

# การรักษากลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะชนิดกลับเป็นซ้ำและดื้อสเตียรอยด์ ด้วยยา Cyclosporin ในผู้ใหญ่

## Cyclosporin treatment for relapse and resistant Nephrotic Syndrome in adult

อาทิตย์ อินทรน้อย พ.บ.

Artit Indranoi M.D.

โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์

Chumphonkhetudomsakdi Hospital

Received: August 17, 2022 Revised: October 4, 2022 Accepted: October 12, 2022

### บทคัดย่อ

กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นโรคที่พบบ่อยทางคลินิก โรคนี้มีอัตราการกำเริบกลับเป็นซ้ำได้บ่อยหลังจากหยุดยารักษาไปแล้วภายใน 1 ปีแรก การรักษาภายหลังโรคกำเริบทำได้โดยการให้ยาสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยาไซโคลสปอริน (Cyclosporin) เพื่อให้โรคกลับมาสงบและลดอัตราการกำเริบใหม่ ข้อมูลการศึกษาในกลุ่มโรคนี้ในผู้ใหญ่ไทยยังมีน้อย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาอย่างสมบูรณ์ กับกลุ่มตอบสนองบางส่วน ในเรื่องปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองการรักษา ขนาดของยาที่ใช้ โดยเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ที่อายุมากกว่า 15 ปี และได้รับยา Cyclosporin ผลการศึกษาได้จำนวนผู้ป่วยโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่เข้าเกณฑ์ทั้งสิ้น 64 ราย อายุเฉลี่ยที่ 41.3 ปี (15-70 ปี) การตอบสนองต่อยา Cyclosporin ที่ 12 สัปดาห์ ได้กลุ่มโรคสงบสมบูรณ์ 38 ราย (ร้อยละ 59.4) และโรคสงบบางส่วน 26 ราย (ร้อยละ 40.6) ด้วยขนาดของยา Cyclosporin เฉลี่ย  $110.94 \pm 43.1$  มิลลิกรัมต่อวัน ( $1.72 \pm 0.68$  มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ร่วมกับการให้ยา Diltiazem ขนาดเฉลี่ย  $103.13 \pm 59$  มิลลิกรัมต่อวัน พบปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาที่ไม่ดี ได้แก่ การพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ และสัดส่วนโปรตีนในปัสสาวะต่อครีเอตินินที่มากกว่า 8 Cyclosporin จึงเป็นยาที่ใช้รักษากลุ่มโรคนี้ได้ดีและไม่พบผลข้างเคียงที่อันตราย

**คำสำคัญ :** ไซโคลสปอริน, กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ, โปรตีนรั่วกำเริบ, ภาวะดื้อยาสเตียรอยด์

## Abstract

Nephrotic syndrome is common kidney disease. It was found that the recurrence rate was 50–60% after discontinuation of the drug within 1 year. Post-relapse treatment involves steroids and various immunosuppressants such as Cyclosporin to maintain disease remission. Evidence base study of relapse nephrotic syndrome in Thai adults was limited. Retrospective descriptive analysis from medical records associated with relapse and resistant nephrotic syndrome in adults over 15 years who received Cyclosporin was conducted to compare the efficacy of Cyclosporin in between complete remission and partial remission groups for significant factors affecting response and dosage. 64 patients with relapse and resistant nephrotic syndrome received Cyclosporin and were enrolled, mean age of 41.3 years (15–70 years). The response rate of Cyclosporin treatment at 12 weeks was 38 complete remissions (59.4%), and 26 partial remissions (40.6%) with a mean cyclosporin dose of  $110.94 \pm 43.1$  mg/day ( $1.72 \pm 0.68$  mg/kg/day) in combination with a mean Diltiazem dose of  $103.13 \pm 59$  mg/day. Factors affecting poor response to Cyclosporin were microscopic hematuria and urinary protein to creatinine ratio greater than 8. Cyclosporin has good efficacy for relapse and resistant nephrotic syndrome without serious side effects.

**Keywords :** Cyclosporin, Nephrotic syndrome, Relapse, Steroids Resistance

## บทนำ

กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นโรคที่พบบ่อยทางคลินิก เกิดจากความผิดปกติที่หลอดเลือดฝอยของหน่วยไตโกลเมอรูลัสผู้ป่วยจะมีอาการแสดงคือ บวม, โปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า วันละ 3.5 กรัม, ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.0 กรัมต่อเดซิลิตรและมีระดับไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการบวมเป็นอาการแรกและปัสสาวะเป็นฟองมากกว่าปกติร่วมด้วย ซึ่งบ่งบอกว่ามีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ พบอุบัติการณ์การเกิดในผู้ใหญ่ได้ 3 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี<sup>(1)</sup> การรักษาตามมาตรฐานในช่วงแรกทำได้โดยการให้ยาสเตียรอยด์รับประทานต่อเนื่องเพียงอย่างเดียวร่วมกับการรักษาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้แก่ การใช้ยาลดบวม ยาควบคุมความดันโลหิต สามารถทำให้ผู้ป่วยหายเป็นปกติได้ ใช้ระยะเวลาในการรักษาเฉลี่ย 3–6 เดือนโดยค่อย ๆ ลดขนาดยาลงจนหยุดยาได้พบว่าโรคมียอัตราการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียวที่วินิจฉัยโรคสงบที่ร้อยละ 80.6<sup>(2)</sup> จากการดำเนินโรคของกลุ่ม

อาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะพบว่า มีอัตราการกำเริบหรือกลับเป็นซ้ำได้ค่อนข้างมากหลังจากหยุดยารักษาไปแล้วภายใน 1 ปีแรกที่ร้อยละ 50–70<sup>(3)</sup> ขึ้นกับชนิดของกลุ่มอาการโปรตีนรั่ว ทำให้ต้องมีการปรับการรักษาเพิ่มด้วยการให้ยาสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดเพื่อทำให้โรคกลับมาสงบได้อย่างต่อเนื่องและลดอัตราการกำเริบใหม่ซ้ำอีก

ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการรักษากลุ่มอาการโปรตีนรั่วนั้นมีด้วยกัน 2 ชนิด คือยา Cyclophosphamide และยา Calcineurin inhibitors การศึกษาในเด็ก<sup>(4,5)</sup> พบว่าการให้ยากดภูมิคุ้มกันนั้นทำให้การตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มอาการโปรตีนรั่วที่กลับเป็นซ้ำหรือกลุ่มที่ต้องพึ่งพิงสเตียรอยด์ที่ขึ้นร้อยละ 74–82 ทำให้สามารถลดขนาดยาสเตียรอยด์ลงได้เป็นผลให้อาการข้างเคียงจากการได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูงเป็นเวลานานลดลงไปด้วย จากผลดีดังกล่าวแนวทางการรักษากลุ่มอาการโปรตีนรั่วที่กลับเป็นซ้ำ จึงแนะนำให้ใช้ยา Calcineurin

inhibitors เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับอาการกำเริบกลับเป็นซ้ำของกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะในคนไทยยังมีไม่มาก และแนวทางการรักษาที่เหมาะสมเมื่อมีการกำเริบยังมีความหลากหลาย ของข้อมูลแตกต่างกันในหลายการศึกษา ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับผลของยา Calcineurin inhibitors ในการรักษากลุ่มอาการโปรตีนรั่วที่กลับเป็นซ้ำในผู้ใหญ่ที่มีอยู่อย่างจำกัด โดย Cattran และคณะ<sup>(6)</sup> ได้รายงานการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ร่วมกับ Cyclosporin ที่ร้อยละ 70 Ponticelli และคณะ<sup>(7)</sup> รายงานการตอบสนองต่อการรักษาไว้ที่ร้อยละ 57 ทั้ง 2 การศึกษามีกลุ่มประชากรไม่มาก อีกทั้งข้อมูลการศึกษาในคนไทยมีรายงานแต่เฉพาะในกลุ่มเด็กไม่เกิน 15 ปี<sup>(8)</sup>

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการนำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในผู้ใหญ่ที่กลับเป็นซ้ำ และผลของการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Cyclosporin เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เพื่อเป็นข้อมูลในการกำหนดแนวทางการใช้ยาสเตียรอยด์และยา Cyclosporin อย่างเหมาะสมเกิดประสิทธิผลการรักษาที่ดีที่สุดผลข้างเคียงของการใช้ยา เป็นประโยชน์ในการสร้างองค์ความรู้ต่อยอดและนำไปเป็นฐานข้อมูลในการพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยนำเสนอข้อมูล การเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของกลุ่มการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ กับกลุ่มตอบสนองบางส่วน ในเรื่องของปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองการรักษ ขนาดของยาที่ได้รับ โดยกำหนดการตอบสนองต่อยาที่ 12 สัปดาห์หลังให้การรักษา ระยะเวลาต่อการตอบสนอง และผลข้างเคียงของการใช้ยา Cyclosporin ในผู้ป่วยกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในผู้ใหญ่ที่มีการกำเริบหรือมีภาวะต่อต่อยาสเตียรอยด์

## วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

ออกแบบเป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) รวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยนอกทั้งหมดที่เข้าเกณฑ์วินิจฉัยกลุ่มอาการโปรตีนรั่ว รหัส ICD10 N040-N049 ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ย้อนหลังตั้งแต่ ปีพ.ศ. 2558-2565 เก็บข้อมูลพื้นฐานจากฐานข้อมูลประวัติการรักษาของผู้ที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อาการ อาการแสดง การวินิจฉัย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจปัสสาวะ การให้ยารักษา ระยะเวลาการตอบสนองต่อยา ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษา วิเคราะห์ข้อมูลการตอบสนองต่อยา Cyclosporin ระยะเวลาการตอบสนอง ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ระดับอัลบูมินในเลือดที่เปลี่ยนแปลงไประหว่างการรักษา

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Inclusion criteria)

