



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การใช้ Vitamin D ในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (Vitamin D for the management of multiple sclerosis)

ผู้เขียนบทความ

ภญ.ธาริณี เทียงสกุล, อ.ภญ.สิรนนท์ กลั่นบุศย์*

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก

*ติดต่อผู้เขียน: siranan@g.swu.ac.th

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง	1008-1-000-001-12-2563
จำนวนหน่วยกิต	3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	วันที่ 18 ธันวาคม พ.ศ. 2563
วันที่หมดอายุ	วันที่ 17 ธันวาคม พ.ศ. 2564

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบข้อมูลเบื้องต้นของการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (Multiple sclerosis)
2. เพื่อทราบประสิทธิภาพของ Vitamin D ต่อการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (Multiple sclerosis)

บทคัดย่อ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งหรือ Multiple sclerosis (MS) เป็นโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อปัจจัยภายนอกผิดปกติ ทำให้มีการทำลายปลอกหุ้มใยเส้นประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง ส่งผลให้เกิดอาการทางระบบประสาทตรงบริเวณรอยโรค ผู้ป่วยโรค MS ส่วนมากจะมีอาการกำเริบสลับกับทุเลา เรียกว่า Relapsing-Remitting MS (RRMS) ซึ่งแนวทางสำหรับรักษาจะแนะนำให้ใช้ยากดภูมิ disease modifying therapy เช่น Interferon beta-1a หรือ 1b ในแง่ของการป้องกันการกำเริบของโรค vitamin D อาจมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรค MS โดยใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็น immunomodulator ที่มีผลช่วยลดกระบวนการอักเสบและการทำลาย myelin sheath ทั้งนี้ในปัจจุบันแนวทางการรักษา RRMS ยังไม่มีคำแนะนำให้ใช้ vitamin D₃ เป็น add-on therapy เนื่องจากข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ยังไม่เพียงพอ การศึกษาแบบ Meta-analysis ในปี ค.ศ. 2018 พบว่า การให้ vitamin D ในขนาดสูงอาจทำให้การกลับเป็นซ้ำของ MS ในเวลา 1 ปีแย่งลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo ขณะที่การศึกษาแบบ Randomized controlled trial (RCT) ชื่อ SOLAR trial พบว่า vitamin D₃ ในขนาดสูง คือ 14,000 IU/day ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ด้านผลลัพธ์หลักคือ การรุดหน้าของโรคไม่ได้ดีขึ้น แต่ในส่วนผลลัพธ์รองยังคงได้ประโยชน์ คือ มี combined unique active (CUA) lesion ลดลง และผลการศึกษาจาก CHOLINE trial พบว่า vitamin D₃ ในขนาดที่สูงมาก คือ 100,000 IU/day พบประโยชน์ด้านผลลัพธ์หลัก คือ มีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคภายใน 1 ปี น้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo จะเห็นได้ว่า ข้อมูลของ vitamin D₃ ด้านประสิทธิภาพยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดในการรักษา RRMS จึงควรติดตามผลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมต่อไป

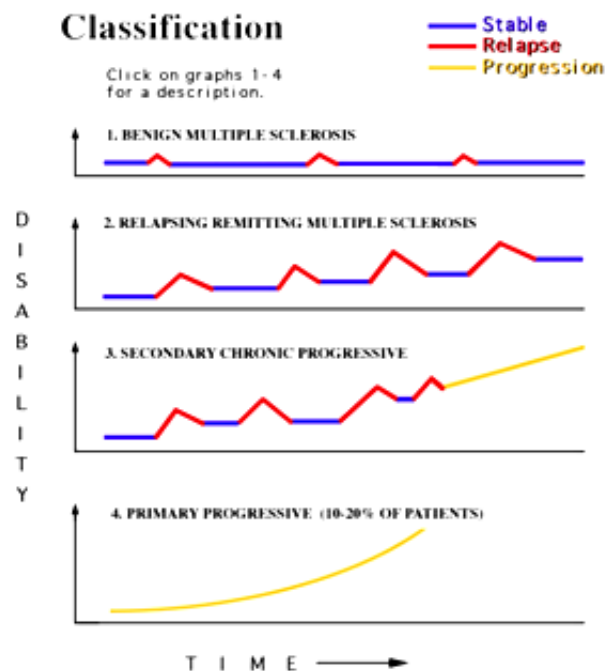
คำสำคัญ : Multiple sclerosis, RRMS, Vitamin D₃, Cholecalciferol

บทนำ

โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งหรือโรคมัลติเพิลสเคลโรซิส (Multiple sclerosis; MS) เป็นโรคในกลุ่ม demyelinating disease ที่พบบ่อยที่สุด การรวบรวมผลการสำรวจทั่วโลกตั้งแต่ปี ค.ศ.1990-2016 พบว่ามีผู้ป่วยโรคนี้ทั่วโลกสูงมากกว่า 2 ล้านคน คิดเป็นความชุกของโรคเท่ากับ 30.1 คน ต่อ 100,000 คน (95% uncertainty intervals (UIs); 27.5–33.0) โดยโรคนี้สามารถส่งผลให้เกิดความเสียหายได้ที่บริเวณสมองและไขสันหลัง ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะทุพพลภาพอย่างถาวร รวมถึงมีผู้ป่วยเกือบ 20,000 รายจากทั่วโลกที่ต้องเสียชีวิตอันเนื่องมาจากโรค MS (95% UI; 16,577–21,033 คน)⁽¹⁾ โรคนี้มักเกิดในคนผิวขาวที่อาศัยอยู่ในเขตภูมิอากาศอบอุ่น สำหรับคนไทยในเขตร้อน อย่างเช่น ประเทศไทย มักเกิดในคนวัยทำงานช่วงอายุ 20-40 ปี และมักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเล็กน้อย โรค MS จัดเป็นโรคเรื้อรังที่มีพยาธิสภาพในระบบประสาทส่วนกลาง มีสาเหตุจากปลอกหุ้มเส้นประสาท (myelin sheath) ภายในระบบประสาทส่วนกลางได้รับความเสียหายหรือถูกทำลายโดยตรง (demyelination) ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการทางระบบประสาทขึ้น โดย myelin เป็นปลอกหุ้ม (sheath) ของใยเส้นประสาท (nerve axon) ในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system: CNS) ที่ถูกสร้างขึ้นโดยเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ (oligodendrocyte) ซึ่ง myelin จะไปโอบหุ้มรอบใยเส้นประสาท (axon) ทำให้เส้นประสาทที่มีปลอกหุ้มสามารถส่งสัญญาณประสาทไปได้เร็วกว่าเส้นประสาทที่ไม่มีปลอกหุ้ม ในผู้ป่วยโรค MS จะรู้สึกว่าการนำสัญญาณของเส้นประสาทจากสมองส่วนต่างๆ ของร่างกายได้หายไป ทั้งนี้ความรุนแรงของโรค MS ขึ้นอยู่กับระดับความเสียหายที่เกิดขึ้นกับสมองหรือไขสันหลัง และอาการแสดงมักขึ้นกับตำแหน่งที่เกิดรอยโรคขึ้น ทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีอาการแสดงไม่เหมือนกัน ความผิดปกติที่พบได้ของโรค MS เช่น แขนขาอ่อนแรง อาการปวด การรับรู้ความรู้สึกผิดปกติไป เดินหรือทรงตัวผิดปกติ และความผิดปกติทางตา เป็นต้น⁽²⁾ ผู้ป่วยโรค MS ส่วนมากจะมีอาการกำเริบสลับทุเลา (remitting relapsing) คือ เป็นแล้วดีขึ้น แล้วกลับเป็นซ้ำอีก

อาการครั้งแรกๆ มักจะหายกลับสู่ระดับปกติ แต่เมื่อเวลาผ่านไปโรคเข้าสู่ระยะรุดหน้า (progressive) ความพิการจะสะสมมากขึ้นเรื่อยๆ จนผู้ป่วยเกิดทุพพลภาพอย่างถาวร

โรค MS มีการดำเนินไปของโรคหลายแบบ สามารถจำแนกได้เป็น 4 รูปแบบหลักๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 ได้แก่ แบบระยะเริ่มแรก (Benign MS) แบบชนิดที่เป็นๆ หาย (Relapsing – Remitting MS หรือ RRMS) แบบอาการค่อยๆ รุดหน้าในภายหลัง (Secondary Progressive MS หรือ SPMS) และแบบชนิดที่มีอาการค่อยๆ รุดหน้าตั้งแต่เริ่มเป็นโรค (Primary Progressive MS หรือ PPMS)^(2,3)



รูปที่ 1 การจำแนกชนิดของการดำเนินไปของโรค MS

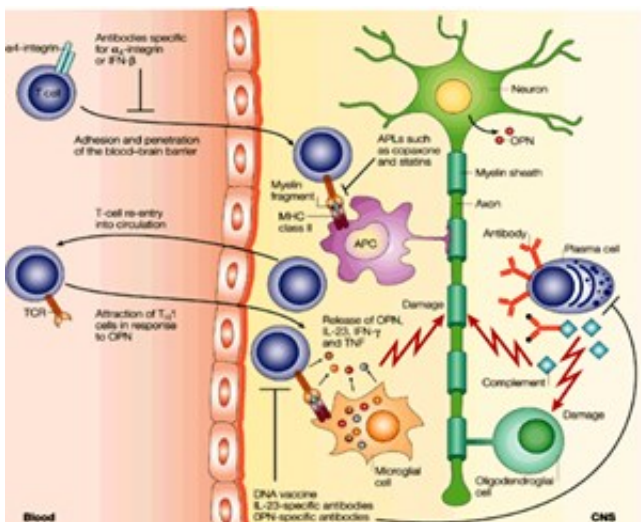
ที่มา: คัดลอกจาก Charalambidou และคณะ (2016)

สำหรับแนวทางการดูแลรักษาโรค MS มักเป็นแนวทางสำหรับการรักษา RRMS เป็นหลักซึ่งแนะนำให้ใช้ Disease modifying therapy เช่น Interferon beta-1a,1b สำหรับการป้องกันการกำเริบของโรคนั้น ด้วยคุณสมบัติของ vitamin D ที่สามารถทำหน้าที่เป็น immunomodulator ที่มีผลช่วยลดกระบวนการอักเสบและการทำลาย myelin sheath ดังนั้นการให้ vitamin D อาจมีประโยชน์ในการรักษา MS และอาจพิจารณาใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) เพื่อรักษา RRMS

ได้ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันแนวทางการรักษา RRMS ยังไม่มีคำแนะนำให้ใช้ vitamin D₃ เป็น add-on therapy สำหรับรักษา RRMS ในผู้ป่วย ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยยังคงมีไม่เพียงพอ

พยาธิสภาพการเกิดโรค MS และแนวทางการรักษา

การดำเนินโรคชนิด RRMS พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรค MS ผู้ป่วยจะเกิดอาการปลอกประสาทอักเสบเฉียบพลันเป็นช่วงๆ สลับกับช่วงปลอดจากอาการ ส่วนชนิด SPMS จะเป็นการเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคจากแบบ RRMS ไปเป็น SPMS โดยการดำเนินโรคจะเป็นเรื่อยๆ จนไม่มีช่วงที่ปลอดจากโรค MS ในระยะเริ่มแรก (Benign MS) การฟื้นตัวของผู้ป่วยมักจะได้สมบุรณ์ แต่ในระยะต่อมาความผิดปกติจะคงอยู่และเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ จนระบบประสาทเสียความสามารถในการทำงานที่ สำหรับการวินิจฉัยโรคจะใช้เกณฑ์การวินิจฉัย Mc Donald ค.ศ. 2017 ซึ่งอาศัยประวัติและอาการทางระบบประสาทร่วมกับผลการตรวจเอ็มอาร์ไอ (Magnetic resonance imaging, MRI)⁽²⁾



รูปที่ 2 กลไกการเกิดโรค Multiple Sclerosis

ที่มา: คัดลอกจาก Sospedra และคณะ (2008)

สาเหตุการเกิดโรค MS ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากการกระตุ้น T-lymphocyte เกิดเป็น activated T cells ซึ่ง activated T cells ที่เกิดขึ้นนี้จะสามารถผ่าน blood-brain barrier (BBB) เข้าสู่เนื้อสมองได้ มีการชักนำให้ inflammatory cell มารวมตัวกันและเกิดการหลั่งสาร cytokine ขึ้น สำหรับ

T-cell ตัวที่สำคัญ คือ Th17 cell เนื่องจากเป็นตัวที่กระตุ้นซ้ำให้เกิดกระบวนการอักเสบต่างๆ เช่น macrophage, antibodies และ cytokines ได้ นอกจากนี้พบว่า T-helper cell (Th1) ยังผลิตสารก่ออักเสบหลายชนิด เช่น IFN- γ , IL-23, TNF- α ไปกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันใน CNS ผ่านไปกับ microglial cell มีผลทำให้ BBB เกิดการอักเสบมากขึ้น ส่งผลให้ B-cell เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้มากขึ้น และไปกระตุ้นระบบ complement, macrophage และ antibodies เพิ่มขึ้น จากผลต่างๆ ดังที่กล่าวข้างต้น จึงทำให้เกิดการทำลายเซลล์ oligodendrocyte และชั้น myelin sheath ขึ้น จนในที่สุดเกิดการทำลายใยประสาทไปจนถึงเซลล์ประสาทได้^(2,4) แสดงดังรูปที่ 2 สาเหตุที่ทำให้เกิดการ autoreactive T cells นั้น เชื่อว่าอาจมาจากการติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย หรือปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม ซึ่ง การขาดวิตามินดีก็จัดเป็นหนึ่งในปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมที่ถูกกล่าวถึงด้วย⁽²⁾

แนวทางการรักษาโรค MS ในปัจจุบัน

แนวทางการรักษาโรค MS ในปัจจุบันยังคงเป็นการรักษาแบบ RRMS เท่านั้น (เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกในรูปแบบ RCT และ meta-analysis เกี่ยวกับการรักษาโรค MS นั้น ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยชนิด RRMS) การรักษาที่มีเป้าหมายเพื่อลดอัตราการเกิดโรคกำเริบ (relapse rate) ชะลอการรุดหน้าของความพิการ (disability progression) ลดการสะสมรอยโรคในสมองและลดการเกิดภาวะสมองฝ่อ (atrophy) เมื่อติดตามด้วย MRI ซึ่งการรักษาในระยะโรคกำเริบ (relapse) ตามแนวทางการรักษาแนะนำให้ใช้ยาสเตียรอยด์ในขนาดสูงรูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ (intravenous methylprednisolone: IVMP) หรือให้การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasma exchange: PLEX) ร่วมด้วยหากไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ ส่วนการควบคุมการดำเนินของโรคนั้นจะใช้ disease modifying therapy (DMT) อย่างต่อเนื่อง ซึ่งการใช้ DMT จะมีผลในการปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulation) ยาที่แนะนำเป็นทางเลือกแรก ได้แก่ beta-interferon เนื่องจากผลการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่า beta-interferon-1a, beta-interferon-1b

ช่วยลดจำนวนครั้งในการกลับมาเป็นโรคซ้ำ ลดความรุนแรงของอาการ และเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ยังคงปลอดจากอาการของโรคตลอดช่วงเวลาที่ทำการรักษาได้ จึงสามารถชะลอการรุดหน้าของโรคและลดขนาดรอยโรคที่สมองลงได้ โดยแนวทางในการรักษา RRMS ด้วยการให้ยาที่เป็น DMT ที่เป็นทางเลือกในการรักษาในระดับต่าง ๆ⁽²⁾ แสดงดังตารางที่ 1 หากพิจารณาตามลักษณะของโรคว่ามีปัจจัยที่ใช้ทำนายว่าโรคมีความรุนแรงหรือไม่ จะสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้⁽²⁾

1. Aggressive RRMS หมายถึง มีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- อาการกำเริบของ MS ที่รุนแรงและมีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวันอย่างน้อย 2 ครั้งใน 1 ปีที่ผ่านมาและเอ็มอาร์ไอสมองมี Gadolinium enhancing lesions ตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป หรือมีรอยโรคใน T2-Weighted มากกว่า 9 ตำแหน่งขึ้นไป หรือ
- มีรอยโรคที่ไขสันหลังที่พบจากเอ็มอาร์ไอของไขสันหลังตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป

2. Non-aggressive RRMS หมายถึง RRMS ที่มีลักษณะไม่ครบตามข้อบ่งชี้ในข้อ 1

สำหรับผู้ป่วย MS ชนิด Non-aggressive RRMS การรักษาพิจารณาเลือกใช้ glatiramer acetate, interferon beta-1a หรือ 1b, teriflunomide หรือ dimethyl fumarate ก่อน ถ้ามีข้อห้ามหรือมีผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาตัวแรก แนะนำให้พิจารณาชนิดอื่นในระดับเดียวกัน หรือยาในลำดับถัดไป สำหรับผู้ป่วย MS ที่มีการกลับเป็นซ้ำและร่วมกับมีการดำเนินโรครุนแรง (Aggressive RRMS) อาจพิจารณาเลือกใช้ fingolimod หรือ natalizumab หรือ cladribine ก่อนเป็นอันดับแรก ทั้งนี้ข้อมูลทางคลินิกพบว่ายา Interferon beta-1a หรือ 1b, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate และ fingolimod สามารถลดการกลับเป็นซ้ำได้ประมาณ 30-50% โดยยา interferon beta-1a หรือ 1b และ glatiramer acetate มีข้อดี คือ มีการใช้มาเป็นเวลานานและข้อมูลด้านความปลอดภัยค่อนข้างมาก ส่วน alemtuzumab

และ natalizumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody สามารถลดการการกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่า (มากกว่า 50%) แต่ข้อมูลด้านความปลอดภัยยังไม่ชัดเจน^(2,5) ทั้งนี้ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาชนิดใหม่ ควรมีการตรวจ MRI และหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาตัวใดตัวหนึ่ง ทั้งนี้ยังควรพิจารณาติดตามอาการทางคลินิกและตรวจ MRI สมองภายใน 6-12 เดือน เพื่อเป็นต้นแบบสำหรับเปรียบเทียบ (re-baseline) และพิจารณาตรวจ MRI สมองทุก 1-2 ปี เพื่อพิจารณาประสิทธิภาพของยาว่ายังสามารถควบคุมการกลับเป็นซ้ำของโรคได้หรือไม่⁽²⁾

ข้อมูลเบื้องต้นของ Vitamin D และความเกี่ยวข้องกับการรักษาโรค MS

คำว่า vitamin D เป็นคำรวมที่ใช้เรียกทั้ง vitamin D₂ (ergocalciferol) หรือ vitamin D₃ (cholecalciferol) ซึ่งเป็น inactive form ของ vitamin D โดยทั้งสองชนิดต่างกันที่แหล่งที่มาของวิตามิน ทั้งนี้ vitamin D₂ ได้มาจากอาหารที่มาจากพืชและวิตามินเสริม ส่วน vitamin D₃ ได้มาจากการสร้างที่ผิวหนังหรืออาหารที่มาจากสัตว์ เช่น ปลาที่มีไขมันสูง (ได้แก่ ปลาแซลมอน ปลาซาร์ดีน ปลาทูน่า เป็นต้น) หรือได้มาจากวิตามินเสริม ซึ่ง vitamin D ทั้งสองชนิดเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูก activate ด้วยกระบวนการ hydroxylation ครั้งแรกที่ตับด้วยเอนไซม์ 25-hydroxylase ได้เป็น 25-hydroxy-Vitamin D₂ (25(OH)D₂) หรือ 25-hydroxy-Vitamin D₃ (25(OH)D₃) ผลรวมของทั้งสองอย่าง คือ total 25(OH)D หรือ calcidiol ซึ่งเป็นตัวชี้วัดว่าระดับวิตามินดีในร่างกายเพียงพอหรือไม่ จากนั้นจะถูก hydroxylation อีกครั้งที่ไตด้วยเอนไซม์ 25(OH)D 1-alpha hydroxylase ได้เป็น 1,25-dihydroxyvitamin D₂ (1,25(OH)₂D₂) หรือ dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) ผลรวมของทั้งสองอย่าง คือ 1,25(OH)₂D หรือ calcitriol ซึ่งเป็น active form สำหรับวิตามินดีที่มีการใช้ในทางคลินิก ได้แก่

1. Ergocalciferol (vitamin D₂) และ cholecalciferol (vitamin D₃)
2. Ercalcidiol (25-hydroxyvitamin D₂) และ calcidiol (25-hydroxyvitamin D₃)

3. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol)
4. Analog ของ vitamin D ประกอบด้วย
 - Synthetic vitamin D₂ analog ได้แก่ paricalcitol และ doxercalciferol
 - Synthetic vitamin D₃ analog ได้แก่ alfacalcidol, falecalcitriol และ 22-oxacalcitriol

ทั้งนี้สำหรับ doxercalciferol และ alfacalcidol จะเป็น prodrugs ที่ยังต้องผ่านกระบวนการ 25-hydroxylation ที่ตับ เพื่อให้อยู่ในรูปของ active form⁽⁶⁾

วิตามินดีมีบทบาทสำคัญ ได้แก่ ช่วยเสริมให้มีการดูดซึมของแคลเซียมในลำไส้เข้าสู่กระแสเลือด ทำให้มีการสะสมแคลเซียมเข้าในกระดูกและช่วยให้กล้ามเนื้อทำงานได้ดีขึ้น การขาดวิตามินดีจะส่งผลให้ระดับแคลเซียมในกระแสเลือดลดลง (hypocalcemia) และกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนพาราไทรอยด์จนเกิดภาวะ secondary hyperparathyroidism มีการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นนำไปสู่การเกิดโรคกระดูกพรุนได้^(7,8) สำหรับ vitamin D₃ ที่มีการใช้ทางคลินิกในประเทศไทย จะเป็น vitamin D3 ที่รวมอยู่กับวิตามินหรือแร่ธาตุอื่นๆ ในขนาดที่แตกต่างกันตั้งแต่ 100-1,000 IU และอยู่ในรูป synthetic

vitamin D₃ ได้แก่ alfacalcidol และ calcitriol สำหรับ alfacalcidol (1-alpha-hydroxy vitamin D₃) ยังต้องผ่านกระบวนการ 25-hydroxylation ที่ตับเพื่อเปลี่ยนรูปเป็น active form ก่อน มีข้อบ่งใช้สำหรับภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์อย่างรุนแรงและฉับพลัน⁽⁹⁾ ส่วนที่อยู่ในรูป calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D₃) จะเป็น active form ซึ่งรูปนี้จะสามารถใช้ได้ใ้ในภาวะไตวาย จึงมีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะที่ 5 ที่มี secondary hyperparathyroidism⁽¹⁰⁾

ความสัมพันธ์ของ vitamin D กับโรค MS

เนื่องจากปัจจัยหนึ่งของการเกิดโรค MS เกิดจากการพร่องวิตามินดี จึงมีการใช้วิตามินดีเป็นยาเสริมร่วมกับการได้รับยาหลักในการรักษา โดย vitamin D₃ อยู่ในรูปที่ potent กว่า vitamin D₂ จึงเป็นรูปที่มีการใช้บ่อยกว่า สำหรับขนาดของวิตามินดี ในการใช้เป็น Vitamin D supplementation ในผู้ใหญ่ที่แนะนำโดย Endocrine Society คือ ขนาด 1,500–2,000 IU/day เนื่องจากเป็นขนาดที่ผู้ป่วยทนได้ดีและพบอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อย ทั้งนี้ระหว่างการใช้ Vitamin D ก็ควรสังเกตอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เช่น ท้องผูก เบื่ออาหาร คลื่นไส้ร่วมด้วย

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษา RRMS ของยาที่เป็น disease modifying therapy ในประเทศไทย

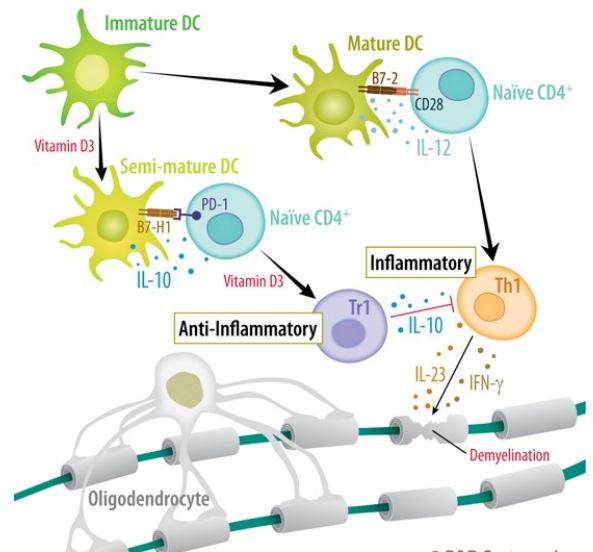
Level of therapy	Level of pharmacological agent	Relapsing remitting active MS	Aggressive relapsing remitting MS	Aggressive relapsing remitting MS
Initial Therapy	First-line treatment	Interferon beta/ Glatiramer acetate/ Teriflunomide/ Dimethyl fumarate	Fingolimod/ Natalizumab/ Cladribine	Interferon beta
Escalation Therapy	Second-line treatment	Fingolimod/ Natalizumab/ Cladribine	Fingolimod/ Natalizumab/ Cladribine	Interferon beta
	Third-line treatment	Alemtuzumab/ Cyclophosphamide/ Rituximab/ Mitoxantrone	Alemtuzumab/ Cyclophosphamide/ Rituximab/ Mitoxantrone	
Relapse Therapy	First-line treatment	Methylprednisolone		
	Second-line treatment	Plasma Exchange		

