

NEW DRUGS

Infliximab: anti-TNF- α antibody

Suvara Watanapitayakul¹, Supatra Srichairat², Kitti Totemchokchykarn³

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

² Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Chulalongkorn University

³ Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is an inflammatory cytokine that is important in the inflammatory process and apoptotic cell death. TNF- α plays a significant role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Therefore, anti-TNF- α therapy has been introduced to clinical use to delay the progress of these diseases. This article discusses the properties of anti-TNF- α antibody (infliximab), a chimeric mouse/human monoclonal antibody. Inhibition of TNF- α showed benefits to rheumatoid arthritis patients by 1) reduction of local and systemic proinflammatory cytokines; 2) reduction of lymphocyte migration to the joints and decrease of macrophage and T-cell interaction; 3) reduction of angiogenesis around the joints. Altogether, these effects improve clinical symptoms. In Crohn's disease, the chimeric anti-TNF- α antibody decreases C-reactive protein (an inflammatory marker). Additionally, the biopsy of intestinal mucosa from patients show diminished number of cells that produce TNF- α and interferon- α . Moreover, the chimeric anti-TNF- α antibody inhibited migration of inflammatory cells to the pathologic region of intestine, and attenuated inflammatory marker in this area. In several clinical trials, infliximab or infliximab plus methotrexate have been found to be efficacious and well tolerated in the treatment of rheumatoids arthritis and Crohn's disease.

Key words : Tumor Necrosis Factor- α , infliximab, rheumatoid arthritis, Crohn's disease

Infliximab: anti-TNF- α antibody

สุวรา วัฒนพิทยกุล¹, สุพัตรา ศรีไชยรัตน์², กิตติ โตเต็มโชคชัยการ³

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

²ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะสัตวแพทยศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³หน่วยโรคภูมิแพ้ภูมิโนวิทยาและข้อ, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์, โรงพยาบาลรามธิบดี, มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) เป็นโปรตีนที่จัดอยู่ในกลุ่ม inflammatory cytokines และมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการอักเสบ และการตายของเซลล์แบบ apoptosis พบว่า TNF- α มีความสำคัญอย่างยิ่งในกลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรค Crohn's disease ดังนั้นจึงมีการมีการใช้สารต้าน TNF- α เพื่อบรรเทาอาการและชะลอการกำเริบของโรค บทความนี้จะกล่าวถึงคุณสมบัติของ anti-TNF- α antibody (infliximab) ซึ่งยาชีวภาพที่ประกอบขึ้นจากส่วน antibody ของหนูและมนุษย์ (chimeric mouse/human monoclonal antibody) การยับยั้งการทำงานของ TNF- α มีประโยชน์ ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือ 1) ลดการสร้าง local และ systemic proinflammatory cytokines; 2) ลดการเคลื่อนที่ของ lymphocytes ไปสู่ข้อต่อ และ ลดปฏิกริยาระหว่าง macrophage และ T-cell และ 3) ลดการสร้างหลอดเลือดใหม่บริเวณข้อต่อ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น สำหรับการให้ chimeric anti-TNF- α antibody ในผู้ป่วย Crohn's disease พบว่าระดับ TNF- α ลดลง และมีระดับ C-reactive protein (CRP) ในซีรัม ลดลง ซึ่ง CRP เป็นตัวบ่งชี้การเกิดการอักเสบ (inflammatory marker) การตรวจเซลล์ที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อ intestinal mucosa ของผู้ป่วยที่ได้รับยา พบว่ามีการลดลงของจำนวนเซลล์ที่สร้าง TNF- α และ interferon- γ นอกจากนี้ ยังมีผลลดการเคลื่อนที่ของเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบเข้าสู่ส่วนของลำไส้ที่มีพยาธิสภาพ รวมทั้งยังลด inflammatory marker ที่บริเวณนี้ด้วย ผลจากการศึกษาทางคลินิกหลายแห่งแสดงว่า การรักษาด้วย infliximab เพียงอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับยา methotrexate มีประสิทธิภาพดีต่อการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรค Crohn's disease ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อยาได้ดี

คำสำคัญ : Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α , infliximab, rheumatoid arthritis, Crohn's disease

บทนำ

การค้นพบ TNF ครั้งแรกเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1860s จากการสังเกตในผู้ป่วยโรคมะเร็งซึ่งพบว่า บางครั้งก้อนมะเร็งจะมีขนาดเล็กลงเองหลังจากเกิดการติดเชื้อแบคทีเรีย การศึกษาต่อมาในช่วงปี ค.ศ. 1960s แสดงให้เห็นว่าร่างกายสร้าง mediator ที่ตอบสนองต่อผลิตภัณฑ์ของแบคทีเรียและพบอยู่ในกระแสเลือด mediator นี้เองที่ทำให้เกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวข้างต้น และเป็นสารที่มีฤทธิ์แรงในการต้านมะเร็ง สารชนิดนี้จึงถูกเรียกว่า TNF และพบว่าเป็นโมเลกุลต้นแบบในตระกูลของสารที่ทำหน้าที่ตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันและการอักเสบ^{1,2}

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) เป็นโปรตีนที่จัดอยู่กลุ่มของ inflammatory cytokines สร้างจาก myeloid lineages, macrophages และ monocytes แต่ในภาวะที่มีการติดเชื้อ หรือ autoimmunity เซลล์หลายชนิดสามารถสร้าง TNF- α ได้ เช่น T-cells, neutrophils, และเซลล์ชนิดอื่นที่ไม่ใช่เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน TNF- α สังเคราะห์จากโปรตีนตั้งต้น ขนาด 26 kDa ที่มีส่วนของ carboxy terminus ยื่นออกไปนอกเซลล์ (type 2 protein) TNF หลั่งออกจากเซลล์ได้โดยอาศัยเอนไซม์ TNF- α converting enzyme (TACE) ที่อยู่บริเวณผิวเซลล์ TNF- α ออกฤทธิ์ในลักษณะของ trimer จับกับ 55 kDa cell membrane receptor ที่เรียกว่า TNFR-1 หรือ ส่วนของ 75 kDa cell membrane receptor ที่เรียกว่า TNFR-2 ซึ่ง receptor ทั้งสองชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่มของ TNF receptor superfamily³ การจับกับ receptor ทำให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ และเซลล์จะมีการตอบสนองต่อไป เช่น ในกระบวนการอักเสบ TNF- α จะกระตุ้นให้ endothelial cells สร้างสารที่เป็น adhesion molecules และ chemokines เพื่อดึงดูดให้เซลล์ภูมิคุ้มกันมีการเคลื่อนย้ายมายังบริเวณที่มีการอักเสบเกิดขึ้น นอกจากนี้ TNF- α ยังอาจกระตุ้น T-helper 1 (Th1) ทำให้ T-cell ถูกกระตุ้นและมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น ลักษณะเช่นนี้อาจเรียกว่าภาวะ

proinflammation นอกจากนี้ TNF- α ยังเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ในระหว่างที่มีการอักเสบอีกด้วย^{4,5}

TNF- α ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ลักษณะสำคัญของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) คือ เกิดการอักเสบของเยื่อหุ้มข้อ (synovitis), มีการปล่อยสารคัดหลั่งเข้าสู่ช่องว่างในข้อ และมีการสึกกร่อนของกระดูกอ่อนและกระดูกบริเวณข้อต่อ เซลล์เยื่อหุ้มข้อมีการแบ่งตัวทำให้เยื่อหุ้มข้อหนาตัวผิดปกติ และมีหลอดเลือดขนาดเล็กมาหล่อเลี้ยงมากขึ้น พร้อมกับการแทรกเข้ามาชุมนุมกันของเซลล์หลายชนิดที่มากับเลือด ซึ่งเซลล์ทำให้เกิดการหนาตัวของเยื่อหุ้มข้อ คือ T-lymphocytes, macrophages, plasma cells, dendritic cells, fibroblasts และ synoviocytes ดังนั้นการเคลื่อนย้ายของเซลล์เหล่านี้จากพลาสมาไปสู่ไขข้อ และการเกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่จึงเป็นปัจจัยที่สำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรค^{6,7}

การสึกกร่อนของกระดูกที่บริเวณเนื้อเยื่อไขข้อที่อยู่ใกล้กับบริเวณของกระดูกอ่อนและกระดูกข้อต่อ (หรือเรียกบริเวณนี้ว่า pannus) มีสาเหตุมาจากการอักเสบ, การตอบสนองและเพิ่มจำนวนของเซลล์ภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะนำไปสู่การหลั่งสาร metalloproteinases และสารตัวกลาง (mediators) อื่นๆ ที่ทำหน้าที่ทำลายกระดูกอ่อนและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน การสึกกร่อนของกระดูกมักจะเกิดขึ้นในช่วงแรกๆ ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือ พบในผู้ป่วยร้อยละ 60-98 ภายในช่วงสองปีแรกของการเกิดโรค^{7,8}