1. อายุเกิน 15 ปี
  2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคกลุ่มอาการโปรตีนรั่วตามเกณฑ์ดังนี้ บวมทั่วตัว, พบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวันหรือ UPCI มากกว่า 3.5, ระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3 กรัมต่อเดซิลิตร
  3. มีการกำเริบของโรคตามเกณฑ์ข้อ 2 ภายหลังจากโรคสงบแล้ว
  4. ได้รับยา Cyclosporin
- เกณฑ์การคัดออกผู้เข้าร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Exclusion criteria)

1. ไม่มีผลการตรวจปัสสาวะ
2. โรคสงบโดยไม่มีการกำเริบตลอดช่วงเวลาทำการรักษา ตามเกณฑ์ดังนี้คือ พบโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 กรัมต่อวันหรือ UPCI น้อยกว่า 0.5, ระดับอัลบูมินในเลือดมากกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร

3. ติดตามการรักษาไม่ถึง 12 สัปดาห์หลังเริ่มยา cyclosporin

เกณฑ์การจำแนกโรคกำเริบแบ่งตามการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ตามมาตรฐานมีดังนี้

1. กลุ่มกำเริบไม่บ่อย (Infrequent relapsers) คือ ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 กรัมต่อวัน หรือ ระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร ภายหลังจากมีการตอบสนองสมบูรณ์แล้วเกิน 1 เดือน โดยเกิดน้อยกว่า 2 ครั้งใน 6 เดือน

2. กลุ่มกำเริบบ่อย (Frequent relapsers) คือ ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 กรัมต่อวัน หรือ ระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร ภายหลังจากมีการตอบสนองสมบูรณ์แล้วมากกว่าเท่ากับ 2 ครั้งใน 6 เดือนหรือมากกว่าเท่ากับ 4 ครั้ง ใน 1 ปี

3. กลุ่มต้องพึ่งพิงสเตียรอยด์ (Steroid dependence) คือ ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 กรัมต่อวัน หรือ ระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร ภายหลังจากการลดขนาดยาสเตียรอยด์ลง ในระหว่างการรักษา หรือกำเริบหลังจากหยุดยาภายในไม่เกิน 1 เดือน

4. กลุ่มดื้อต่อยาสเตียรอยด์ (Steroid resistant) คือ ไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ขนาดเริ่มต้นที่ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (60-80 mg/day) เป็นระยะเวลาานานมากกว่าเท่ากับ 8 สัปดาห์ เกณฑ์กำหนดกลุ่มการตอบสนองตามคำจำกัดความ<sup>(2)</sup> ดังนี้

การตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (Complete remission) คือ โปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 กรัมต่อวันหรือ UPCR น้อยกว่า 0.5 หรือ ระดับอัลบูมินในเลือดมากกว่าเท่ากับ 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร

การตอบสนองบางส่วน (Partial remission) คือ โปรตีนในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 0.51-3.4 กรัมต่อวันหรือ

UPCR 0.51-3.4 หรือ ระดับอัลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้นไม่ถึง 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร

## สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

รายงานผลเชิงพรรณนาเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความสัมพันธ์ของกลุ่มการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ กับกลุ่มตอบสนองบางส่วน ศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่มีความสัมพันธ์ต่อผลการรักษาด้วยสถิติวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกส์ (Logistic regression analysis) โดยกำหนดค่าความมีนัยสำคัญของตัวแปรต่าง ๆ ใน univariate analysis ที่มีค่า  $P < 0.1$  เลือกนำเข้าคำนวณต่อใน Multivariate analysis

เปรียบเทียบขนาดของยา Cyclosporin ที่ใช้ ค่าเฉลี่ยระดับอัลบูมินในเลือดและค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR) และสัดส่วนของการตอบสนองต่อยาที่ 12 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่มตอบสนองสมบูรณ์กับกลุ่มตอบสนองบางส่วน โดยใช้สถิติทดสอบไคสแควร์ (Chi square test) ใช้โปรแกรม SPSS ในการคำนวณ กำหนดค่านัยสำคัญที่  $P < 0.05$

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลชุมพร เขตอุดมศักดิ์ CPH-EC023/2565

## ผลการศึกษา

ผู้ป่วยกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะทั้งหมดในช่วงพ.ศ. 2558-2565 ที่มารักษา ณ โรงพยาบาลชุมพร เขตอุดมศักดิ์รวม 472 ราย มีผู้ไม่เข้าเกณฑ์ 408 ราย โดยแบ่งเป็น ไม่พบรายงานการกำเริบ 256 ราย มีการกำเริบแต่ไม่ได้รับยา Cyclosporin 147 ราย ได้รับยาแล้วขาดการติดตามรักษาก่อนครบ 12 สัปดาห์ 5 ราย ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกทั้งสิ้น 64 ราย ข้อมูลพื้นฐานแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Baseline characteristics (N=64)

Characteristic		Complete remission = 38	Partial remission = 26	P Value
sex	Male	18	10	0.328
	Female	20	16	
Type of relapser	IFR	14	4	0.001
	FR	14	2	
	SD	8	5	
	SR	2	15	
Renal histopathology	Not available	26	10	0.002
	MCD	8	2	
	FSGS	2	6	
	LN	2	8	
Mean Age (years old)		42.1	40.2	0.685
Mean eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )		96.56	89.36	0.425
Time to relapse (months)		11.78	10.3	0.596
Comorbidity	HT	20	22	0.008
	DM	12	4	0.119
	Hyperlipidemia	38	26	
	Obesity	6	6	0.338
	SLE	4	8	0.44
	Infection	8	4	0.409
Initial Albumin $\leq$ 2 g/dl		6	14	0.002
UPCR $\geq$ 8		8	18	0.000
Microscopic hematuria		12	20	0.000

IFR=Infrequent relapse FR=Frequent relapse SD=steroid dependence SR=steroid resistant LN=Lupus nephritis

อาการและอาการแสดงหลักที่พบได้แก่ บวม (ร้อยละ 100) ปัสสาวะเป็นฟอง (ร้อยละ 100) น้ำหนักขึ้น (ร้อยละ 87.5) มีน้ำในช่องท้อง (ร้อยละ 40.6) มีน้ำในช่องปอด (ร้อยละ 25) เหนื่อยง่าย (ร้อยละ 25) ยาที่ได้รับก่อนเริ่มยา Cyclosporin ได้แก่ Prednisolone 64 ราย (ร้อยละ 100) Cyclophosphamide 18 ราย (ร้อยละ 28.1) Mycophenolate 8 ราย (ร้อยละ 12.5) angiotensin converting enzyme inhibitors 28 ราย (ร้อยละ 43.8) angiotensin receptor blockers 26 ราย (ร้อยละ 40.6) ยาลดไขมัน 38 ราย (ร้อยละ 59.4) SGLT2 inhibitor 10 ราย (ร้อยละ 15.6) Diltiazem 54 ราย (ร้อยละ 84.4) เพื่อใช้เพิ่มระดับยา Cyclosporin

การตอบสนองต่อการรักษาที่ 12 สัปดาห์ ตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (Complete remission) 38 ราย (ร้อยละ 59.4) การตอบสนองบางส่วน (Partial remission) 26 ราย (ร้อยละ 40.6) ระยะการตอบสนองต่อการรักษา พบว่า มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ ในสัปดาห์ที่ 4 14 ราย (ร้อยละ 21.9) สัปดาห์ที่ 8 16 ราย (ร้อยละ 25) สัปดาห์ที่ 12 12 ราย (ร้อยละ 18.8) สัปดาห์ที่ 24 4 ราย (ร้อยละ 6.3) สัปดาห์ที่ 36 8 ราย (ร้อยละ 12.5) ค่าเฉลี่ยระดับอัลบูมินในเลือดและโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR) ของกลุ่มที่ตอบสนองอย่างสมบูรณ์ ดีกว่ากลุ่มที่ตอบสนองบางส่วน และมีความต่างกันอย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 จนถึงสัปดาห์ที่ 12 ระดับอัลบูมินในเลือดกลุ่มตอบสนองสมบูรณ์  $4.11 \pm 0.23$  กรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับกลุ่มตอบสนองบางส่วนที่  $2.89 \pm 0.78$  กรัมต่อเดซิลิตร  $P < 0.001$  และปริมาณโปรตีนในปัสสาวะกลุ่มตอบสนองสมบูรณ์ UPCR  $0.52 \pm 0.23$  เทียบกับกลุ่มตอบสนองบางส่วนที่  $5.02 \pm 1.14$   $P < 0.001$

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Cyclosporin ที่ 12 สัปดาห์ (Univariate analysis) ปัจจัยที่การตอบสนองแย่ง ได้แก่ กลุ่มที่ต่อสู้ต่อสเตียรอยด์ ความดันโลหิตสูง ระดับอัลบูมินในเลือดแรกเริ่มน้อยกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิตร ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ UPCR มากกว่าเท่ากับ 8 การตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ชนิดของไตอักเสบจากไตอักเสบลูโปัส ชนิดที่ 4 หรือ 5 ปัจจัยที่ทำให้การตอบสนองดีขึ้น ได้แก่ ได้รับยา angiotensin receptor blockers และยาลดไขมัน ในการวิเคราะห์ระหว่างตัวแปร (Multivariate analysis) จะเหลือ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ คือ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ UPCR มากกว่าเท่ากับ 8 และการตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ทำให้การตอบสนองแย่ง โดยค่าอัตราส่วนความเสี่ยง และช่วงความเชื่อมั่น แสดงไว้ในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** Univariate / Multivariate logistic regression model for factors associated with complete remission at 12 weeks after Cyclosporin treatment.

Univariate analysis	Odd ratio	95%CI	P value
SRNS	0.038	0.006-0.242	0.001
HT	0.202	0.058-0.699	0.012
SLE with LN 4/5	0.265	0.072-1.021	0.052
ARB	2.528	0.923-7.083	0.078
Lipid-lowering	3.704	1.217-11.267	0.021
Albumin $\leq$ 2	0.161	0.051-0.515	0.002
UPCR $\geq$ 8	0.119	0.038-0.371	0.000
Microscopic Hematuria	0.138	0.044-0.433	0.001
Multivariate analysis	Odd ratio	95%CI	P value
UPCR $\geq$ 8	0.045	0.006-0.355	0.003
Microscopic Hematuria	0.101	0.017-0.595	0.011

ขนาดยาเฉลี่ย Cyclosporin เริ่มต้นที่  $133.6 \pm 43.4$  mg/day (75-200 mg/day) คิดเป็น  $2.06 \pm 0.74$  mg/kg/day และ  $110.94 \pm 43.1$  mg/day (50-200 mg/day) คิดเป็น  $1.72 \pm 0.68$  mg/kg/day ที่ 12 สัปดาห์ ขนาดยาเฉลี่ย Diltiazem เริ่มต้นที่  $91.88 \pm 58.52$  mg/day (0-240 mg/day) และ  $103.13 \pm 59$  mg/day (0-240 mg/day) ที่ 12 สัปดาห์ โดยไม่มีความต่างกันของขนาดยาที่ใช้ในระหว่างสองกลุ่ม สุ่มวัดระดับยา Cyclosporin ในเลือดระหว่างการรักษารวม 10 ราย ค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดก่อนรับประทานยา trough

(Co) อยู่ที่ 127.4 ng/ml (56-191 ng/ml) โดยมีการคงระดับยาในเลือดได้ตามเกณฑ์ ร้อยละ 75 มีการใช้ Ketoconazole แทน Diltiazem 1 ราย เพื่อการรักษาเชื้อราที่เล็บ

ผลข้างเคียงของการใช้ยา Cyclosporin ได้แก่ ภาวะขนดก (Hirsutism) 10 ราย (ร้อยละ 15.6) เหนืออก บวมหรืออักเสบ 8 ราย (ร้อยละ 12.5) ติดเชื้อระหว่างได้รับการรักษา 6 ราย (ร้อยละ 9.4) ระดับการกรอง ไกเมอรูลัสลดลงมากกว่าร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา 6 ราย (ร้อยละ 9.4) มือสั่น 2 ราย (ร้อยละ 3.1)



## วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการนำเสนอข้อมูลการวิจัยในรูปแบบการพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังของกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะชนิดกลับเป็นซ้ำและได้รับการรักษาด้วยยา Cyclosporin ของรพ.ชุมชนเขตอุดมศักดิ์ในผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ได้จำนวนผู้เข้าเกณฑ์การวิจัย 64 ราย ที่อายุเฉลี่ย 41.3 ปี อัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงใกล้เคียงกัน จากผลการศึกษาพบว่า การให้ยา Cyclosporin ร่วมกับ Prednisolone มีการตอบสนองต่อยาที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษาที่ค่อนข้างดี โดยแบ่งเป็นกลุ่มตอบสนองสมบูรณ์ที่ ร้อยละ 60 ส่วนกลุ่มตอบสนองบางส่วนได้ผลที่ร้อยละ 40 โดยเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ มีอัตราการตอบสนองเฉลี่ยสำหรับกลุ่มตอบสนองสมบูรณ์ที่ ร้อยละ 70-75 และกลุ่มที่ตอบสนองบางส่วนที่ ร้อยละ 14-20<sup>(6)</sup> ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากระยะเวลาที่ติดตามการรักษาแตกต่างกันกับการศึกษาอื่นที่ติดตามนานกว่า และใช้ขนาดยา cyclosporin ที่ใช้สูงกว่าเท่าตัวที่ขนาด 5-6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักต่อวัน เมื่อเทียบกับขนาดยาของการศึกษานี้ เมื่อพิจารณาจากชนิดหรือสาเหตุของโรคไตอักเสบโปรตีนรั่วที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษานี้ จะพบว่าส่วนใหญ่มีผลชิ้นเนื้อเป็น Minimal change disease หรือ Focal segmental glomerulosclerosis คิดเป็นสัดส่วนรวมกันกว่าร้อยละ 60 ของกลุ่มโปรตีนรั่วชนิดกลับเป็นซ้ำ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในหลายภูมิภาค<sup>(5,9,10)</sup> รวมถึงข้อมูลในคนไทยที่รวบรวมผลการตรวจชิ้นเนื้อไตพบสาเหตุของกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่กลับเป็นซ้ำหรือมีภาวะที่ต้องสเตียรอยด์นั้น เกิดจาก Minimal change disease หรือ Focal segmental glomerulosclerosis มากกว่าร้อยละ 70 ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษานี้ และมีการตอบสนองต่อการให้ยา Cyclosporin ที่ร้อยละ 70-80

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการทำนายการตอบสนองต่อการรักษากลุ่มอาการโปรตีนรั่วที่กำเริบ