ที่มา: ดัดแปลงจาก แนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์ (2561)

สำหรับขนาดของ vitamin D ที่ทำให้เกิดพิษ (vitamin D intoxication) นั้นยังไม่มีขนาดที่ระบุแน่ชัด โดยการใช้ในขนาด 10,000 IU/day นานติดต่อกัน 5 เดือน สำหรับรักษา MS พบว่าไม่ได้ทำให้เกิดแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) แต่พบรายงานการเกิดพิษจาก vitamin D เมื่อใช้ในขนาดสูงมากกว่า 10,000 IU/day เป็นระยะเวลาติดต่อกัน โดยมีรายงานพบผู้ใช้ vitamin D₃ ขนาด 600,000 IU/day ติดต่อกันนาน 3 ปี เกิดภาวะ hypercalcemia และภาวะ reversible renal impairment และมีรายงานการเกิดพิษจาก vitamin D toxicity ในผู้ป่วยโรค MS จำนวน 21 คนที่มีการใช้ยาในช่วงรักษา คือ 8000 IU/day ไปจนถึงขนาดยาที่เกินกว่าขนาดปกติไปมาก (supra-physiological doses) คือ 150,000 IU/day (เฉลี่ย 87,000 IU/day) โดยภาวะที่บ่งชี้ว่ามีการเกิดพิษจากวิตามินดี คือ hypercalcemia และการมีแคลเซียมรั่วออกมาทับัสภาวะ (hyperuricemia)⁽⁸⁾ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานได้บ่อยจากการใช้ vitamin D₃ ที่พบในการศึกษาแบบ meta-analysis คือ hypercalcemia⁽⁹⁾ ดังนั้นการใช้ vitamin D₃ ในการรักษาโรค MS ควรใช้ด้วยความระมัดระวังและอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด เนื่องจากยังคงมีข้อจำกัดในเรื่องขนาดการรักษาที่เหมาะสมและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น^(7,8)

สมมติฐานของ vitamin D เกี่ยวข้องกับการรักษาโรค MS เนื่องจาก vitamin D มีคุณสมบัติเป็น immunomodulator กลไกที่คาดว่าน่าจะเป็นไปได้ คือ vitamin D₃ ส่งผลกระทบต่อ antigen-specific Tr1 regulatory T cell ทำให้มีการแบ่งจำนวนเพิ่มมากขึ้นของ Tr1 ซึ่งทำหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของ Th1 ทำให้ Th1 สร้าง inflammatory cytokines ต่างๆ ได้ลดลง กระบวนการอักเสบและการทำลาย myelin sheet และ oligodendrocyte จึงเกิดลดลงตามมา⁽¹¹⁾ แสดงดังรูปที่ 3 นอกจากนี้มีรายงานว่า ความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยโรค MS และการสะสมรอยโรคในสมองจากการตรวจด้วย MRI มีความสัมพันธ์กับระดับ 25(OH)D ในเลือดด้วย โดยระดับ 25(OH)D ในเลือดจะมีผลต่อระดับ active 1,25(OH)₂D ในเซลล์

หลายชนิด ประกอบด้วย immune cell และ CNS cell โดย 1,25(OH)₂D ใน immune cell จะมีผลต่อกระบวนการ anti-inflammatory และ anti-proliferative effect จึงมีส่วนช่วยลดกระบวนการอักเสบใน CNS ได้⁽⁷⁾



รูปที่ 3 กลไกของ vitamin D₃ ที่คาดว่าเกี่ยวข้องกับโรค MS
ที่มา : ดัดแปลงจาก Sahni และคณะ (2015)

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรค MS

เนื่องจากคุณสมบัติความเป็น immunomodulator ของ vitamin D₃ จึงอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรค MS ในการรักษา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีคำแนะนำการ vitamin D₃ ในแนวทางการรักษาโรค MS เนื่องจากยังขาดข้อมูลที่มากพอในการยืนยันถึงประสิทธิภาพที่แน่ชัด ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาแบบ randomized controlled trials เพิ่มเติมต่อไป สำหรับหลักฐานทางวิชาการที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ vitamin D₃ ในการรักษาโรค MS ยังพบไม่มากนัก ในบทความนี้ได้รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ vitamin D ในการรักษาผู้ป่วยโรค MS ไว้จำนวน 3 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาของ McLaughlin และคณะ⁽⁸⁾ ปี ค.ศ.2018 ทำการศึกษาโดยการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) จากทั้งหมด 12 การศึกษา เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ vitamin D₃ ในขนาดสูงและต่ำสำหรับเป็นยาเสริม (add-on therapy) ในการรักษา RRMS นอกจากนี้ยังมีการศึกษาชื่อ SOLAR trial ปี ค.ศ. 2019

ทำการศึกษากการให้วิตามินดีในขนาดสูง คือ 14,000 IU ต่อวัน เป็นยา add-on therapy เปรียบเทียบกับ placebo ในการรักษา RRMS ทำการติดตามเป็นเวลา 48 สัปดาห์⁽¹²⁾ และการศึกษาชื่อ CHOLINE trial ปี ค.ศ. 2019 ทำการศึกษากการให้วิตามินดีในขนาดสูง คือ 100,000 IU ต่อวันเป็น add-on therapy ในการรักษา RRMS เปรียบเทียบกับ placebo ติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี⁽¹³⁾ ซึ่งรายละเอียดของแต่ละการศึกษาเป็นดังนี้

ประสิทธิภาพของ vitamin D₃ เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วยโรค MS ชนิด RRMS

McLaughlin และคณะ⁽⁸⁾ ทำการศึกษาเพื่อค้นหาประสิทธิภาพของ vitamin D₃ ในการรักษาโรค MS โดยการวิเคราะห์ห่อถมิถน (Meta-analysis) ผลการศึกษาหลักในการศึกษานี้ ได้แก่ การกลับมาเป็นซ้ำของโรคภายใน 1 ปี (annualized relapse rate, ARR) การเปลี่ยนแปลงของการรุดหน้าของโรคจากคะแนนประเมิน the Expanded Disability Status Scale (EDSS) จำนวนของรอยโรคใหม่ที่ปรากฏบน T2 ของภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า จำนวนของรอยโรคใหม่ที่ปรากฏบน T1 ของภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ใช้ gadolinium และยังมี การติดตามผลด้านความปลอดภัย ซึ่งจะติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ (Adverse effects; AEs) ผล การรวบรวมการศึกษาในฐานข้อมูล PubMed และ Cochrane Central Register of Controlled Trial ที่เป็นรูปแบบการศึกษาแบบ RCTs โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้น ได้แก่ vitamin D, calciferol, multiplesclerosis, demyelinating disease และ treatment (หรือ therapy หรือ intervention) ในช่วงปี ค.ศ. 1950 จนถึงเดือนธันวาคม ค.ศ. 2017 พบว่ามีการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์จำนวน 12 การศึกษา โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 950 คน และทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เป็น RRMS และได้รับการรักษาด้วยยา Interferon beta-1a ทุกการศึกษา สำหรับระยะเวลาการติดตามศึกษาโดยรวมอยู่ในช่วง 6-22 เดือน ในจำนวน 12 การศึกษา มีการศึกษาที่เปรียบเทียบผลของ vitamin D₃ กับ placebo จำนวน 9 การศึกษา โดยมีขนาดการ

ได้รับ vitamin D₃ ตั้งแต่ 2,857 IU/day จนถึง 10,400 IU/day จัดเป็นกลุ่มที่ได้ vitamin D₃ ขนาดสูง และขนาด 800 IU/day จนถึง 1,000 IU/day จัดเป็นกลุ่มที่ได้ vitamin D₃ ในขนาดต่ำ และอีก 3 การศึกษาที่เหลือจะเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษา RRMS จากขนาดของ vitamin D₃ ที่ใช้ในการรักษา

การวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักของการศึกษาทั้ง 4 ตัวแปร ได้แก่ การกลับมาเป็นซ้ำของโรคภายใน 1 ปี การรุดหน้าของโรคจากคะแนนประเมิน EDSS จำนวนของรอยโรคใหม่ที่ปรากฏบน T2 ของภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า และจำนวนของรอยโรคใหม่ที่ปรากฏบน T1 ของภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ใช้ gadolinium ของการศึกษาที่รวบรวมมาทั้งหมดด้วยการทำ forest plots พบว่า ค่า I² แสดงลักษณะ high heterogeneity เกือบทั้งหมด ยกเว้นจำนวนของรอยโรคใหม่ที่ปรากฏบน T1 ของภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ใช้ gadolinium เมื่อพิจารณาผลลัพธ์หลักทั้ง 4 ตัวแปรของแต่ละการศึกษากลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่มที่ได้ vitamin D₃ จะมีคะแนนประเมิน EDSS ที่ลดลง (mean difference -0.12 EDSS points) แสดงถึงการรุดหน้าของโรค MS ที่ลดลง แต่ก็ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI -0.78-0.01)

การได้ vitamin D₃ ในขนาดสูงยังไม่พบประโยชน์ที่เหนือกว่าการได้ในขนาดต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับผลลัพธ์หลักทั้ง 4 ตัวแปร ยิ่งไปกว่านั้นการได้ vitamin D₃ ขนาดสูงในการรักษา ร่วมกับ อาจทำให้การกลับมาเป็นซ้ำของโรคภายใน 1 ปีแยลงอย่างมีนัยสำคัญ (mean difference 0.15, 95% CI 0.01-0.30) แต่ผลการวิเคราะห์ซ้ำโดยไม่คำนึงถึงขนาดของ vitamin D₃ ว่าเป็นขนาดสูงหรือต่ำ กลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลลัพธ์หลักทั้ง 4 ตัวแปรในการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo สำหรับผลการศึกษาด้านความปลอดภัยจากการใช้ vitamin D₃ ในภาพรวมของทุกการศึกษา พบว่าอาการไม่พึงประสงค์จาก กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ vitamin D₃ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ placebo ในขณะที่การเกิด hypercalcemia พบได้น้อยเพียง 1.7% เท่านั้นจากการศึกษาทั้งหมดดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยของ vitamin D₃

Adverse event	กลุ่ม High dose vitamin D ₃	กลุ่ม Low dose vitamin D ₃	กลุ่ม Placebo	P-value
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
ระดับแคลเซียมในเลือดผิดปกติ	8/463 (1.7)	0/54 (0)	9/390 (2.3)	ns
ภาวะนิวไนด์	0/463 (0)	0/54 (0)	2/390 (0.5)	ns
คลื่นไส้	2/19 (11)	-	-	ns
ท้องเสีย	5/32 (16)	-	2/30 (7)	ns
ท้องผูก	11/52 (21)	-	8/50 (16)	ns
อาการปวดท้องหรือไม่สบายท้อง	10/52 (19)	-	4/50 (8)	ns
เหนื่อยล้า	7/52 (14)	-	10/50 (20)	ns
ปวดศีรษะ	4/52 (8)	-	2/50 (4)	ns

หมายเหตุ : ns (not statistically significant)

ที่มา: ดัดแปลงจาก McLaughlin และคณะ (2018)

ผลการศึกษาในภาพรวมนี้ จะเห็นว่า การให้ vitamin D₃ เป็น add-on therapy อาจมีประโยชน์สำหรับรักษาโรค MS อย่างไรก็ตาม ยังไม่สามารถระบุขนาดการรักษาที่เหมาะสมที่สุดได้ ทั้งนี้การให้แบบขนาดสูงอาจทำให้ผลการรักษาแย่งลงได้ ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาแบบ RCTs เพิ่มเติมต่อไปเพื่อหาช่วงขนาดของการให้ vitamin D₃ ที่เหมาะสมสำหรับเป็น add-on therapy ในการรักษา MS

SOLAR trial: ประสิทธิภาพของ vitamin D3 ขนาด 14,000 IU ต่อวัน ในการเป็นยาเสริม (add-on therapy) ในผู้ป่วยโรค MS ชนิด RRMS

การศึกษาของ Hupperts และคณะ⁽¹²⁾ เป็นการศึกษา รูปแบบ RCT ในกลุ่มผู้ป่วยโรค MS ที่มีการดำเนินโรคอยู่ในระยะ RRMS และกำลังได้รับยา Interferon beta-1a ทำการติดตามประสิทธิภาพของการได้รับ vitamin D₃ ในขนาด 14,000 IU/day โดยให้เป็นยาเสริม (add-on therapy) ร่วมกับยา Interferon beta-1a เปรียบเทียบกับ placebo ผลลัพธ์หลักในการศึกษานี้ คือ คะแนนจากการประเมิน No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) ที่ 48 สัปดาห์ โดยการประเมิน NEDA-3 เป็นเกณฑ์ที่ใช้สำหรับประเมินการรุดหน้าของโรค ประกอบด้วยเกณฑ์พิจารณาอย่างง่าย ได้แก่ ไม่มีอาการกลับมาเป็นซ้ำของโรค ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ EDSS ใน 6 เดือนเมื่อเทียบกับคะแนนตั้งต้น การไม่มีรอยโรคใหม่ที่ปรากฏบน T1 ของภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ใช้ gadolinium และการไม่มีรอยโรคใหม่ที่

ปรากฏบน T2 ของภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า สำหรับผลลัพธ์รองในการศึกษานี้ ได้แก่ รอยโรคจากการตรวจด้วย MRI คะแนนประเมิน EDSS การกลับมาเป็นโรคซ้ำใน 1 ปี และการติดตามผลด้านความปลอดภัย โดยการติดตามค่าสัญญาณชีพ รวมถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

เกณฑ์ในการคัดเข้าผู้ป่วยในการศึกษา ได้แก่ ผู้ที่มีอายุระหว่าง 18-50 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยมีผลการตรวจ MRI ช่วยยืนยันว่าเป็นโรค MS ที่มีการดำเนินโรคอยู่ในระยะ RRMS โดยต้องมีอาการเกิดขึ้นครั้งแรกไม่เกิน 5 ปีก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา ต้องเป็นผู้ป่วยที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคโดยพิจารณาจาก Gd-enhancing หรือ new T2 MRI lesions หรือการเกิดการกำเริบของอาการไม่เกิน 12 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ต้องเป็นผู้ที่มีคะแนน EDSS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 (ค่าคะแนน EDSS ที่มากบางชี้ถึง การมีระดับความรุนแรงของโรคที่มากขึ้น ผู้ที่มีคะแนน EDSS ที่สูงอาจมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาอื่น ๆ รวมมากกว่าการได้รับ interferon beta-1a เพียงอย่างเดียว) ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะต้องได้รับ interferon beta-1a ในขนาด 44 ไมโครกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ นานมากกว่า 12 เดือน และต้องเป็นผู้ที่มีค่า serum 25(OH)D levels น้อยกว่า 150 nmol/L (ค่า serum 25(OH)D levels ในช่วง ≤100 ng/mL หรือ ≤ 250 nmol/L แสดงถึงการใช้ vitamin D ยังมีความปลอดภัย) สำหรับเกณฑ์การคัดออกผู้ป่วยในการศึกษา ได้แก่ ผู้ที่กำลังตั้งครรภ์และให้นมบุตร ผู้ที่มีโรค

ประจำตัวอื่นๆ นอกเหนือจากโรค MS ผู้ที่มีกระบวนการเมตาบอลิซึมของวิตามินดีผิดปกติ อาจเกี่ยวกับระบบฮอร์โมนของร่างกายรวมถึงผู้ที่ได้รับแสงอาทิตย์น้อย ผู้ที่มีสัดส่วน calcium/creatinine (mmol/mmol) มากกว่า 1.0 หรือมีภาวะ hypercalcemia (11 mg/100 ml หรือ 5.5 mEq/L) เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นในผู้ที่ได้รับวิตามินดีในขนาดสูง คือ hypercalcemia ผู้ที่มีการทำงานของตับผิดปกติ และผู้ที่มีการใช้ยาที่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของวิตามินดี หรือมีการใช้วิตามินดีในขนาด 400 IU มาก่อนหน้านี้ เนื่องจากอาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาได้

การศึกษานี้มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 229 ราย ทำการสุ่มอย่างเป็นระบบในอัตราส่วน 1:1 มีผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ ขนาด 14,000 IU/day ร่วมกับ interferon beta-1a จำนวน 113 คน และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับ Interferon beta-1a จำนวน 116 คน ทั้งนี้ลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อทำการวัดผลการศึกษาในสัปดาห์ที่ 48 และติดตามอาการไม่พึงประสงค์จนถึงสัปดาห์ที่ 96 โดยทำการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ vitamin D₃ มี 36.3% ที่ไม่พบการรุดหน้าของโรคจากการประเมินด้วย NEDA-3 criteria ในสัปดาห์ที่ 48 แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo (Odd ratio (OR) 0.93; 95% CI 0.53-1.63; P=0.80) ผลการศึกษาในด้านอาการกลับเป็นซ้ำ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo (Incidence rate ratio (IRR) 0.63; 95% CI 0.41-1.16; P=0.80) เช่นเดียวกันกับการเพิ่มขึ้นของคะแนน EDSS ที่พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo (OR 0.77; 95% CI 0.43-1.39; P=0.39) แต่สำหรับผลการตรวจด้าน MRI พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ มี combined unique active (CUA) lesions ลดลง 32% เมื่อเทียบกับ baseline ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo (IRR 0.68; 95% CI 0.52-0.89; P=0.0045) แต่สำหรับการเกิด New T1-hypointense ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบ

กับ placebo (OR 1.51; 95% CI 0.53-1.63; P=0.30) ทั้งนี้เมื่อพิจารณาถึงด้านความปลอดภัย ในการศึกษาพบว่าผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องได้รับการรักษา (treatment emergent adverse events, TEAEs) ประมาณ 87.6% ในกลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ และประมาณ 80.2% ในกลุ่มที่ได้รับ placebo โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ อาการปวดศีรษะ (18.3%) อาการเยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน (15.3%) ใช้หวัดใหญ่ (14.0%) และกลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (10.9%) สำหรับการเกิด Severe TEAEs ได้แก่ การเกิดฝีที่แขน มะเร็งเต้านม ภาวะหัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตสูง ความผิดปกติในการทำงานของกระเพาะปัสสาวะ ประจำเดือนมาผิดปกติ และการเพิ่มขึ้นของระดับ creatine phosphokinase ในกระแสเลือด อย่างไรก็ตาม ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ hypercalcemia หรือ hypercalciuria ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงจากการที่ได้รับ vitamin D₃ ในขนาดสูงในการศึกษานี้ การศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่า การให้ vitamin D₃ ในขนาดสูงไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในการเป็น add-on therapy ร่วมกับยา Interferon beta-1a ในการรักษาผู้ป่วยโรค MS ที่อยู่ในระยะ RRMS เนื่องจากผลลัพธ์หลักในการศึกษา คือ NEDA-3 ไม่ได้ดีขึ้น ถึงแม้ว่าผลลัพธ์รองจะพบว่า การให้ vitamin D₃ ในขนาดสูงจะสามารถป้องกันการเกิด new MRI lesion ได้

CHOLINE trial: ประสิทธิภาพของ vitamin D3 ขนาด 100,000 IU ต่อวัน ในการเป็นยาเสริม (add-on therapy) ในผู้ป่วยโรค MS ชนิด RRMS

การศึกษาของ Camu และคณะ⁽¹³⁾ เป็นการศึกษาในรูปแบบ RCT ทำการศึกษาในผู้ที่เป็นโรค MS ที่มีอาการดำเนินโรคอยู่ในระยะ RRMS และกำลังได้รับยา Interferon beta-1a อยู่ ทำการติดตามประสิทธิภาพของการให้ vitamin D₃ ในขนาด 100,000 IU/day โดยให้เป็นยาเสริม (add-on therapy) เปรียบเทียบกับ placebo และติดตามประสิทธิภาพของการรักษา ผลลัพธ์หลักในการศึกษานี้ คือ การรุดหน้าของโรคซึ่งติดตามจากการลดลงของการกลับมาเป็นซ้ำภายใน 1 ปี และผลลัพธ์รองในการศึกษา ได้แก่ ระยะเวลาในการกลับมาเป็นซ้ำ

การเพิ่มขึ้นของคะแนน EDSS และ MRI parameters (ติดตามรอยโรคใหม่หรือรอยโรคที่ขยายมากขึ้นที่ปรากฏบน T1 ของภาพถ่าย MRI รวมถึง T2-weighted lesions, T2-weighted MRI lesion load, จำนวนของ T1-weighted Gd-enhancing lesions, volume change of hypointense T1-weighted MRI lesions, total brain volume และ brain gray and white matter volume) และยังทำการติดตามผลด้านความปลอดภัย โดยอาศัยคุณค่าสัญญาณชีพ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์และอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยในการศึกษา ได้แก่ ผู้ที่มีอายุระหว่าง 18-65 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยการตรวจ MRI ว่าเป็นโรค MS ที่มีการดำเนินโรคอยู่ในระยะ RRMS และต้องมีการกลับมาเป็นซ้ำไม่เกิน 2 ปีและไม่มีอาการกำเริบภายใน 1 เดือนก่อนหน้าที่จะเข้าร่วมการศึกษา ต้องเป็นผู้ป่วยที่มีคะแนน EDSS ระหว่าง 0-5 คะแนน ต้องเป็นผู้ที่กำลังได้รับ interferon beta-1a ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับยาในขนาด 44 ไมโครกรัม หรือ 22 ไมโครกรัมในผู้ที่ไม่สามารถทนต่อยาได้ เป็นเวลา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ นาน 2-6 เดือน และต้องเป็นผู้ที่มีค่า serum 25(OH)D levels น้อยกว่า 75 nmol/L เนื่องจากในการศึกษานี้ให้ vitamin D₃ ในขนาดสูงมาก อาจเกิดพิษจากยาได้หากค่า serum 25(OH)D levels เริ่มต้นสูงมาก สำหรับเกณฑ์การคัดออกผู้ป่วยในการศึกษา ได้แก่ ผู้ที่มีการเมตาบอลิซึมของ vitamin D ผิดปกติ ผู้ที่เข้ายาที่มีผลรบกวนการเมตาบอลิซึมของ vitamin D นอกเหนือจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และผู้ที่มีค่า eGFR < 60 mL/min เนื่องจาก vitamin D และ gadolinium ต้องอาศัยการขับออกทางไต ในการศึกษานี้มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 129 ราย หลังจากผ่านการสุ่มอย่างเป็นระบบในอัตราส่วน 1:1 มีผู้ป่วยจำนวน 63 คนได้รับ vitamin D₃ ขนาด 100,000 IU/day ร่วมกับ Interferon beta-1a และผู้ป่วยอีกจำนวน 66 คนเป็นกลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับ Interferon beta-1a ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปไม่แตกต่างกัน ยกเว้นปัจจัยด้านเพศที่พบว่า กลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ มีสัดส่วนของเพศหญิงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.01$) แต่เนื่องจากโรค

MS เป็นโรคที่ค่อนข้างมี Heterogeneity ค่อนข้างสูง ดังนั้นจึงคาดว่าการศึกษาที่มีลักษณะพื้นฐานทั่วไปในปัจจุบันด้านเพศที่แตกต่างกัน อาจไม่ได้ส่งผลกระทบต่อผลการศึกษามากนัก

ในการศึกษานี้จะทำการติดตามผลในสัปดาห์ที่ 96 ทั้งนี้ผลวิเคราะห์แบบ intention-to-treat พบว่า มีผู้ป่วย 85 คน (คิดเป็น 65.8%) ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคในสัปดาห์ที่ 96 โดยพบการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ จำนวน 19 คน และในกลุ่มที่ได้รับ placebo 25 คน ซึ่งกลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ มีการกลับมาเป็นซ้ำภายใน 1 ปี น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI 0.186-0.012, $P=0.01$) แต่ระยะเวลาที่เกิดการกลับเป็นซ้ำระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มกลับพบว่า มีระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI 0.403-1.454, $P=0.43$) สำหรับผลพิจารณาทางด้าน MRI พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ จะมีการเกิด new T1 lesions และมีน้ำใน hypointense T1-weighted MRI lesions ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo (95% CI 0.267-0.913, $P=0.03$ และ 95% CI -596 to -29; $P=0.03$ ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม สำหรับ MRI parameters อื่นๆ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีความสำคัญทางสถิติ ส่วนผลการศึกษาทางด้านคะแนน EDSS พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ มีค่าเฉลี่ยของคะแนนในภาพรวมน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.06 ± 0.78 และ 0.32 ± 0.87 ตามลำดับ 95% CI -0.614 to -0.043; $P=0.03$) และเมื่อพิจารณาในด้านความปลอดภัยพบว่า มีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จนต้องได้รับการรักษา (TEAEs) จำนวน 78 คน (คิดเป็น 61.9%) โดย TEAEs ที่เกิดขึ้น ได้แก่ ไข้ อักเสบ อาการปวดหลัง การเกิด skin necrosis และโรคเมเร็งเต้านม เป็นต้น สำหรับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจนต้องได้รับการรักษา (Severe TEAEs) พบประมาณ 15.4% และ 18% ในกลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ และ placebo ตามลำดับ และมีผู้ที่เกิด STEAEs จนต้องหยุดการรักษา 9 คน (7.1%) อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่เกิดขึ้นยกตัวอย่าง เช่น การเกิดฝีในช่องท้อง การเกิด Lung malignant neoplasm