มีการสร้างสารจำพวก cytokines ออกมามากมายในน้ำไขข้อของผู้ป่วยรูมาตอยด์ ตัวที่พบบ่อยคือ tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1, IL-6, granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) และ chemokines เช่น IL-8 ในขณะที่เดียวกันมีการสร้าง anti-inflammatory cytokines เพื่อเป็นการปรับสมดุล เช่น IL-10 และ transforming growth factor-beta (TGF- β)

หรือสร้าง cytokine inhibitors เช่น IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) และ soluble TNF receptor⁹ แต่อย่างไรก็ตาม การสร้าง anti-inflammatory cytokines หรือ cytokine inhibitors ก็ไม่สามารถลบล้างฤทธิ์ของ TNF- α และ IL-1 ที่สร้างขึ้นมากกว่าปกติได้ ซึ่ง TNF- α และ IL-1 ที่พบบริเวณรอยต่อของ pannus และ กระดูกอ่อน จะทำหน้าที่

- ควบคุมการหลั่งของ inflammatory cytokines อีกหลายชนิด

- ทำให้มีการแสดงออกของยีนในกลุ่ม adhesion molecules ที่ endothelial cells เหนี่ยวนำให้เซลล์การอักเสบและเซลล์ภูมิคุ้มกันเคลื่อนที่เข้าสู่บริเวณข้อต่อมากขึ้น

- กระตุ้นให้มีการสร้างและหลั่งสาร inflammatory mediators เช่น metalloproteinases, prostaglandins และ nitric oxide ซึ่งจะนำไปสู่การทำลาย cartilage matrix และยับยั้งการสร้าง collagens และ proteoglycans ทำให้ยับยั้งการซ่อมแซม matrix ที่ถูกทำลาย

การทดลองใน rheumatoid joint cell cultures พบว่า TNF- α เป็นตัวสำคัญที่ควบคุมการสร้าง IL-1 นอกจากนี้ ถ้าการสร้าง proinflammatory cytokines อื่นๆ ก็จะถูกยับยั้งไปด้วยถ้าทำให้ TNF- α หดฤทธิ์

ถึงแม้ว่า cytokines หลายชนิดจะมีความสำคัญในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่มีหลักฐานมากมายที่แสดงให้เห็นว่า TNF- α มีความสำคัญอย่างยิ่งในกลไกการเกิดพยาธิสภาพของข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากหลักฐานที่พบการสร้าง TNF- α ในปริมาณมากที่ข้อต่อของผู้ป่วย และปริมาณ TNF- α ก็สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค การทดลองใน synovial cell culture, การทดลองในสัตว์ทดลอง และการใช้ anti-TNF- α antibody สามารถสรุปได้ว่า การลบล้างฤทธิ์ของ TNF- α มี

ประโยชน์อย่างยิ่งในการบรรเทาอาการของโรค

TNF- α ใน Crohn's disease¹⁰⁻¹²

Crohn's disease เป็นโรคเกี่ยวกับการอักเสบเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ ที่บริเวณใดบริเวณหนึ่งของทางเดินอาหารทั้งแบบ segmental หรือ transmural inflammation ก็ได้ ซึ่งอาจทำให้เกิด granulomatous lesions ของ intestinal mucosa ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ มีการพบลักษณะ patchy, deep ulcers และ fistulas ที่รอยโรค การอักเสบเรื้อรังที่เกิดขึ้น ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจาก inflammatory cytokines โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TNF- α พบว่าบริเวณ intestinal mucosa ของผู้ป่วยมีการสร้าง TNF- α มากขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากความไม่สมดุลของการทำงานของ T helper (Th) สองจำพวก คือ Th1 กับ Th2 เซลล์ในกลุ่ม Th1 จะหลั่งสารในกลุ่ม proinflammatory cytokines (เช่น TNF- α IL-2 และ interferon- α เป็นต้น) ส่วนเซลล์ในกลุ่ม Th2 จะหลั่งสารในกลุ่ม anti-inflammatory cytokines (เช่น TGFG α , IL-4 และ IL-10 เป็นต้น) การยับยั้ง TNF- α มีประโยชน์มากในผู้ป่วย Crohn's disease ดังจะได้กล่าวต่อไป

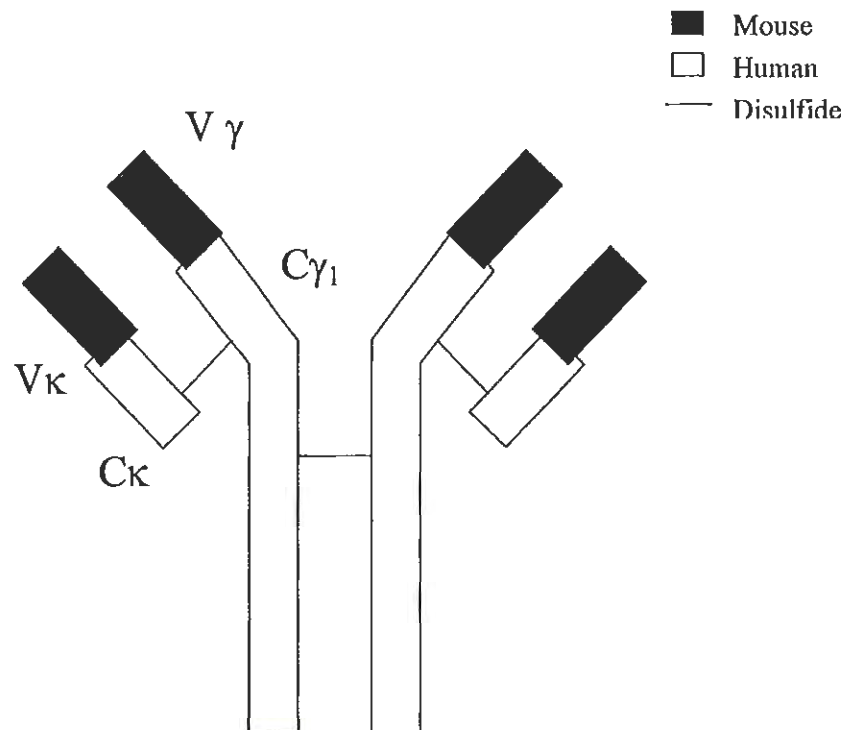
จนถึงปัจจุบัน พบว่ามีสารต้าน TNF- α ที่ใช้กันทางคลินิก 3 ชนิด ได้แก่ 1) anti-TNF- α antibody (infliximab), 2) soluble TNF- α receptor ซึ่งเป็น fusion protein ที่ประกอบด้วย p75 TNF receptor กับ Fc fragments ของ human IgG₁ (etanercept) และ 3) humanized anti-TNF- α monoclonal antibody (adalimumab)¹³ แต่ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะ infliximab ซึ่งเป็น anti-TNF- α antibody ที่นำมาใช้รักษาโรคที่มีพยาธิสภาพผิดปกติจากการสร้างสาร proinflammatory cytokine ที่สำคัญ เช่น TNF- α ได้แก่ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรค Crohn's disease

Infliximab (Chimeric anti-TNF- α antibody)

Infliximab เป็นสารชีวภาพที่เกิดจากบางส่วนของ antibody ที่ได้จากมนุษย์และหนูถีบจักร

(chimeric mouse/human monoclonal antibody)

มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1 สมัยก่อนเรียกยาตัวนี้ว่า cA2 จัดอยู่ในกลุ่ม selective immunosuppressive agents



รูปที่ 1 แผนภาพแสดงโครงสร้างของ chimeric anti-TNF- α antibody. โครงสร้างประกอบด้วยการเชื่อมต่อกันระหว่างบริเวณ variable (V) K light chain และ บริเวณ γ 1 heavy chain ของ murine anti-human TNF- α monoclonal antibody กับบริเวณ constant (C) ของ human K light chain และบริเวณ γ 1 heavy chain ซึ่งเป็นการเชื่อมต่อกันโดยอาศัย disulfide bonds. ในโครงสร้างของ antibody จะมีส่วนของโปรตีนมนุษย์ร้อยละ 75 และโปรตีนของ murine ร้อยละ 25⁸

คุณสมบัติทางด้านเภสัชพลศาสตร์^{3,14}

1. กลไกการออกฤทธิ์

ยา infliximab มีกลไกหลักในการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งการทำงานของ TNF- α โดยการจับกับ TNF- α receptor ทั้งที่อยู่ในรูป soluble หรือในรูป transmembrane ที่ความเข้มข้นในระดับ picomolar เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง แต่ยา infliximab จะ

ไม่จับกับ lymphotoxin (TNF- α การจับกับ soluble TNF- α receptor ทำให้ TNF- α สิ้นฤทธิ์ ส่วนการจับกับ membrane-bound TNF- α จะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ โดยผ่านกลไกของ complement และ/หรือ antibody-dependent cell-mediated mechanisms การทดลองใน transgenic mice ที่มีการแสดงออกของ human

TNF- α อยู่ตลอดเวลา พบว่ายาสามารถยับยั้ง soluble TNF- α ทำให้ TNF- α สิ้นฤทธิ์ ส่วนสามารถทำให้ข้อที่อักเสบเกิดการซ่อมแซมตัวเองได้เมื่อให้ยาหลังเกิดอาการข้ออักเสบแล้ว การทดลองในสัตว์ทดลองยังแสดงให้เห็นอีกว่ายา infliximab จับกับ human TNF- α อย่างเสถียร ซึ่งสอดคล้องกับประสิทธิภาพในการทำให้ TNF- α หมดฤทธิ์ สำหรับผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ การยับยั้งการทำงานของ TNF- α ทำให้เกิดผลที่ดีและตรวจพบได้ทางคลินิก คือ

- ลดการสร้าง local และ systemic proinflammatory cytokines
- ลดการเคลื่อนที่ของ lymphocytes ไปสู่ข้อต่อ และ ลดปฏิกิริยาระหว่าง macrophage และ T-cell
- ลดการสร้างหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณข้อต่อ

1.1 ผลต่อ proinflammatory cytokines

หลังการให้ยา infliximab แบบปล่อยให้ตัวยายเข้าทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (intravenous infusion) พบว่าระดับของสารสื่อการอักเสบในพลาสมา และการสร้าง cytokines บางชนิดในข้อมีปริมาณลดลงในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ตารางที่ 1) เช่น ระดับ IL-6 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายใน 1 วันหลังการให้ยา infliximab ขนาด 1 หรือ 10 มก./กก. เพียงครั้งเดียว ($p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก) และผลที่เกิดขึ้นยังคงอยู่จนถึง 3 หรือ 4 สัปดาห์ขึ้นอยู่กับขนาดยา ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ IL-6 สูงก่อนการรักษา มีผู้ป่วยร้อยละ 70 ที่มีระดับ IL-6 กลับมาอยู่ในระดับปกติเมื่อได้รับยาในขนาด 10 มก./กก. หลังจากให้ยาซ้ำในขนาด 3 หรือ 10 มก./กก. การลดลงของ IL-6 ยังคงเกิดขึ้นอีกแม้ว่าผลที่เกิดขึ้นจะชัดเจนภายหลัง (ในวันที่ 7) นอกจากนี้ ระดับ IL-1 β

การเกิดข้ออักเสบ (polyarthritis) ได้ และกึ่งลดลงภายใน 1 วัน หลังการให้ยาในขนาด 10 มก./กก. ($p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก)

การแสดงออกของ chemokines อื่นๆในข้อต่อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-8 และ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายใน 2 สัปดาห์หลังให้ยา ในขนาด 10 มก./กก. แต่ยังมีผลน้อยต่อ chemokines อื่นๆ (ตารางที่ 1)

1.2 ผลต่อการเคลื่อนย้ายของ lymphocytes

ยา infliximab ลดการเคลื่อนย้าย (migration) ของ lymphocytes ในข้อต่อของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยพบว่าการให้ยาในขนาด 10 มก./กก. จะลดการเคลื่อนที่ของ lymphocytes เข้าสู่บริเวณข้อต่ออย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย 10 ราย ($p < 0.05$ เมื่อเทียบกับ baseline) และเมื่อให้ยา infliximab ในขนาด 1 หรือ 10 มก./กก. ทำให้เพิ่มระดับ peripheral lymphocytes ภายใน 1 วันหลังให้ยา และผลยังคงอยู่ถึง 1 เดือน (ตารางที่ 1) ซึ่งชนิดของ lymphocytes ที่เพิ่มปริมาณมากที่สุดคือ CD4+ และ CD8+ T lymphocytes

ผลที่เกิดขึ้นนี้เป็นผลแบบทุติยภูมิ จากฤทธิ์ลดการแสดงออกของ endothelial adhesion molecules ที่บริเวณ synovial tissue และในกระแสเลือด (ขนาดยาที่ให้คือ 1 ถึง 20 มก./กก.) ตามตารางที่ 1 ซึ่งผลในการลดการเคลื่อนย้ายของ lymphocytes ไปสู่ข้อต่อที่อักเสบ อาจอธิบายระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาทางคลินิก ซึ่งพบว่า ค่ามัธยฐาน (median) ของการตอบสนอง Paulus ร้อยละ 20 หลังให้ยา 3 มก./กก. ครั้งเดียว ยาวนานถึง 6 สัปดาห์

1.3 ผลต่อการสร้างหลอดเลือดใหม่ (Neovascularization)

สาร vascular endothelial growth factor (VEGF) เป็นสารที่มีประสิทธิภาพสูงในการกระตุ้น

การสร้างหลอดเลือด โดยมีความจำเพาะต่อ endothelial cells ใน synovium ของผู้ป่วยจะมีการผลิตสาร VEGF ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการส่งเสริมการสร้างหลอดเลือดใหม่ใน pannus ระดับสาร VEGF ในซีรัมของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สูงกว่าคนปกติ 3 เท่า แต่ระดับ VEGF ในผู้ป่วยจะลดลงร้อยละ 42 หลังการให้ยา infliximab ในขนาด 10 มก./กก. ซึ่งการลดลงของสาร VEGF สอดคล้องกับผลที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย และเมื่อให้ infliximab ร่วมกับยา methotrexate ระดับสาร VEGF จะลดลงร้อยละ 41 และคงอยู่นาน 12 สัปดาห์

นอกจากสาร VEGF แล้วสาร E-selectin และสาร VCAM-1 ก็ยังเป็นปัจจัยที่สำคัญในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ตารางที่ 1) อาจเป็นไปได้ว่าการลดลงของ endothelial adhesion molecules อาจลดการนำเลือดไปเลี้ยงบริเวณข้อต่อ แต่อย่างไรก็ตาม ยังขาดหลักฐานสนับสนุนข้อสรุปนี้

1.4 ผลอย่างอื่น

นอกจากผลของยาต่อจำนวนเซลล์ lymphocytes ดังที่ได้กล่าวแล้วในข้างต้น ยังพบว่ายาสามารถลดจำนวน peripheral blood monocytes และ neutrophils ได้แบบชั่วคราว ผลที่เกิดขึ้นนี้อาจเกิดขึ้นจากการกระตุ้น complement หรือ antibody-dependent cytotoxicity ใน lymphocytes ที่มีการแสดงออกของ TNF- α ที่ผิวเซลล์ ซึ่งการลดลงของ peripheral blood monocytes อาจทำให้ปริมาณของ monocytes ปรับตัวกลับสู่ในสภาพปกติในผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีปริมาณ monocytes และ neutrophils สูงขึ้น

ในผู้ที่ได้รับยาในขนาด 1 มก./กก. หรือ 10 มก./กก. จะมีปริมาณ monocytes ลดลงร้อยละ 20 และร้อยละ 29 ตามลำดับ ($p < 0.05$ เมื่อเทียบกับยาหลอก) และปริมาณ monocytes จะกลับสู่ระดับปกติภายใน 28 วัน ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของ monocytes หรือ granulocyte function อาจเป็นไปได้ที่เกิด monocytopenia นี่เป็นกลไกที่ทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม

ในผู้ป่วย Crohn's disease ระดับ monocytes ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาหรือไม่ตอบสนองต่อยา ระดับ neutrophils ลดลงในผู้ที่ได้รับยา 1 มก./กก. หรือ 10 มก./กก. โดยจะสังเกตได้ภายหลังให้ยา 1 วัน และ คงอยู่เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ($p < 0.05$ เมื่อเทียบกับยาหลอก)

ในผู้ป่วยโรค Crohn's disease เมื่อตรวจสอบ colonic biopsies เปรียบเทียบขณะก่อนให้ยา infliximab และที่เวลา 4 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่ามี TNF- α ลดลง และมีระดับ C-reactive protein (CRP) ในซีรัมลดลง ซึ่ง CRP เป็นตัวบ่งชี้การเกิดการอักเสบ (inflammatory marker) ยาแทบจะไม่มีผลกระทบต่อระดับ total peripheral white blood cell counts แต่มีการเปลี่ยนแปลงระดับ lymphocytes, monocytes และ neutrophils ในลักษณะที่ปรับเข้าสู่ค่าปกติ นอกจากนี้ ยังไม่พบความแตกต่างระหว่าง peripheral blood mononuclear cells (PBMC) จากผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab กับคนปกติ ในแง่การตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่กระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัว และการสร้าง cytokines การศึกษาที่บริเวณ lamina propria mononuclear cells ที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อบริเวณ intestinal mucosa ของผู้ป่วยที่ได้รับยา พบว่าการลดลงของจำนวนเซลล์ที่สร้างสาร TNF- α และสาร interferon- α นอกจากนี้ยังพบหลักฐานว่าการรักษาด้วยยา infliximab ลดการเคลื่อนเข้ามาของเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบเข้าสู่ส่วนของลำไส้ที่มีพยาธิสภาพ รวมทั้งยังลด inflammation marker ที่บริเวณนี้ด้วย¹⁵⁻¹⁸

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์^{8, 14}

ยา infliximab มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ dose-dependent โดยมีค่า Cmax และ AUC สัมพันธ์แบบเส้นตรงกับการให้ยาในช่วง 1 ถึง 20 มก./กก. ระดับยาในเลือดคงที่ (7.9 ถึง 9.9 มก./กก.) หลังให้ยาขนาด 10 มก./กก. 3 ครั้ง โดยการให้แต่ละครั้งห่างกัน 8 สัปดาห์ แสดงว่าระดับยาในเลือดไม่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อ

บริหารยาแบบให้ซ้ำ (repeat dosing) และไม่พบการสะสมยาในกระแสเลือดเมื่อให้ยา 3 หรือ 10 มก./กก. ในช่วงห่างกัน 4 หรือ 8 สัปดาห์

เมื่อให้ยากับผู้ป่วยในขนาดที่แนะนำให้ใช้ คือ 3 มก./กก. ณ สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6 หลังจากนั้นให้ทุก ๆ 8 สัปดาห์ พบระดับยาในเลือดเท่ากับ 1.5 มก./ลิตร ณ สัปดาห์ที่ 30 (คือ 8 สัปดาห์หลังให้ยาครั้งสุดท้าย) ซึ่งถ้าระดับยาลดลงต่ำกว่า 1 มก./ลิตร จะพบว่าผลการรักษาทางคลินิกก็ลดลงด้วย ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการถึงผลกระทบของยา methotrexate ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา infliximab อย่างไรก็ตาม พบว่าเมื่อให้ยา methotrexate ร่วมด้วย ระดับ Cmax ของยา infliximab ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ระดับยาในซีรัมลดลงช้ากว่าเมื่อไม่ได้ให้ร่วมกับยา methotrexate คือ ในสัปดาห์ที่แปด หลังให้ยา 5 x 3 มก./กก. เป็นครั้งสุดท้าย พบว่าระดับยาในซีรัมมีค่าประมาณ 2 มก./กก. ในผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate ร่วมด้วย และมีค่าน้อยกว่า 0.1 มก./กก. ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา methotrexate ร่วมด้วย

ค่าปริมาตรกระจายตัว (Vd) ที่ steady state ไม่เปลี่ยนแปลงไปตามขนาดยา แสดงว่ามีกากระจายตัวอยู่ภายในหลอดเลือด ค่า median Vd อยู่ในช่วง 3 ถึง 5 ลิตร อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบอัตราการกระจายตัวของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณข้อต่อ การเปลี่ยนแปลงของยาภายในร่างกายไม่ขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงของ cytochrome P450 ดังนั้นจึงไม่มีความแปรปรวนจากความแตกต่างทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นจาก polymorphisms ของ cytochrome P450 isoenzymes

ค่า clearance อยู่ที่ระดับ 0.01 ลิตร/ชม. และมีค่าครึ่งชีวิตโดยประมาณ คือ 8 ถึง 9.5 วัน เมื่อให้ยาในขนาด 3 มก./กก. และค่าครึ่งชีวิตอาจยาวนานกว่านี้เมื่อให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น (ขนาดยา 5 ถึง 20 มก./กก. ให้ค่าครึ่งชีวิต 8.9 ถึง 12.3 วัน) แต่ยังไม่ทราบการเปลี่ยนแปลงค่า clearance และ Vd ในสถานะที่พยาธิสภาพที่ตับและไต

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

จากการประเมินประสิทธิผลของยา infliximab ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่กำลังมีอาการอักเสบของข้อรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ตามสถานพยาบาลหลายแห่ง โดยที่คัดเลือกผู้ป่วยจากการวินิจฉัยโรคตามเกณฑ์ที่กำหนดโดย ACR (American College of Rheumatology) และผู้ป่วยเหล่านั้นไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม DMARDs ตั้งแต่หนึ่งตัวขึ้นไป

ขนาดยา infliximab ที่ใช้รักษาอยู่ในช่วง 1 ถึง 10 มก./กก. เมื่อให้ยา infliximab เดี่ยว ๆ หรือให้ร่วมกับยา methotrexate²³⁻²⁷ อย่างไรก็ตาม ในช่วงระยะแรกๆ ของการศึกษา มีการทดลองให้ยาในขนาดยาที่สูงกว่านี้²⁸⁻²⁹ ถ้าการศึกษาเป็นการให้ยาระยะยาว จะให้ยายาวนานตั้งแต่ 4 หรือ 8 สัปดาห์ ทุกการศึกษารักษา infliximab ด้วยการปล่อยยาเข้าทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (intravenous infusion)

ในการศึกษาที่ตรวจสอบการใช้ยา infliximab กับผู้ป่วยที่ได้รับประทานยา methotrexate ที่ขนาดยา 7.5-15 มก./สัปดาห์อยู่ก่อนแล้ว นานตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไปจนถึง 6 เดือน โดยที่ยังคงยินยอมให้ผู้ป่วยรับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs ในขนาดยาคงที่หรือกำลังรับประทานยาในกลุ่มสเตียรอยด์ที่ขนาดยาเมื่อเทียบเท่ากับยาเพรดนิโซโลนแล้วไม่เกิน 10 มก./วัน

การประเมินผลการรักษาในการศึกษาเหล่านี้ใช้แบบของ ACR และ Paulus ในการประเมินประสิทธิผลของยาในขั้นต้น โดยประเมินจาก จำนวนข้อที่มีการบวมและตึง ช่วงเวลาการเกิดข้อตึงในตอนเช้า ผลการประเมินความรุนแรงของโรคจากแพทย์และผู้ป่วย ดัชนีวัดการทำงานและระยะที่มีปฏิกิริยาตอบสนองอย่างเฉียบพลัน อัตราเร็วการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (ESR) และ C-reactive protein (CRP)

การให้ยา infliximab เมื่อไม่ได้ยากลุ่ม DMARDs ร่วมด้วย

จากการประเมินผลการใช้ยา infliximab ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จำนวน 20 คนในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และระยะที่ 2 นาน 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยต่างยังคงมีอาการปวดข้อต่างๆ ที่รักษาด้วย DMARDs ให้หยุดยาพวก DMARDs นานตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไปก่อนที่จะนำเข้ามาศึกษา ให้ยา infliximab เข้าทางเส้นเลือดดำในขนาด 10 มก./กก. 2 ครั้ง โดยที่ให้ยาครั้งแรกในวันแรก และให้ครั้งที่ 2 อีก 2 สัปดาห์หลังจากนั้น หรือให้ในขนาด 5 มก./กก. 4 ครั้ง โดยที่ให้ครั้งแรกในวันเริ่มต้น แล้วให้ยาที่เหลือทุก 4 วันหลังจากนั้น ค่ามัธยฐานของจำนวนการบวมของข้อลดลงจาก 18 ในตอนเริ่มแรกเป็น 6 หลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 6 (ค่า $p < 0.001$) ระดับ CRP ในซีรัมลดลงอย่างมากเช่นกัน (จาก 39.5 ไปเป็น 8 มก./ลิตร) ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างรวดเร็ว จำนวนการบวมของข้อและระดับ CRP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากรักษาได้ 1 สัปดาห์ ในการศึกษาที่รายงานนี้ ในช่วงเวลาที่ติดตามผลการรักษา มีผู้ป่วยบางรายที่กลับมาเป็นซ้ำได้อีก ดังนั้น มีผู้ป่วย 7 รายที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยา infliximab ถึง 4 รอบ ในแต่ละรอบให้ยา 10 มก./กก. โดยปกติการให้ยาแต่ละรอบมักจะทำขึ้นภายใน 5 สัปดาห์ เมื่อปรากฏว่ามีการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยทั้ง 7 รายตอบสนองต่อการรักษาซ้ำโดยที่มากกว่าร้อยละ 80 มีอาการดีขึ้น³⁰

จากการศึกษาที่ทำขึ้นในศูนย์พยาบาล 4 แห่ง²⁷ ออกแบบการทดลองเป็นแบบ randomized placebo-controlled double blind (มีการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยที่ทั้งแพทย์และผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าได้รับยาจริงหรือยาหลอก) มีผู้ป่วยจำนวน 73 รายที่กำลังมีอาการปวดข้อได้สมัครเข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์ของการประเมินประสิทธิผลเบื้องต้นแบบ Paulus ที่กำหนดให้อัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 20 ยา infliximab ในขนาด 1 และ 10 มก./กก. ให้ประสิทธิผลการรักษาที่ดีกว่ายา

หลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 จนกระทั่งถึงสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งทำการประเมินผลครั้งสุดท้าย ($p < 0.008$) และอัตราการตอบสนองของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับขนาด 10 มก./กก. สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาด 1 มก./กก.