หรือต้องสเตียรอยด์นั้น พบว่ามีปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติดังนี้ คือ 1.ชนิดของการกำเริบ โดยพบสัดส่วนของการกำเริบชนิดต่าง ๆ ในสัดส่วนที่พอ ๆ กันที่ร้อยละ 20-28 โดยกลุ่มกำเริบไม่บ่อย (Infrequent relapsers) กลุ่มกำเริบบ่อย (Frequent relapsers) และกลุ่มต้องพึ่งพิงสเตียรอยด์ (Steroid dependence) มีแนวโน้มที่ตอบสนองสมบูรณ์ต่อยา cyclosporin ดีกว่า และกลุ่มที่ต้องยาสเตียรอยด์ (Steroid resistance) โอกาสที่จะตอบสนองสมบูรณ์ลดลงกว่ากลุ่ม Infrequent relapsers ถึงร้อยละ 96 2. ความดันโลหิตสูง พบว่าผู้ที่มีความดันโลหิตสูงเป็นโรคร่วมมีแนวโน้มที่การตอบสนองแบบสมบูรณ์จะลดลงร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับไม่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย 3.ได้รับยา Angiotensin receptor blockers พบว่ากลุ่มที่ได้รับยานี้มีโอกาสตอบสนองสมบูรณ์ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 2.5 เท่า เนื่องด้วยกลไกการลดปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นเมื่อใช้ยาชนิดนี้ร่วมในการรักษา 4. ได้รับยาลดไขมัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยานี้มีโอกาสตอบสนองสมบูรณ์ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 3.7 เท่า เนื่องด้วยกลไกการลดปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่ตีมากขึ้นเมื่อใช้ยาชนิดนี้ร่วมในการรักษา Zhenhong Z และคณะ<sup>(11)</sup> ได้รายงาน Meta analysis ถึงผลของยากกลุ่ม Statins สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญ 5.ระดับอัลบูมินในเลือดเริ่มต้นรักษาที่น้อยกว่าเท่ากับ 2 กรัมต่อเดซิลิตร พบว่า โอกาสตอบสนองสมบูรณ์ลดลงกว่า ร้อยละ 84 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระดับอัลบูมินเริ่มต้นก่อนรักษามากกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิตร Waldman M และคณะ<sup>(12)</sup> ได้รายงานถึงความสัมพันธ์ของระดับอัลบูมินในเลือดกับโอกาสเกิดไตวายเฉียบพลันระหว่างการรักษาและทำให้การตอบสนองต่อยาทำได้ไม่เต็มที่ในกลุ่มที่ระดับอัลบูมินในเลือดไม่ต่ำมาก ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกัน 6. การมีโรคแพ้ภูมิตัวเองชนิด Systemic lupus erythematosus และผลการตรวจชิ้นเนื้อไตเป็น ไตอักเสบลูปัส พบว่า โอกาสตอบสนองสมบูรณ์ลดลงกว่า ร้อยละ 77 จากการศึกษา Argolini



และคณะ<sup>(15)</sup> พบว่ากลุ่มอาการโปรตีนรั่วที่เกิดจากไตอักเสบลูโปส ที่ได้รับการรักษาด้วย Cyclosporin นั้นมีระดับของโปรตีนรั่วในปัสสาวะและตอบสนองอย่างสมบูรณ์ไม่แตกต่างจากยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มอื่น ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของไตอักเสบลูโปสที่เป็นพบว่าไตอักเสบลูโปส ชนิดที่ 2 และ 5 จะมีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าไตอักเสบลูโปส ชนิดที่ 3 หรือ 4 อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนปัจจัยที่พบว่าส่งผลต่อการทำนายการตอบสนองทั้ง univariate และ multivariate analysis อย่างมีนัยสำคัญ คือ 1. ปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากโดยการวัดค่า Urine protein per Urine creatinine ratio (UPCR) พบว่าค่าเริ่มต้นที่มากกว่าเท่ากับ 8 จะมีผลการตอบสนองต่อการให้ยา Cyclosporin ลดลง พบโอกาสการตอบสนองสมบูรณ์ลดลงกว่า ร้อยละ 88 Fervenza FC และคณะ<sup>(13)</sup> รายงานการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา Cyclosporin ในผู้ป่วยกลุ่มอาการโปรตีนรั่วจาก Membranous nephropathy ที่มีค่าของระดับโปรตีนรั่วที่เริ่มต้น 8.9 กรัมต่อวัน พบว่าไม่มีรายใดเลยที่ตอบสนองการรักษาอย่างสมบูรณ์ได้ มีเพียง 1 รายที่ตอบสนองบางส่วนเท่านั้น 2. การตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะตั้งแต่ระดับ Microscopic ขึ้นไปพบว่า โอกาสการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ลดลงกว่า ร้อยละ 86.2 จากข้อมูลการศึกษากลุ่มอาการโปรตีนรั่วในคนไทย<sup>(14)</sup> ที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตยืนยันเป็น IgM nephropathy พบว่า กลุ่มที่มีการตอบสนองต่อการรักษาไม่มีภาวะไตเสื่อมจะตรวจพบเม็ดเลือดในปัสสาวะมากกว่ากลุ่มที่ตอบสนองสมบูรณ์ต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษา

เมื่อพิจารณาจากอัตราการตอบสนองรวมทั้งชนิดตอบสนองสมบูรณ์และตอบสนองบางส่วนในการศึกษานี้เมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้จะพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในสัดส่วนของกลุ่มที่ตอบสนอง แต่จุดที่น่าสนใจในการศึกษานี้คือ ขนาดของยา Cyclosporin ที่ได้รับเฉลี่ยตอนเริ่มต้นการศึกษาที่  $133.6 \pm 43.4$  mg/day ( $75-200$  mg/day) คิดเป็น  $2.06 \pm 0.74$  mg/kg/day

และขนาดยาเฉลี่ยปรับลดลงเป็น  $110.94 \pm 43.1$  mg/day ( $50-200$  mg/day) คิดเป็น  $1.72 \pm 0.68$  mg/kg/day ที่ 12 สัปดาห์ ในขณะที่ตามแนวทางปฏิบัติที่แนะนำใน KDIGO 2021<sup>(3)</sup> นั้นใช้ขนาดยา Cyclosporin เริ่มต้นที่ 3-5 mg/kg/day เป็นเวลานานอย่างน้อย 6-12 เดือนโดยอ้างอิงระดับยา trough (Co) ที่ระดับ 100-175 ng/ml ในการศึกษานี้มีการสู่มวัดระดับยา Cyclosporin ในเลือดระหว่างการรักษารวม 10 ราย พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดก่อนรับประทานยา trough (Co) อยู่ที่  $127.4$  ng/ml ( $56-191$  ng/ml) โดยมีการคงระดับยาในเลือดได้ตามเกณฑ์ที่แนะนำ ได้กว่าร้อยละ 75 มีการศึกษาในญี่ปุ่น<sup>(16)</sup> ในกลุ่มอาการโปรตีนรั่วชนิด Minimal change disease ที่ได้รับ Cyclosporin ในขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดแนะนำของ KDIGO เฉลี่ยที่  $2.4$  mg/kg/day ( $1.5-3.1$  mg/kg/day) พบว่าสามารถให้ผลการรักษาตอบสนองอย่างสมบูรณ์ ได้ร้อยละ 72.7 (8/11 ราย) โดยระดับยาระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองกับกลุ่มที่ดื้อยาไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้เมื่อพิจารณาปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อระดับยา Cyclosporin ในการศึกษานี้คือ มีการใช้ยา Ketoconazole หรือ Diltiazem ร่วมในการรักษาตลอดการศึกษาในสัดส่วนรวมกว่าร้อยละ 85 โดยผลของยาทั้งสองตัวนั้นสามารถเพิ่มระดับยา Cyclosporin ในเลือดได้ด้วยกลไกปฏิกิริยาระหว่างยาทั้งสองชนิดผ่านการยับยั้ง Cytochrome P450 (3A4) โดยมีการศึกษาในกลุ่มผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต<sup>(17)</sup> พบว่าการใช้ยาสองชนิดรวมกันสามารถลดขนาดยา Cyclosporin ที่ใช้ลงได้ ร้อยละ 20 โดยที่ระดับยาในเลือดไม่แตกต่างกัน ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในด้านของการลดปริมาณยา Cyclosporin ที่ต้องใช้ลงได้ เป็นการประหยัดต้นทุนการรักษา และด้วย Diltiazem เองยังช่วยในการลดระดับความดันโลหิต ลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ โดยไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง

ส่วนผลข้างเคียงของการใช้ยา Cyclosporin ที่พบได้บ่อยและพบในการศึกษานี้ ได้แก่ 1. ภาวะพิษต่อไต พบว่ามีการลดลงของอัตราการกรองของไต 6 ราย โดย

2 รายมีโรคแพ้ภูมิตัวเอง Systemic lupus erythematosus ตรวจขึ้นเนื้อไตแล้วผลออกมาเป็น ไตอักเสบรูปปัสชนิดที่ 4 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา อีก 4 ราย การทำงานของไตดีขึ้นหลังจากลดขนาดยาลงโดยไม่ได้ตรวจขึ้นเนื้อไต 2. ความดันโลหิตสูง ไม่พบความดันโลหิตสูงในการศึกษานี้ ซึ่งเป็นผลจากการได้รับยา ลดความดันในกลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitors หรือ Angiotensin receptor blockers ร่วมกับ Diltiazem เพื่อประโยชน์ในการลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นเป้าหมายหลัก 3. มือสั่นเล็กน้อย พบมีเพียง 2 รายที่มีอาการมือสั่นหลังใช้ยา ในช่วง 2 เดือนแรก หลังจากนั้นอาการค่อย ๆ ดีขึ้น ทั้งที่ยังได้รับยา cyclosporin ต่อเนื่อง 4. การติดเชื้อ พบมีการติดเชื้อแบคทีเรียที่ปอด 2 ราย โดย 1 รายเสียชีวิต ในช่วงที่ยังได้รับ cyclosporin ร่วมกับสเตียรอยด์ในขนาดสูง 4 รายที่เหลือเป็นการติดเชื้อราที่ผิวหนังและโรคพยาธิซึ่งดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราและยาถ่ายพยาธิ 5. เหงือกบวมอักเสบ ในช่วง 2 เดือนแรก ส่วนใหญ่อาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ 6. ภาวะชนดก พบร้อยละ 15.6 ในการศึกษานี้ ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานผลข้างเคียงของยา

### ข้อเสนอแนะ

ภาวะการกำเริบของกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและหลายครั้งต้องส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาต่อในโรงพยาบาลระดับสูงขึ้นไปเช่นโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยา Cyclosporin ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงได้เองในโรงพยาบาลระดับจังหวัด ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้ง่ายยิ่งขึ้นและสามารถควบคุมค่าใช้จ่ายการรักษาในโรงพยาบาลได้อย่างมีประสิทธิภาพด้วยองค์ความรู้โรคไตที่มีความชำนาญในการปรับยาและการใช้ปฏิกิริยาระหว่างยามาลดขนาดของยาที่ต้องใช้ลงโดยผล

การรักษายังใกล้เคียงมาตรฐานได้ดี ดังนั้นการสนับสนุนยาที่ดีจากฝ่ายบริหารจะช่วยให้การรักษาโรคยากเหล่านี้สำเร็จลุล่วงได้เป็นอย่างดีโดยไม่ต้องส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาที่ใด อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังและไม่ได้มีการตรวจวัดระดับยาและตรวจขึ้นเนื้อไตในทุกรายที่นำเข้าทำการรักษาอาจมีผลให้การสรุปผลต่าง ๆ มีโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อนไปได้ การศึกษาชนิดตัวอย่างสุ่ม Randomized controlled trial โดยออกแบบการศึกษาวิจัยเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมเมื่อใช้ร่วมกันระหว่างยา Cyclosporin กับ Diltiazem ในขนาดต่าง ๆ โดยมีการตรวจวัดระดับยาและตรวจขึ้นเนื้อไตทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษา จะทำให้ได้ข้อมูลและการแปลผลที่ถูกต้องชัดเจนมากยิ่งขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Hull RP, Goldsmith DJA. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008;336:1185-9.
2. วสันต์ สุเมธกุล. Patients with Nephrotic Syndrome [Internet]. [cited 2013 February 25]. Available from: <https://med.mahidol.ac.th/med/sites/default/files/public/pdf/medicinebook1/Patients%20with%20Nephrotic%20Syndrome.pdf>.
3. Floege J, Rovin BH, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
4. Sumboonnanda A, Touphaythoune K, Mongkonsuk W. Longterm Renal Outcome of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *Siriraj Med J* 2016;68:363-8.

5. Sumboonnanonda A, Chongchate N, Suntornpoch V, Pattaragarn A, Supavekin S. Difficult-to-Treat Nephrotic Syndrome: Management and Outcome. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 8): S142-8.
6. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int* 2007;72,1429-47.
7. Ponticelli C, Passerini P. The place of cyclosporine in the management of the primary nephrotic syndrome. *Biodrugs* 1999;12:327-41.
8. Laopornpichayanuwat S. Nephrotic Syndrome in Thai Children: Nakormping Hospital Experience. *Siriraj Med J* 2006;58:648-53.
9. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66(3):898-904.
10. Dem PV, Huong NT, Thuy Lien NT, Kien NT, Nam TT, Quynh Huong NT. Outcomes of Cyclosporine A Treatment in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome at Vietnam National Children's Hospital. *ĐHQGHN: Khoa hỌc Y DƯỠc* 2018;34(1),107-13.
11. Zhang Z, Wu P, Zhang J, Wang S, Zhang G. The effect of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney function, and all-cause mortality in patients with non-end stage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Pharmacol Res* 2016;105:74-83.
12. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):445-53.
13. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1): 36-46.
14. Kurathong P, Jesdapatarakul S. Long-term follow-up study of IgM associated nephrotic syndrome patients: clinical outcome and prognostic indicators. *J Med Assoc Thai* 2000;83(3): 315-24.
15. Argolini LM, Frontini G, Elefante E, Saccon F, Binda V, Tani C, et al. Multicentric study comparing cyclosporine, mycophenolate mofetil and azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis: 8 years follow up. *J Nephrol* 2021;34(2):389-98.
16. Matsumoto H, Nakao T, Okada T, Nagaoka Y, Shino T, Yoshino M, et al. Initial remission-inducing effect of very low-dose cyclosporin monotherapy for minimal-change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Clin Nephrol* 2001;55:143-8.
17. Mezzano S, Flores C, Ardiles L, Foradori A, Elberg A. Study of neoral kinetics in adult renal transplantation treated with diltiazem. *Transplant Proc* 1998;30(5):1660-2.