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ และ Placebo

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มที่ได้รับ Placebo (N total=65), n (%)	กลุ่มที่ได้รับ vitamin D ₃ (N total=61), n (%)	P-value
TEAE	35 (53.8)	43 (70.5)	ns
Serious TEAEs	10 (15.4)	11 (18.0)	ns
TEAE ที่ทำให้ต้องหยุดใช้ยาในการรักษา	3 (4.6)	3 (4.9)	ns
Serious TEAE ที่ทำให้ต้องหยุดใช้ยาในการรักษา	3 (4.6)	1 (1.6)	ns
TEAE ที่รุนแรงหรืออาจอันตรายถึงแก่ชีวิต	4 (6.2)	5 (8.2)	ns
Drug related TEAE	9 (13.8)	6 (9.8)	ns
Drug related serious TEAE	2 (3.1)	1 (1.6)	ns

หมายเหตุ : TEAE (treatment emergent adverse event หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องได้รับการรักษา), ns (not statistically significant)

ที่มา: ดัดแปลงจาก Camu และคณะ (2019)

การเกิด peripheral arterial occlusive disease และการเกิดนิวโนไต เป็นต้น โดยอาการที่เกิดขึ้นยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นสาเหตุจาก vitamin D₃ หรือไม่ แสดงดังตารางที่ 3

การศึกษานี้สรุปได้ว่า การให้ vitamin D₃ ในขนาดสูง คือ 100,000 IU/day เป็น add-on therapy ในผู้ป่วยโรค MS ที่อยู่ในระยะ RRMS และมีค่า serum 25(OH)D levels ต่ำและที่กำลังได้รับยา Interferon beta-1a ในการรักษา ถึงแม้ว่าผลลัพธ์หลักในการศึกษาจะไม่แตกต่างจากการได้ placebo แต่ผลลัพธ์รองในการศึกษาพบว่า อาจได้ประโยชน์จากการให้ vitamin D₃ ในแง่ของการช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคในช่วง 1 ปี การลดลงของ new T1 lesions การลดลงของน้ำใน hypointense T1-weighted MRI lesions และการลดลงของ EDSS ร่วมกับผลด้านความปลอดภัยที่ดี ในการศึกษาครั้งนี้จึงสนับสนุนให้ใช้ vitamin D₃ เป็น add-on therapy ในผู้ป่วยระยะ RRMS

บทสรุป

Vitamin D₃ อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการใช้เป็น add-on therapy สำหรับผู้ป่วยโรค MS ที่กำลังอยู่ในระยะ RRMS แต่ปัจจุบันผลการศึกษาของ vitamin D₃ สำหรับรักษา RRMS นั้นยังมีอยู่จำนวนน้อย ทำให้ยังไม่สามารถสรุปผลด้านประสิทธิภาพและขนาดยาที่เหมาะสมได้ บทความนี้ได้รวบรวมการศึกษาแบบ meta-analysis จำนวน 1 การศึกษา และการศึกษาแบบ RCT จำนวน 2 การศึกษาเกี่ยวกับการให้

vitamin D₃ เป็น add-on therapy ร่วมกับยา Interferon beta-1a ในการรักษา RRMS ซึ่งการศึกษาแบบ meta-analysis ปี ค.ศ. 2018 แสดงให้เห็นว่า การให้ vitamin D₃ ในขนาดสูง อาจทำให้การกลับเป็นซ้ำของโรค MS แย่ลงได้ แสดงจากการกลับมาเป็นซ้ำของโรคภายใน 1 ปี (annualized relapse rate, ARR) ที่แย่ลง เมื่อเทียบกับ placebo แต่ผลลัพธ์ด้านอื่นๆ นั้นไม่ได้แย่ลง ทำให้ในเวลาต่อมาได้มีการศึกษาแบบ RCT เกี่ยวกับการใช้ vitamin D ในขนาดสูงสำหรับรักษาในระยะ RRMS ชื่อว่าการศึกษา “SOLAR trial” ปี ค.ศ. 2019 การศึกษานี้พบว่า vitamin D₃ ไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในด้านลดการรุดหน้าของโรค RRMS แต่สามารถป้องกันการเกิด new MRI lesion ได้ ขณะเดียวกันการศึกษาระบบ RCT ชื่อ “CHOLINE trial” ปี ค.ศ. 2019 พบว่าการให้ vitamin D₃ ในขนาดที่สูงมาก คือ 100,000 IU/day มีการกลับมาเป็นซ้ำของโรคภายใน 1 ปีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI 0.186–0.012, P=0.01) และพบประโยชน์ในด้านอื่น คือ พบ การลดลงของ new T1 lesions การลดลงของน้ำใน hypointense T1-weighted MRI lesions และคะแนน EDSS ร่วมกับผลในด้านความปลอดภัยที่ไม่แตกต่างจากการให้ placebo จากหลักฐานเชิงประจักษ์ของการศึกษาทั้ง 3 การศึกษา อาจกล่าวได้ว่า vitamin D₃ มีประโยชน์ในการเป็น add-on therapy สำหรับการรักษา RRMS แต่ขนาดการใช้ vitamin D₃ ที่เหมาะสมสำหรับข้อบ่งใช้รักษา RRMS นั้นยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด ทั้งนี้การใช้ vitamin D₃ ในขนาดสูงเกินกว่า 10,000 IU/day ต้องชั่ง

น้ำหนักระหว่างประโยชน์ที่จะได้รับเพิ่มขึ้นกับโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การเกิด hypercalcemia hyperuricemia รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจนต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ทั้งนี้การให้ vitamin D₃ ในทุกขนาดเพื่อรักษา RRMS ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 269–85.
2. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์. แนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคปลอกประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2561
3. Charalambidou E, Pantzaris M, Patrikios I. Multiple Sclerosis in Cyprus: A Fourteen Year (2000-2014) Epidemiological Study. *American Journal of Epidemiology and Infectious Disease.* 2016;4:1-9.
4. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. In: Raine CS, McFarland H, Hohlfeld R, eds. *Multiple Sclerosis: A Comprehensive Text.* 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:192-213.
5. จิตดาภา สามสีทอง. Common CNS Autoimmune and Treatment Recommendation. ใน ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์ บรรณาธิการ. *Pharmacotherapy of neurological disorders.* กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์น บริษัท ประชาชน จำกัด; 2559. หน้า 185-200.
6. สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับภาวะขาดวิตามินดีในคนไทย [Internet]. 2020. [cited 2020 Oct 21]. Available from: http://www.thaiendocrine.org/th/wp-content/uploads/2017/10/Vit-D-Booklet-20page_update-9 Sep17-2.pdf.
7. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* 2018;7(1):59-85.
8. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, et al. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol.* 2018;265(12):2893-2905.
9. สำนักงานอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. alfacalcidol [Internet]. 2020. [cited 2020 Oct 21]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_info/index?name=alfacalcidol&brand=&rctype=&drugno=
10. สำนักงานอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. Calcitriol [Internet]. 2020. [cited 2020 Oct 21]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_info/index?name=calcitriol&brand=&rctype=&drugno=
11. Saini V, Nadeem M, Kolb C, et al. Vitamin D: Role in Pathogenesis of Multiple Sclerosis. A Mechanistic View. 2015;(1):127-152.
12. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology.* 2019;93(20):1906-1916.
13. Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(5):597.

คำถามท้ายบทความ

- ข้อใดไม่เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพการเกิด Multiple Sclerosis
 - เกิดจาก activated T cells ผ่าน blood-brain barrier ไปกระตุ้นการอักเสบที่ระบบประสาทส่วนกลาง
 - เกิดการทำลายเซลล์ oligodendrocyte และชั้น myelin sheath ของใยประสาทที่ระบบประสาทส่วนกลาง
 - เกิดจากการติดเชื้อไวรัส หรือแบคทีเรียทำให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบที่ระบบประสาทส่วนกลาง
 - เกิดจากภาวะพร่องหรือภาวะขาด vitamin B ในร่างกาย ทำให้มี immunomodulator ลดลง
- ข้อใดไม่ใช่ชนิดของ โรค Multiple Sclerosis (MS)
 - Benign MS
 - Aggressive MS
 - Relapsing – Remitting MS
 - Primary Progressive MS
- ข้อใดเป็นลักษณะของโรค Multiple Sclerosis แบบ RRMS
 - มีอาการแบบระยะเริ่มแรก หลังจากมีอาการปลอกประสาทอักเสบแล้วการฟื้นตัวมักจะเกิดได้สมบูรณ์
 - เกิดอาการปลอกประสาทอักเสบเฉียบพลันเป็นช่วงๆ แล้วกลับเป็นซ้ำอีก อาการครั้งแรกๆ มักจะหายกลับสู่ระดับปกติ แต่เมื่อเวลาผ่านไปโรคจะเข้าสู่ระยะเรื้อรัง
 - เกิดอาการปลอกประสาทอักเสบเฉียบพลันเป็นช่วงๆ สลับกับช่วงปลอดอาการ จากนั้นการดำเนินโรคจะเป็นเรื่อยๆ เข้าสู่ระยะเรื้อรังจนไม่มีช่วงที่ปลอดจากโรค
 - ตั้งแต่เริ่มเป็นโรคจะมีการดำเนินโรคจะเข้าสู่ระยะเรื้อรัง จนไม่มีช่วงที่ปลอดจากโรคเลย
- ข้อใดเป็น disease modifying therapy ที่ใช้เป็น First-line สำหรับการรักษา Relapsing remitting active MS ตามแนวทางการรักษาของสถาบันประสาทวิทยา
 - Fingolimod
 - Natalizumab
 - Interferon beta
 - Cladribine
- Vitamin D มีคุณสมบัติใด ที่ทำให้อาจพิจารณาใช้เป็น add-on therapy สำหรับรักษา RRMS
 - ยับยั้งการทำงานของ myelin sheath ทำให้สร้าง inflammatory cytokines ลดลง
 - กระตุ้น antigen-specific Tr1 regulatory T cell ทำให้สร้าง inflammatory cytokines ลดลง
 - กระตุ้นการทำงานของ Th1 ทำให้สร้าง inflammatory cytokines ลดลง
 - ยับยั้งการทำงานของ oligodendrocyte ทำให้สร้าง inflammatory cytokines ลดลง
- เมื่อ vitamin D เข้าสู่ร่างกาย จะต้องถูกเปลี่ยนเป็น 1,25(OH)2D หรือ calcitriol ซึ่งเป็น active form ด้วยกระบวนการใดและที่ใด
 - Hydroxylation ครั้งแรกที่ตับและครั้งที่สองที่ไต
 - Hydroxylation ครั้งแรกที่ไตและครั้งที่สองที่ตับ
 - Conjugation ครั้งแรกที่ไตและครั้งที่สองที่ตับ
 - Conjugation ครั้งแรกที่ไตและครั้งที่สองที่ตับ
- ค่าใดเป็นค่าที่ใช้สำหรับติดตามระดับ vitamin D ในร่างกาย
 - 25-hydroxy-Vitamin D2
 - 25-hydroxy-Vitamin D3
 - 25(OH)D
 - 1,25(OH)2D
- ข้อใดจัดเป็น Vitamin D₃ ในรูป active form
 - Alfacalcidol
 - 1,25 dihydroxyvitamin D₃
 - Ergocalciferol
 - Cholecalciferol
- ภาวะใดที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษจาก Vitamin D₃ จากที่มีการศึกษาทางคลินิก
 - Hypercalcemia
 - Hyperuricemia
 - Reversible renal impairment
 - Hyperkalemia

10. จากการศึกษา meta-analysis ข้อใดถูกต้อง เกี่ยวกับผล การศึกษาด้านประสิทธิภาพของ vitamin D₃ ในการรักษา MS
- กลุ่มที่ได้ vitamin D₃ มีคะแนน EDSS ที่เพิ่มขึ้น แสดง ถึงการรุดหน้าของโรคลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
 - กลุ่มที่ได้ vitamin D₃ มีคะแนน EDSS ที่ลดลง แสดง ถึงการรุดหน้าของโรคลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
 - การได้ vitamin D₃ ในขนาดสูง พบประโยชน์ที่ เหนือกว่าขนาดต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับผลลัพธ์หลัก ทั้ง 4 อย่าง
 - การได้ vitamin D₃ ในขนาดสูง ทำให้การกลับมาเป็น ซ้ำของโรคใน 1 ปีแย่งลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
11. จากการศึกษา meta-analysis ข้อใดถูกต้อง เกี่ยวกับผล การศึกษาด้านความปลอดภัยของ vitamin D₃ ในการเป็น add-on therapy สำหรับรักษา MS
- การเกิด Nausea พบได้น้อยกว่า 10% ในกลุ่มที่ได้ vitamin D
 - การเกิด hypercalcemia พบได้มากกว่า 10% ใน กลุ่มที่ได้ vitamin D₃
 - การเกิด Nephrolithiasis พบได้มากกว่า 10% ใน กลุ่มที่ได้ vitamin D₃
 - การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก vitamin D₃ ไม่ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ placebo
12. จากการศึกษา SOLAR trial ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผล การศึกษาด้านประสิทธิภาพ vitamin D₃ ในการเป็น add-on therapy สำหรับ RRMS
- กลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ ไม่พบการดำเนินไปของโรค จากการประเมินด้วย NEDA-3 criteria ในสัปดาห์ที่ 48 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ
 - กลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ ลดการกลับเป็นซ้ำของโรคใน 1 ปี (annualized relapse rate) อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo
 - กลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ มี CUA lesions ลดลง 32% เมื่อเทียบกับ Baseline ซึ่งมีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ กลุ่มที่ได้รับ placebo
 - กลุ่มที่ได้รับ vitamin D₃ พบการเกิด New T1-hypointense ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ เทียบกับ กลุ่มที่ได้รับ placebo
13. จากการศึกษา SOLAR trial ข้อใดกล่าวไม่ถูกต้อง
- เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ vitamin D₃ ในขนาด 14,000 IU/day ให้เป็น add-on therapy ร่วมกับยา Interferon beta-1a เปรียบเทียบกับ placebo
 - ผลลัพธ์หลักในการศึกษานี้คือ คะแนนประเมิน No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) ที่ 48 สัปดาห์ ซึ่ง NEDA-3 เป็น Criteria ที่ใช้สำหรับ ประเมินการรุดหน้าของโรค
 - ผลลัพธ์รองในการศึกษา ได้แก่ รอยโรคที่ตรวจด้วย MRI, คะแนนประเมิน EDSS, การกลับมาเป็นโรคซ้ำใน 1 ปี และการติดตามด้านความปลอดภัย
 - ในการศึกษาจะวัดผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองของ การศึกษาที่ 96 สัปดาห์
14. จากการศึกษา CHOLINE trial ข้อใดกล่าวไม่ถูกต้อง
- เป็นการศึกษาแบบ randomized placebo-controlled trial ทำการศึกษาในผู้ที่เป็น RRMS และ ได้รับ interferon beta-1a
 - เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ vitamin D₃ ใน ขนาดสูงมาก คือ 100,000 IU/day ให้เป็น add-on therapy เปรียบเทียบกับ placebo
 - ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การลดลงของการ กลับมาเป็นซ้ำภายใน 1 ปี
 - ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีลักษณะพื้นฐานทั่วไปไม่แตกต่างกัน ยกเว้นการกลุ่มที่ได้ vitamin D₃ มีอายุมากกว่า กลุ่มที่ได้รับ placebo
15. จากการศึกษา CHOLINE trial ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผล การศึกษา
- การได้ vitamin D₃ มีผลลัพธ์หลักในการศึกษา คือ การกลับเป็นซ้ำของโรคใน 1 ปี ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo
 - การได้ vitamin D₃ ไม่พบประโยชน์จากผลลัพธ์รอง ได้แก่ การลดลงของ new T1 lesions, การลดลงของ น้ำใน hypointense T1-weighted MRI lesions และการลดลงของ EDSS เมื่อเทียบกับการได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- c) การได้ vitamin D₃ พบว่ามีผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จนต้องได้รับการรักษา (treatment emergent adverse events ,TEAEs) มากกว่าการได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- d) การได้ vitamin D3 พบว่ามีผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต้องได้รับการรักษาและนำไปสู่การหยุด vitamin D3 (Serious TEAE leading to treatment discontinuation) มากกว่าการได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