การให้ยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate

การศึกษาแบบให้ยาในขนาดเดียว

ศึกษาในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม DMARDs มาและยังคงมีอาการของโรคอยู่ทั้งๆ ที่รักษาด้วยยา methotrexate (ที่ขนาด 10 มก./สัปดาห์) เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา infliximab ที่ให้ในขนาดเดียวที่ 5 หรือ 10 หรือ 20 มก./กก. กับยาหลอกในการศึกษาแบบ double blind โดยติดตามผลนาน 12 สัปดาห์ จากการประเมินผลทุกครั้งที่มีผู้ป่วยเข้ามาพบแพทย์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 71-86 ที่ได้รับยา methotrexate ร่วมกับยา infliximab ที่ขนาด 5 ถึง 20 มก./กก. มีการตอบสนองต่อการรักษา (ได้ค่า ACR ร้อยละ 20) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร่วมกับยา methotrexate ที่ตอบสนองเพียงร้อยละ 14 ในแต่ละกลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยเท่ากับ 7 ส่วนการตอบสนอง (ACR ร้อยละ 50) อยู่ในช่วงร้อยละ 43 ถึง 71 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 14 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยทั่วไปจะสังเกตเห็น การตอบสนองทางคลินิกภายในเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์หลังจากเริ่มให้ยา²⁸

การศึกษาแบบให้ยาหลายครั้ง

จากการศึกษาแบบ multicentre randomized double blind ทำการประเมินผลการให้ยา infliximab หลายครั้งในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา methotrexate อยู่แล้ว ที่ขนาด 7.5 มก./สัปดาห์ นาน 26 สัปดาห์³¹ และ 15 มก./สัปดาห์ นาน 30 สัปดาห์²⁸ ผลจากการศึกษาทั้งสองครั้งนี้เรียกว่า ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomittant Therapy) ทำประเมินประสิทธิผลของยา infliximab ในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ดื้อต่อการรักษา (refractory rheumatoid

arthritis) การศึกษาครั้งนี้ประเมินผลการรักษาโดยใช้เกณฑ์ของ ACR โดยทำการประเมินจาก จำนวนข้อตึงและบวม คะแนนจากการตอบแบบสอบถาม ประเมินสุขภาพ (HAQ) คะแนนจากการประเมินโดยแพทย์และผู้ป่วยโดยรวม คะแนนความเจ็บปวด อาการข้อตึงในตอนเช้าๆ ระดับของค่า CRP และระดับของค่า RF (rheumatoid factor) และค่า ESR สรุปผลโดยรวมการศึกษาทางคลินิกดังกล่าวไว้ในตารางที่ 2

ผลจากการศึกษาพบว่า การให้ยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate ให้ผลการรักษาดีกว่าให้ยาหลักร่วมกับยา methotrexate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลการตอบสนองต่อยา เกิดขึ้นได้เร็วกว่า (ภายใน 2 สัปดาห์) ในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดที่สูง

อัตราการตอบสนองต่อยา infliximab ที่ให้ร่วมกับยา methotrexate ดีกว่าที่ได้รับยา infliximab แต่เพียงอย่างเดียว มีความเป็นไปได้อย่างยิ่งว่ายา methotrexate อาจกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นได้จากยา infliximab^{33,34} การให้ยาสองตัวร่วมกันมีผลทำให้ชะลอการลดต่ำลงของระดับยา infliximab ในซีรัม และยังช่วยลดการสร้างแอนติบอดีที่ต้านยา infliximab เมื่อวิเคราะห์ผลการรักษาในกลุ่มย่อยของการศึกษา ATTRACT ให้ผลการรักษาที่มีคุณประโยชน์เมื่อให้ยา infliximab เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามเพศ อายุ น้ำหนัก สถานที่อยู่ ช่วงเวลาที่เป็นโรค ช่วงเวลาที่เป็นโรค กลุ่มทางกายวิภาค การทำงาน การผ่าตัดข้อมาก่อน ค่า RF จำนวนการบวมและตึงของข้อ คะแนน HAQ ค่า CRP ช่วงระยะเวลาที่รักษาด้วยยา methotrexate หรือการรักษาด้วยสเตียรอยด์ร่วมด้วย ค่า Odds ratio ในกลุ่มย่อยๆ เหล่านี้จะอยู่ในช่วง 1.6 ถึง 13.3 (ค่าที่มากกว่า 1 หมายถึงมีประโยชน์การรักษามากกว่ายาหลักร่วม)³⁵

การศึกษาแบบให้ยาระยะยาว

เมื่อยืดการรักษาออกไปนาน 28 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 19 รายโดยให้ยาที่ขนาด 10 มก./กก. ให้ยาสัปดาห์ที่ 12, 20 และ 28 ผู้ป่วยยังคงได้รับยา methotrexate ในขนาด 10 มก./สัปดาห์ การตอบสนองตามเกณฑ์ของ ACR ยังคงมีอยู่จนถึง 40 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 11 รายมี ACR20 (คิดเป็นร้อยละ 58) และมีการตอบสนอง ACR50 ในผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 37) ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเมื่อนับจากค่ามัธยฐานของจำนวนข้อที่มีการบวมและตึง รักษาในระดับของคะแนน HAQ และระดับ CRP ให้คงที่ตลอดเวลาที่ทำการศึกษา³⁸

เมื่อยืดเวลาการศึกษาออกไปในการทดลองของ ATTRACT ทำให้ได้หลักฐานเพิ่มเติมของการตอบสนองทางคลินิกของการรักษาด้วยยา infliximab หลังจากติดตามผลการรักษานาน 54 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab 3 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ร่วมกับยา methotrexate มีการตอบสนองต่อยาตามเกณฑ์ของ ACR20 ซึ่งมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลักร่วมกับยา methotrexate มีการตอบสนองต่อยาร้อยละ 17³⁶ การทดลองเบื้องต้นที่ศึกษาในผู้ป่วย 285 รายเป็นเวลานาน 1 ปี ผลการตรวจทางภาพรังสีพบว่า ข้อต่อไม่มีการทำลายเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยจำนวน 63 รายที่ได้รับยาหลักร่วมกับยา methotrexate พบว่ามีอยู่ ร้อยละ 7 ถึง 8 ที่พบว่าการทำลายของข้อต่อเพิ่มมากขึ้น³⁶

ผลการศึกษาของ Lipsky และคณะที่ทำขึ้นในปีต่อมา³⁷ ได้ทำการวิเคราะห์ผลการรักษาให้ยาแก่ผู้ป่วย 428 รายที่ยังคงแสดงอาการโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทั้งๆ ที่ได้รับยา methotrexate ขนาดยาที่ใช้ศึกษา 3 หรือ 10 มก./กก. ให้ทุก 4 หรือ 8 สัปดาห์ร่วมกับการรับประทานยา methotrexate ระยะเวลาที่ให้ยานาน 54 สัปดาห์ ประเมินผลโดย

ตารางที่ 1 ผลของยา infliximab ต่อ leukocytes และ TNF- α induced factors ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 5-68 คน ที่ได้รับขนาด 1,10 หรือ 20 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว^{8,19-22}

เนื้อเยื่อที่ศึกษา		ขนาดยา (มก./กก.)	ผลที่เกิดขึ้น (เทียบกับ baseline)				
			วันที่ 1	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4
ผลต่อ proinflammatory cytokines							
IL-1 β	ซีรัม	1 หรือ 10	↓/↓↓	↓			
IL-6	ซีรัม	1 หรือ 10	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓/↓↓
Chemokines							
Gro α	synovial tissue	10			↔		
IL-8	synovial tissue	10			↓↓		
MCP-1	synovial tissue	10			↓↓		
MIP-1 α และ β	synovial tissue	10			↔		
RANTES	synovial tissue	10			↔		
ผลต่อ lymphocyte migration							
Leukocytes							
Lymphocytes		1 หรือ 10	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
CD4+, CD8+, T cells	เลือด	1 หรือ 10	↑	↑			
CD3+, CD4+, CD8+, T cells	synovial tissue	10 หรือ 20					↓/↓↓
Monocytes	เลือด	1 หรือ 10	↓	↓	↔	↔	↔
Neutrophils	เลือด	1 หรือ 10	↓↓	↓/↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Endothelial Adhesion Molecules							
E-selectin	ซีรัม	1 หรือ 10	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
	synovial tissue	10 หรือ 20					↓↓
ICAM-1	ซีรัม	1 หรือ 10	↓/↓↓	↓↓	↓↓	↓/↓↓	↓/↓↓
	synovial tissue	10					↓
VCAM-1	ซีรัม	1 หรือ 10		↔	↔	↔	↔
	synovial tissue	10 หรือ 20					↓/↓↓
ผลอื่น ๆ							
MMP-1	ซีรัม	1 หรือ 10		↔	↓↓	↓/↓↓	↓/↓↓
MMP-3	ซีรัม	1 หรือ 10		↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
NOS-2 expression	PBMC	5,10 หรือ					↓↓
NOS activity	PBMC	20					↓↓
		5,10 หรือ					
		20					

หมายเหตุ: Gro α = growth-related gene product- α ; ICAM-1 = intracellular adhesion molecule-1; IL = interleukin; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; MIP-1 = macrophage inflammatory protein-1; MMP = matrix metalloproteinase; PBMC = peripheral blood mononuclear cells; NOS = nitric oxide synthase; RANTES = regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1;
 ↑↑ หรือ ↓↓ หมายถึงเพิ่มขึ้นหรือลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$); ↓/↓↓ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ขนาดสูงเท่านั้น; ↓ หรือ ↑ ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญ; ↔ ไม่เปลี่ยนแปลง

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการศึกษาทางคลินิกของประสิทธิผลของยา infliximab ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
ทั้งแบบที่รักษาด้วยยาเดี่ยวและร่วมกับยา methotrexate³¹⁻³²

การศึกษา (ระยะเวลา/ สัปดาห์)	ขนาดยา infliximab (จำนวนผู้ป่วย)	MTX	ตัวแปรที่ตรวจวัด					
			SJC		TJC		CRP	
			B	E	B	E	B	E
Maini et al ³¹ (26)	1 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (14)	+	16	4	17	4	3.2	3.8
	1 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (15)	-	20	8	33	8	5.3	3.5
	3 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (15)	+	16	3	21	1	4.2	1.9
	3 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (14)	-	17	11	31	10	1.8	2.0
	10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (14)	+	20	6	26	2	3.5	1.9
	10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (14)	-	19	4	23	12	4.5	1.5
	PLA (14)	+	17	17	28	26	5.1	6.5
Maini et al ³² (ATTRACT) (30)	3 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ (86)	+	19	9	32	12	3.1	0.8
	3 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ (86)	+	20	9	31	11	2.0	0.5
	10 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ (87)	+	20	7	30	12	2.5	0.6
	10 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ (81)	+	23	6	35	9	2.4	0.5
	PLA	+	19	13	24	16	3.0	2.3

หมายเหตุ: B = baseline; CRP = C-reactive protein; E = end point; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count;

MTX = methotrexate; PLA = placebo (ยาหลอก)

* ให้ยาที่จุดเริ่มต้น (baseline) และให้ยาหลังจากนั้นอีก 2, 6, 10 และ 14 สัปดาห์

ใช้เกณฑ์ของ ACR ตอบแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตและฉายรังสีดูการทำลายของข้อต่อ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate ทนต่อการรักษาตลอดจนมีคุณภาพชีวิตดีกว่ากลุ่มที่รับประทานยา methotrexate เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้หลักฐานทางภาพฉายรังสีแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้ยา methotrexate เท่านั้นมีการทำลายของข้อต่อเพิ่มมากขึ้น แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้ยาสองตัวร่วมกันซึ่งการชะลอการทำลายของข้อต่อนี้ยังพบได้ในกลุ่มที่ได้รับยาแม้ว่าจะไม่ให้เกิดการตอบสนองทางคลินิกที่ดี

รายงานการศึกษาทางคลินิกที่เพิ่งผ่านมาไม่นานจากกลุ่มที่เคยทำการศึกษา ATTRACT ได้ทำการวิเคราะห์ผลย่อยออกมาจากการศึกษาเดิมโดยที่วิเคราะห์การทำลายของข้อในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการขั้นต้นเหล่านั้นนาน 2 ปี ผู้ป่วย 428 รายที่ได้รับยา

infliximab ที่ขนาด 3 หรือ 10 มก./กก. เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา methotrexate เพียงอย่างเดียว การวิเคราะห์ผลแสดงให้เห็นว่า การให้ยาทั้งสองตัวร่วมกันมีผลยับยั้งการทำลายของข้อได้ในช่วงที่รักษานานถึง 2 ปี ได้ดีกว่าให้ยา methotrexate เพียงตัวเดียว³⁸

ศึกษาในผู้ป่วยโรค Crohn's disease

เนื่องจากโรค Crohn's disease เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของทางเดินอาหารเรื้อรังที่มีสาร TNF- α เป็น proinflammatory cytokine เช่นกัน จึงได้มีการทดลองนำยานี้ไปรักษาโรคนี้เป็นระดับปานกลางถึงรุนแรง เพื่อช่วยบรรเทาอาการและลดการใช้ยาสเตียรอยด์ ขนาดที่ใช้ในการศึกษามักจะเริ่มต้นที่ 5 มก./กก. โดยการให้ยาทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง³⁹ การศึกษาของ Present และคณะ⁴⁰ ที่ทำในผู้ป่วย 94 รายที่มีผลกระทบต่อ

เดินอาหารเนื่องจากเป็นโรค Crohn's disease ขนาดยาที่ใช้ศึกษา 5 มก./กก. (31 ราย) และ 10 มก./กก. (32 ราย) เปรียบเทียบกับยาหลอก (31 ราย) ให้ยาครั้งแรกแล้วให้ซ้ำที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 หลังจากนั้น พบว่ายา infliximab มีประสิทธิภาพการรักษาแผลทะลุ (fistulas) ในทางเดินอาหารผู้ป่วยโรค Crohn's disease เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่แผลในทางเดินอาหารของผู้ป่วยแผลปิดร้อยละ 13 พบว่าบาดแผลปิดได้ร้อยละ 55 ในกลุ่มที่ได้รับยา 5 มก./กก. ($p < 0.001$) และร้อยละ 38 ในกลุ่มได้รับยา 10 มก./กก. ($p < 0.04$) จากการศึกษาที่เรียกว่า ACCENT I³⁹ ทำการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเมื่อใช้ยาเป็นเวลานานขึ้น การศึกษาทำในผู้ป่วยจำนวน 573 รายที่มีคะแนน CDAI (Crohn's disease activity index) ตั้งแต่ 220 ขึ้นไป โดยแบ่ง ผู้ป่วยเป็น ให้ยา infliximab ที่ขนาด 5 มก./กก. ครั้งแรกแล้วทำการสุ่มตัวอย่างออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยกลุ่มที่สอง ได้รับยา 5 มก./กก. และกลุ่มที่สามเป็นกลุ่มที่ได้รับยา 10 มก./กก. ผู้ป่วยได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2, 6 และทุก 8 สัปดาห์หลังจากนั้นจนถึงสัปดาห์ที่ 46 พบว่าผู้ป่วย 335 ราย (ร้อยละ 58) ตอบสนองต่อการได้รับยาเพียงครั้งเดียวภายใน 2 สัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 30 ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 23 ราย จาก 110 ราย (ร้อยละ 21) มีอาการทุเลาลง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาต่อทั้งสองกลุ่มที่พบว่าอาการดีขึ้นร้อยละ 39 ($p < 0.003$) และร้อยละ 45 ($p < 0.0002$) ในกลุ่มที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

การทนต่อยา (Tolerability)

ได้มีการรวบรวมข้อมูลเรื่องการทนต่อยาที่ได้จากหลายการศึกษา³⁵⁻⁴⁰ รวมทั้งการทดลองที่มีกลุ่มยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม มาทำการวิเคราะห์ในครั้งนี้ โดยมีผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 203 ราย ผู้ป่วยโรค Crohn's disease จำนวน 199 รายและผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบ (ulcerative colitis) จำนวน 51 ราย โดยที่มีผู้ป่วย 454 รายที่ได้รับยา infliximab แบบขนาด

เดียวหรือแบบหลายขนาดและผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจำนวน 109 ราย ขนาดยาที่ได้เป็น 1.5 ถึง 81 มก./กก. ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ 5.3-63 มก./กก. ในผู้ป่วยโรค Crohn's disease เพราะว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกถอนตัวจากการศึกษาหรือไม่สามารถติดตามผลได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab จึงทำให้ระยะเวลาที่ติดตามผลในกลุ่มนี้สั้น (12 สัปดาห์) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา (22 สัปดาห์)

ข้อมูลการทนต่อยายังมีอยู่ในรายงานของบริษัทผู้ผลิตที่รวบรวมจากผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ที่ได้รับยา infliximab 555 รายและยาหลอก 133 ราย และใช้เวลาศึกษานาน 26.9 และ 22.3 สัปดาห์

โดยรวมแล้ว พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาร้อยละ 76 มีประสบการณ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้น เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอกซึ่งมีอยู่ร้อยละ 57 อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เป็น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ มีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน และปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาแบบ infusion เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานน้อยกว่า (ร้อยละ 5-10 ที่ใช้ยา) ได้แก่ ปวดท้อง หลอดเสียงอักเสบ มีไข้ อาเจียน ไอ ขึ้นผื่น ปวด น้ำมูกไหล ไซนัสอักเสบ ติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ อ่อนเพลีย และคัน

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยา infliximab มีอยู่ร้อยละ 4.4 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอกที่มีอยู่ร้อยละ 1.8 โดยที่เกิดอาการปอดบวมร้อยละ 0.9 และ มีไข้ร้อยละ 0.9 หายใจลำบากร้อยละ 0.7 และขึ้นผื่นร้อยละ 0.4

ปฏิกิริยาไวต่อยา (Sensitization Reactions)

ปฏิกิริยาที่เกิดจากการให้ยาแบบ infusion พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาร้อยละ 5 จากการให้ยาทั้งหมด 1,207 ครั้ง ซึ่งมีปฏิกิริยาเป็นแบบไม่จำเพาะเจาะจง โดยมีอาการไข้⁴¹ และจากการศึกษาแบบเดียวกันอีกการศึกษาก็ได้ผลเช่นเดียวกัน คือ ประมาณร้อยละ 4 จากการให้ยา 3,284 ครั้ง⁴²

เมื่อคิดตามจำนวนผู้ป่วยที่ไชยา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab มีอุบัติการณ์ดังกล่าวขึ้นร้อยละ 17 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไชยาหลอก เกิดขึ้นร้อยละ 7 อาการที่เกิดขึ้นได้แก่ มีไข้ (ร้อยละ 1) อาการที่เกิดขึ้นกับระบบหัวใจและปอด (ได้แก่ เจ็บหน้าอก ความดันโลหิตต่ำ ความดันโลหิตสูง และ หายใจลำบาก) ร้อยละ 1 หรือเกิดขึ้นทั้งสองอย่างร้อยละ 0.1 ทั้งนี้มีผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 2 ที่จำเป็นต้องหยุดยา ผู้ป่วยโรค Crohn's disease บางกลุ่มที่มีการสร้างแอนติบอดีต่อยา infliximab โดยจะมีปฏิกิริยาไวต่อยาเกิดขึ้นได้บ่อยกว่ากลุ่มอื่น⁴²

การสร้างแอนติบอดีขึ้นมามีต้านยา infliximab

การได้รับ murine monoclonal antibodies ทำให้เกิดการตอบสนองด้วยการสร้าง human anti-mouse antibody ขึ้น ถึงแม้ว่า ศักยภาพที่เกิดการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันของร่างกายกับ chimaeric หรือ แอนติบอดีของมนุษย์นั้นลดลงไป การสร้างแอนติบอดีที่ต่อต้านโดยทั่วไปยังคงเกิดขึ้นอยู่⁴³ แต่ก็ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า การสร้างแอนติบอดีเหล่านี้ส่งผลอย่างไรในทางคลินิก การได้รับยา infliximab อยู่ก่อนแล้วมีผลต่อการตรวจหาระดับ ATI ด้วยเหตุนี้จึงวัดระดับ ATI เมื่อหยุดให้ยา ความถี่ของการสร้าง ATI ขึ้นนั้นขึ้นอยู่กับขนาดยา infliximab พบว่า 12 สัปดาห์หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายจากการให้ยาทั้งหมด 5 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีการสร้าง ATI ขึ้นร้อยละ 53, 21 และ 7 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab ที่ขนาด 1 มก./กก, 3 มก./กก. และ 10 มก./กก. ตามลำดับ มีการเสนอแนะว่า ขนาดยาที่สูงกว่าอาจเกี่ยวข้องกับ immunological tolerance การให้ยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate ช่วยลดการสร้าง ATI เนื่องจาก infliximab ในการศึกษาเดียวกันนี้ พบว่า อัตราการสร้าง ATI เป็นร้อยละ 15, 7 และ 0 เมื่อได้รับยาในขนาด 1, 3 และ 10 มก./กก.ร่วมกับ methotrexate ในการศึกษา ATTRACT ผู้ป่วย 27 ราย ที่หยุดรักษาด้วย infliximab แล้วตรวจสอบหา ATI พบว่ามีอยู่ 3

รายที่ให้ผลการตรวจเป็นบวก โดยที่ 2 รายมีค่าไคเดอร์ 1:10 และอีก 1 รายมีค่าไคเดอร์ 1:40³²

เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นและเกี่ยวข้องกับการกดภูมิต้านทาน

การติดเชื้อ

เมื่อนำเอาการศึกษาทั้งหมดมาวิเคราะห์ด้วยกันพบว่า มีอุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อร้อยละ 21ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 453 รายที่รักษาด้วยยา infliximab โดยที่มีอยู่ร้อยละ 3.4 ที่จัดว่าเป็นการติดเชื้อร้ายแรง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยจำนวน 109 รายที่ได้รับยาหลอกมีการติดเชื้อขึ้นร้อยละ 11 และจัดว่าติดเชื้อรุนแรงร้อยละ 1.8⁴¹ ข้อมูลที่ได้จากรายงานที่ได้จากการใช้ยาตามใบสั่งระบุว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิดการติดเชื้อได้ร้อยละ 26 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มได้ยาหลอกที่มีอยู่ร้อยละ 16 หลังจากติดตามผลการรักษานาน 27 และ 20 สัปดาห์ ที่มีรายงานบ่อยครั้งที่สุดมักเป็นการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบนและทางเดินปัสสาวะ⁴²

อัตราการตายใน 30 สัปดาห์ที่พบในการศึกษา ATTRACT เป็นร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และผู้ป่วยที่ได้ยา infliximab มีอัตราการตายร้อยละ 0.6 ผู้ป่วยสองรายที่อยู่ในการศึกษานี้ตายจากการติดเชื้อในช่วง 6 เดือนที่สองของการศึกษา (ตรวจพบว่าเป็นเชื้อวัณโรคและเชื้อรา) ถึงแม้ว่ามีความสัมพันธ์กันของการรักษาด้วยยา infliximab แต่ก็ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า TNF- α มีบทบาทสำคัญในการปกป้องเชื้อโรคเหล่านี้ภายในเซลล์ อย่างไรก็ตามต้องคำนึงถึงคำเตือนเกี่ยวกับเรื่องนี้ด้วยในการจ่ายยาตัวนี้

เกิดการสร้าง autoantibodies ขึ้น

มีรายงานไว้ว่า สารต้าน TNF- α เช่น ยา infliximab และยา etanercept เกี่ยวข้องกับการสร้าง Antinuclear antibodies (ANA) และ antibodies to double-stranded DNA (anti-dsDNA) ขึ้น⁴³⁻⁴⁵ ถึงแม้ว่าแอนติบอดีทั้งสองตัวนี้มีอยู่ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ANA มี

อยู่ในผู้ป่วยร้อยละ 50-75 และ anti-dsDNA มีอยู่แล้วร้อยละ 3

ในการศึกษา ATTRACT ตรวจพบ ANA ได้ร้อยละ 23 ในผู้ป่วยที่ได้ยา infliximab เมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้ยาหลอกพบเพียงร้อยละ 6 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยามีการตรวจพบ anti-dsDNA ได้ร้อยละ 16 (54 รายจาก 342 ราย) และไม่พบเลยในกลุ่มที่ได้ยาหลอก สารแอนติบอดีดังกล่าวมีขึ้นหลังจากเริ่มได้รับยานาน 4-10 สัปดาห์ (โดยเฉลี่ย 6.5 สัปดาห์) และจะค่อยๆ หายไปได้เองระหว่างนั้นหรือหลังจากหยุดใช้ยา³¹ ไม่มีหลักฐานที่บ่งบอกถึงความสัมพันธ์ของขนาดยา infliximab กับการเกิดแอนติบอดีจากการศึกษา ATTRACT

ผู้ป่วยประมาณ 880 รายที่รักษาด้วย infliximab พบว่า 3 ราย (น้อยกว่าร้อยละ 0.5) ที่เกิดอาการ lupus ขึ้นเนื่องจากยา⁴⁶ เป็นผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สองรายที่ได้รับยาที่ขนาด 10 มก./กก./วัน ทุก 8 สัปดาห์ หรือ 3 มก./กก. ทุกๆ 4 สัปดาห์หรือเร็วกว่านั้นเพื่อเสริมกับยา methotrexate ที่ได้มาก่อนหน้านั้น และผู้ป่วยอีก 1 รายเป็นโรค Crohn's disease ในผู้ป่วยสองรายที่เป็นโรครูมาตอยด์ มี 1 รายที่มีอาการ serositis และมีไข้ (มีระดับแอนติบอดีทั้ง ANA และ anti-dsDNA สูง) และผิวหนังขึ้นเป็นผื่นพร้อมกับมี perivascular infiltrate อาการเหล่านี้จะหายไปเมื่อหยุดใช้ยาและให้ยาสเตียรอยด์

การแบ่งตัวของเซลล์ผิดปกติ

มีเนื้อร้าย 7 ชนิดเกิดขึ้นในผู้ป่วยอยู่ 6 ราย จาก 771 ราย (ร้อยละ 0.8) ที่รักษาด้วยยา infliximab นานถึง 36 สัปดาห์ โดยที่ 5 ชนิดเป็นแบบที่เกิดขึ้นใหม่และอีก 2 ชนิดกลับมาเป็นซ้ำ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า การเกิดเนื้อร้ายเกี่ยวข้องกับการใช้ยา^{32,42}

ขนาดใช้และวิธีการบริหารยา

ผลการศึกษา ATTRACT ทำให้คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ยอมรับให้ใช้ยา infliximab ในการรักษาโรคข้อ

อักเสบรูมาตอยด์ โดยแนะนำให้เริ่มใช้ในขนาด 3 มก./กก. สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ให้ยาโดยปล่อยยาเข้าทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (intravenous infusion) ควรให้ยาเพิ่มหลังจากให้ยาครั้งแรกที่ 2 และ 6 สัปดาห์และให้ยาหลังจากนั้นอีกทุก 8 สัปดาห์ ควรให้ยาร่วมกับยา methotrexate และไม่แนะนำให้ใช้ยานี้กับเด็ก

สำหรับโรค Crohn's disease ขนาดที่แนะนำให้ใช้ 5 มก./กก. โดยให้ทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ช่วยลดขนาดยาสเตียรอยด์ที่เคยใช้ลงไป

ข้อควรระวัง

มีคำเตือนถึงความเสี่ยงต่อการเกิดติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม anti TNF- α มีรายงานว่ามีย่อยน้อยรายที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรงและถึงแก่เสียชีวิต เป็นที่สังเกตพบว่าผู้ป่วยอาสาสมัครที่จำเป็นต้องได้รับยา infliximab มักจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยอยู่ก่อนแล้ว แนะนำให้ระวังการใช้ยา infliximab ในผู้ป่วยที่มีประวัติติดเชื้ออย่างเรื้อรังหรือมีประวัติกลับมาติดเชื้อซ้ำ ดังนั้นจึงควรห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ทำให้เกิดโรค แพทย์ผู้จ่ายยาควรคอยเฝ้าระวังการติดเชื้อขึ้นใหม่และควรหยุดใช้ยาถ้าเกิดมีการติดเชื้ออย่างร้ายแรงขึ้น⁴²

ควรหยุดการรักษาด้วย infliximab ในผู้ป่วยที่เริ่มแสดงอาการเหมือนโรค lupus-like syndrome (lupus-like syndrome)

บทสรุป

ยา infliximab เป็นยาด้านสาร TNF- α ที่กำลังมีบทบาทสำคัญต่อความก้าวหน้าของการรักษาโรคที่เกิดขึ้นเนื่องจากความผิดปกติของการสร้างสารก่อให้เกิดการอักเสบพวก cytokines เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรค Crohn's disease ในปัจจุบัน จากการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แสดงให้เห็นว่ายานี้ infliximab มีคุณ

ประโยชน์การรักษาอาการปวดข้อแล้วยังมีผลช่วยชะลอการทำลายของข้ออีกด้วย มีความเป็นไปได้ว่ายาตัวนี้มีบทบาทสำคัญต่อการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ยากต่อการรักษา⁸ อย่างไรก็ตามราคาก็อาจจะเป็นปัจจัยตัวหนึ่งที่เราควรนำมาพิจารณาประกอบ จากการศึกษาของ Wong และคณะ, 2002¹⁷ ที่ประเมินราคาการรักษาตามระบบ ARMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) พบว่า การให้ยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นานถึง 54 สัปดาห์ควรมีความคุ้มค่าด้านค่าใช้จ่ายในการรักษา เมื่อคำนึงถึงการสูญเสียทางเศรษฐกิจ เมื่อผู้ป่วยไม่สามารถทำงานได้

References

1. Gruss HJ, Dower SK. Tumor necrosis factor ligand superfamily: involvement in the pathology of malignant lymphomas. *Blood* 1995; 85:3378-404.
2. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF- α a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:625-55.
3. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000; 50:184-95.
4. Kwon B, Kim BS, Cho HR, Park JE, Kwon BS. Involvement of tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF) members in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Exp Mol Med* 2003; 35:8-16.
5. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002; 30:340-6.
6. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 20:133-47.
7. Feldmann M, Maini RN. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 Suppl 2:3-7.
8. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59:1341-59.
9. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:397-440.
10. Van Assche G, Rutgeerts P. Anti-TNF agents in Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9:103-11.
11. Feagan BG, Enns R, Fedorak RN, et al. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: efficacy, safety and pharmacoeconomics. *Can J Clin Pharmacol* 2001; 8:188-98.
12. Rutgeerts PJ. Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease--induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 4:9-15; discussion 38.
13. Toussiot E, Wendling D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an overview. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:581-94.
14. Summary of product characteristics: EU/1/99/116/001. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 1999.
15. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999; 116:22-8.
16. Cornillie F, Shealy D, D'Haens G, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:463-73.
17. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with 308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:818-24.
18. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:761-9.
19. Lorenz HM, Antoni C, Valerius T, et al. In vivo blockade of TNF-alpha by intravenous infusion of a chimeric monoclonal TNF-alpha antibody in patients with rheumatoid arthritis. Short term cellular and molecular effects. *J Immunol* 1996; 156:1646-53.
20. Paleolog EM, Hunt M, Elliott MJ, Feldmann M, Maini RN, Woody JN.

- Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1082-91.
21. Brennan FM, Browne KA, Green PA, Jaspar JM, Maini RN, Feldmann M. Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumour necrosis factor-alpha (cA2) therapy. *Br J Rheumatol* 1997; 36:643-50.
22. Perkins DJ, St Clair EW, Misukonis MA, Weinberg JB. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (cA2). *Arthritis Rheum* 1998; 41:2205-10.
23. Maini RN, Elliot MJ, Long-Fox A et al. Clinical response of rheumatoid arthritis (RA) to anti-TNF- α monoclonal antibody (mab) is related to administered dose and persistence of circulating antibody (abstract no. 200). *Arthritis Rheum* 1995 Sep; 38 Suppl.: S186
24. Paleolog E, Young S, McClosky RV, et al. Angiogenesis as a therapeutic target in rheumatoid arthritis: serum vascular endothelial growth factor is decreased by anti TNF- α therapy (abstract no. 147). *Clin Exp Rheumatol* 1998 Mar-Apr; 16: 232.
25. Hawkey CJ, Stack WA. Chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease (letter). *N Engl J Med* 1998 Jan 29; 338: 334.
26. Targan SR, Schaible TF. Chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease (reply letter). *New Engl J Med* 1998 Jan 29; 338:334.
27. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomised double blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994 Oct 22; 344:1105-10.
28. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, et al. Chimeric antitumor necrosis factor - α monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000; 27 (4):841-50.
29. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 1993 Dec; 36:1681-90.
30. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Repeated therapy with monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994 Oct 22; 344: 1125-7.
31. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 Sep; 41:1552-63.
32. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999 Dec 4; 354:1932-9.
33. Razaian MM. Do infliximab and methotrexate act synergistically in the treatment of rheumatoid arthritis? (letter). *Arthritis Rheum* 1999 Aug; 42:1779
34. Maini RN, Feldmann M, Schaible T, et al. Do infliximab and methotrexate act synergistically in the treatment of rheumatoid arthritis? (reply letter). *Arthritis Rheum* 1999 Aug; 42:1779-80.
35. Lipsky P, St Clair W, Furst D et al. 54 week clinical and radiographic results from the ATTRACT trial: a phase III study of infliximab (Remicade^{RM}) in patients with active RA despite methotrexate (abstract no. 1980). *Arthritis Rheum* 1999 Sep; 42 Suppl.:401.
36. Antoni C, Maini R, Breedveld F, et al. Subgroup analyses show consistent clinical benefit in a 30-week double blind trial (ATTRACT) with an anti-TNF- α monoclonal antibody, infliximab in rheumatoid arthritis patients on methotrexate (abstract no. 905). *Ann Rheum Dis* 1999 June; 6:217.
37. Lipsky PE, van der Heijde D, St Clair W, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000 Nov 30; 343:1594-1602.
38. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:149-155.
39. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the Accent I randomised trial. *Lancet* 2002 May 4; 359:1541-1549.
40. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *New Engl J Med* 1999 May 6; 340:1405.

41. Hanauer SB. Safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl. 4: 16-22.
42. Feldmann M, Elliot MJ, Woody JN, et al. Anti tumor necrosis factor- α therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1997; 64:283-350.
43. Jarvis B, Faulds D. Eterncept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999 Jun; 57 (6):945-66.
44. Onrust SV, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 1998 Nov; 397- 422.
45. Charles PJ, Elliott MJ, Feldmann M et al. Development of antidsDNA antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with a chimeric monoclonal antibody to TNF- α (abstract no. B114). *Rheumatol Eur* 1995; 24 suppl.3: 108.
46. Smolen JS, Steiner G, Breedveld FC, et al.. Anti TNF- α therapy and drug induced lupus-like syndrome (abstract no. 906). *Ann Rheum Dis* 1999 Jun 6; EULAR Suppl; 217.
47. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2002; Oct 1; 113:400-08.