschi E, Testoni C, Bosisio D, Borghi MO, Koike T, Mantovani A, et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood.* 2003;101(9):3495-500.
48. Romay-Penabad Z, Montiel-Manzano MG, Shilagard T, Papalardo E, Vargas G, Deora AB, et al. Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo. *Blood.* 2009;114(14):3074-83.
49. Perez-Sanchez C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, Bertolaccini ML, Khamashta MA, Rodriguez-Ariza A, et al. Mitochondrial dysfunction in antiphospholipid syndrome: implications in the pathogenesis of the disease and effects of coenzyme Q(10) treatment. *Blood.* 2012;119(24):5859-70.
50. Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thromb J.* 2015;13:16.
51. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2541-9.
52. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, Fitzgerald J, Sahakian L, Ragavendra N, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2428-37.
53. Ronda N, Favari E, Borghi MO, Ingegnoli F, Gerosa M, Chighizola C, et al. Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):609-15.
54. Gustafsson J, Gunnarsson I, Borjesson O, Pettersson S, Moller S, Fei GZ, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R186.
55. Knight JS, Kaplan MJ. Lupus neutrophils: 'NET' gain in understanding lupus pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(5):441-50.
56. Knight JS, Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2012;3:380.
57. Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(6):348-58.
58. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(3):255-62.

59. Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1492-502.
60. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. Cardiology patient pages. Homocysteine and MTHFR mutations: relation to thrombosis and coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(19):e289-93.
61. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
62. Caprini JA. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(5):448-52.
63. Rogers SO, Jr., Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007;204(6):1211-21.
64. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450-7.
65. Bazzan M, Vaccarino A. Aspirin in asymptomatic patients with confirmed positivity of antiphospholipid antibodies: only in selected, high risk patients. *Intern Emerg Med*. 2009;4(1):61-2.
66. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):281-91.
67. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1487-95.
68. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1133-8.
69. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):848-53.
70. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-42.
71. Pengo V, Ruiz-Irastorza G, Denas G, Andreoli L, Khamashta M, Tincani A. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS'. *Autoimmun Rev*. 2012;11(8):577-80.
72. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruzza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-18.
73. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Harris EN. Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):467-76.
74. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood*. 2010;115(11):2292-9.
75. Pierangeli SS, Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we there yet? *Lupus*. 2010;19(4):475-85.
76. Lopez-Pedreria C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, Barbarroja N, Perez-Sanchez C, Buendia P, et al. Global effects of fluvastatin on the prothrombotic status of patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):675-82.
77. Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1085-90.
78. Kolyada A, Lee CJ, De Biasio A, Beglova N. A novel dimeric inhibitor targeting Beta2GPI in Beta2GPI/antibody complexes implicated in antiphospholipid syndrome. *PLoS One*. 2010;5(12):e15345.

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2557 - 2559

แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	นายกรับเลือก
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อุปนายกวิชาการ
แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์	เลขาธิการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีเฉลิมวงศ์	เหรียญกิตติมศักดิ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูริย์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงปารวี ชีวะอิสระกุล	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2557 - 2559

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
นายแพทย์อุดม วิศิษฏสุนทร
พลโทศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ฐิตาเวทย์ ตุมราควิน
ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี
ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ

คณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ	นายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ	นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	อนุกรรมการ	นายแพทย์ฐิตาเวทย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร	อนุกรรมการ	นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงพันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูริย์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พรชัย เตชานูวงศ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงปรีฉัตร เอื้ออารีวงศ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์ภาสกร แสงสว่างโชติ	อนุกรรมการ		
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการและเลขานุการ		