

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเกิดจากความผิดปกติของการทำงานของไต ทำให้เกิดการคั่งของของเสียและสูญเสียสมดุลของเกลือแร่ น้ำ กรดและด่างในร่างกาย รวมทั้งเกิดความผิดปกติจากการขาดฮอร์โมนที่สร้างโดยไต ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีอุบัติการณ์การเกิดโรคมามากขึ้นเรื่อย ๆ ทั่วโลกและเป็นปัญหาต่อระบบสุขภาพของไทย เนื่องจากมีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยจะเสียชีวิตภายใน 1-6 เดือน วิธีการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ดีที่สุด คือ การปลูกถ่ายไต ทั้งในด้านการยืดอายุของผู้ป่วยให้ยาวนานขึ้น ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีจนสามารถทำงานได้ตามปกติ และเสียค่าใช้จ่ายในระยะยาวต่ำที่สุด¹

ทั่วโลกมีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตไปแล้วมากกว่า 500,000 ราย ในประเทศไทยได้เริ่มทำการผ่าตัดปลูกถ่ายไตครั้งแรกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปีพ.ศ.2515 หลังจากนั้นเป็นต้นมาก็มีการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมากขึ้นตามโรงพยาบาลต่าง ๆ ทั่วประเทศ สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยได้จัดเก็บข้อมูลการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ.2546 ถึง พ.ศ. 2551 มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งสิ้น 4,202 รายจากสถาบันที่เข้าร่วมโครงการลงทะเบียนปลูกถ่ายอวัยวะ 23 แห่งทั่วประเทศ² หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาสารนครเชียงใหม่ นับเป็นโรงพยาบาลในส่วนภูมิภาคแห่งแรกที่มีการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ตั้งแต่ พ.ศ.2531 มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตไปแล้ว 300 ราย สถิติจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในปี พ.ศ.2549, 2550, 2551 เท่ากับ 21, 20, 16 รายตามลำดับ³

ในปัจจุบันการปลูกถ่ายไตมีผลการรักษาที่ดีขึ้นอย่างมาก เป็นผลมาจากการพัฒนาอย่างต่อเนื่องของหลายปัจจัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นในการป้องกันและรักษาปฏิกิริยาปฏิเสธสิ่งปลูกถ่าย⁴ โดยเฉพาะกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน ได้แก่ ไซโคลสปอริน และ แทคโครลิมีส ซึ่งเป็นมาตรฐานหลักของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน และทำให้การอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่ายที่ 1 ปีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 90 อย่างไรก็ตาม ในระยะยาวพบว่าอัตราการสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่ายในระยะเวลามากกว่า 5 ปีกลับไม่ดีขึ้น⁵ เนื่องจากการได้รับกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นระยะเวลานานกว่า 10 ปีส่งผลเสียต่อการทำงานของอวัยวะและการอยู่รอดของผู้ป่วยในระยะยาว โดยทำให้เกิด

ภาวะไตวายในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ ปอด ตับ และลำไส้เล็ก จากรายงานพบว่าผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะอื่นนอกจากไตมากกว่าร้อยละ 10 ต้องการการรักษาเพื่อทดแทนไตเมื่อได้รับกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินติดต่อกัน 10 ปี⁶ การสูญเสียการทำงานของอวัยวะที่ปลูกถ่ายนี้สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น 3 เท่า นอกจากนี้ยังลดคุณภาพชีวิตในการอยู่รอดของผู้ป่วย และเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลมากขึ้น 4 เท่า⁷

ภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง หรือ Chronic Renal Allograft Dysfunction (CRAD) เป็นภาวะที่พบบ่อยหลังปลูกถ่ายไต บางรายมีอาการรุนแรงจนต้องเสียชีวิตไป บางรายวินิจฉัยได้เร็วอาจรักษาทำให้ไตกลับมาทำหน้าที่ปกติได้ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสาเหตุและการดูแลรักษา⁸อุบัติการณ์ของ CRAD พบได้ร้อยละ 26-40 ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต⁹⁻¹² โดยการทำงานของไตที่ปลูกถ่ายเกิดจากสาเหตุหลายประการ ประกอบด้วย การเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะ พิษต่อไตของกลุ่มยายับยั้งแคลซินูริน Chronic Allograft Nephropathy (CAN) การติดเชื้อโรคของกลุ่มหลอดเลือดฝอยของไต การบาดเจ็บระหว่างการเก็บรักษาอวัยวะก่อนปลูกถ่ายและการอุดกั้น^{8, 13} โดยกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเป็นสาเหตุหลักของการเกิด CRAD และก่อให้เกิดการสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่าย^{4, 14}

เอเวอโรลิมีส เป็นยาควบคุมภูมิคุ้มกันในกลุ่มยายับยั้ง Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณในการเพิ่มจำนวนของเซลล์โดยยับยั้งการทำงานของโปรตีนชนิด mTOR¹⁵ ได้รับการรับรองจากหน่วยงานเพื่อการประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์แห่งยุโรปเมื่อปี พ.ศ. 2547 เพื่อใช้ในการป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและหัวใจโดยใช้ร่วมกับไซโคลสปอรินขนาดต่ำ^{16, 17} ในปัจจุบันกลุ่มยายับยั้ง mTOR ประกอบด้วยยา 2 ชนิด ได้แก่ ซิโรลิมีส และเอเวอโรลิมีส ซึ่งคุณสมบัติสำคัญของกลุ่มยายับยั้ง mTOR คือ การไม่มีพิษต่อไต^{14, 18-19} การศึกษาในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นการใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR ร่วมกับการลดขนาดยาหรือหยุดการใช้กลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินที่ทำให้เกิดพิษต่อไต จุดประสงค์เพื่อลดพิษต่อไต ลดผลข้างเคียงอื่นของกลุ่มยายับยั้งแคลซินูริน ชะลอการดำเนินโรคของ CAN และช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้น การเพิ่มกลุ่มยายับยั้ง mTOR ในสูตรยาควบคุมภูมิคุ้มกันให้ประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่มีภาวะ CAN เหนือกว่าการลดขนาดกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเพียงอย่างเดียวซึ่งอาจส่งผลดีต่อผลการรักษาในระยะยาว^{16, 20}

มีการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR หลายการศึกษาพบว่า การได้รับกลุ่มยายับยั้ง mTOR ร่วมกับการลดขนาดยาหรือหยุดการใช้กลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ดีขึ้นและชะลอการเสื่อมของไต²¹⁻²⁵ การเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยายับยั้งแคลซินูริน แต่มีระดับครีเอตินิน

ในซีรัมต่ำกว่า พบอาการไม่พึงประสงค์ของการกดการทำงานของไขกระดูกและระดับไขมันในเลือดสูงมากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยายับยั้ง mTOR⁵

อย่างไรก็ตาม จากการรวบรวม 6 การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 1,047 ราย ที่เปลี่ยนการใช้ยาจากกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเป็นไซโรลิมีต พบว่าการหยุดยากลับยายับยั้งแคลซินูรินสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าชำระครีเอตินินของไตที่ 1 ปี ($p < 0.0001$) และมีภาวะความดันโลหิตสูงน้อยลง ($p = 0.0006$) แต่ในขณะเดียวกันพบความเสี่ยงของปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันเพิ่มขึ้นร้อยละ 8 ($p = 0.002$) แม้ว่าอุบัติการณ์ของการสูญเสียอวัยวะและการเสียชีวิตจะไม่แตกต่างกัน²⁶ และหากหยุดไซโคลสปอรินและให้ไซโรลิมีตในช่วงแรกหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต พบว่าอัตราการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับไซโคลสปอริน (ร้อยละ 17.5 และ 2.5 ตามลำดับ, $p = 0.002$) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มไซโรลิมีตสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับไซโคลสปอรินอีกด้วย¹⁶ จะเห็นได้ว่าการใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR หลังหยุดการใช้กลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินส่วนใหญ่อาจให้ผลการรักษาที่ดี แต่มีบางการศึกษาที่เพิ่มความเสี่ยงของปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน และพบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังนั้นไม่ใช่ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะทุกรายที่จะได้รับประโยชน์และตอบสนองต่อการได้รับกลุ่มยายับยั้ง mTOR

ผลการรักษาจากหลายการศึกษาพบว่า ระดับโปรตีนในปัสสาวะ^{14, 27-29} การไม่พบโปรตีนในปัสสาวะ^{30, 31} อัตราการกรองของไตมากกว่า 40 มิลลิลิตรต่อนาที³² เชื้อชาติผิวดำ³² อัตราส่วนโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.11³² การได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเปลี่ยนยา และระดับเอนไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนสที่ 1 เดือนหลังจากเปลี่ยนจากกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเป็นไซโรลิมีต³¹ เป็นปัจจัยทำนายการตอบสนองที่ดีของไตและการได้รับประโยชน์จากการเปลี่ยนการใช้ยาจากกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเป็นไซโรลิมีตของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างของระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเปลี่ยนยา การติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสและระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงระยะเวลาที่เปลี่ยนยาแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จ และกลุ่มผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการเปลี่ยนยา^{18, 30} ซึ่งแสดงถึงช่วงระยะเวลาที่เปลี่ยนยาและความรุนแรงของภาวะ CRAD เป็นปัจจัยที่กำหนดผลการรักษาของไซโรลิมีต

จะเห็นได้ว่าปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD หลังจากได้รับไซโรลิมีตจากการศึกษาต่าง ๆ มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากรูปแบบการศึกษาเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่อการศึกษา ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย ปัจจัยต่าง ๆ ที่นำมาวิเคราะห์ทางสถิติ รวมทั้งการกำหนดความหมายของการตอบสนองหรือการประสบผลสำเร็จในการรักษาที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ในปัจจุบันไม่มีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD ในเอเวโรลิมีตซึ่งอาจมีผลการรักษาที่แตกต่างจากไซโรลิมีตได้ เนื่องจากความแตกต่างของคุณสมบัติทาง

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา ได้แก่ เอเวอโรลิมีตมีชีวปริมาณออกฤทธิ์มากกว่า จับกับโปรตีนในเลือดน้อยกว่า และมีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่าไซโรลิมีต³³ การบริหารยาเมื่อให้ร่วมกับไซโคลสปอริน เอเวอโรลิมีตสามารถบริหารยาได้สะดวกกว่า เนื่องจากสามารถให้ร่วมกับไซโคลสปอรินได้ในขณะที่ไซโรลิมีตต้องให้ห่างจากไซโคลสปอรินอย่างน้อย 4 ชั่วโมง¹⁶ นอกจากนี้ในบางการศึกษาพบว่าการให้ไซโรลิมีตร่วมกับไซโคลสปอรินมีผลเพิ่มอัตราการเกิดพิษต่อไตของไซโคลสปอรินและทำให้การทำงานของไตแย่ลง เนื่องจากไซโรลิมีตเพิ่มความเข้มข้นของไซโคลสปอรินในเลือดและในอวัยวะต่าง ๆ^{16, 34, 35} รวมทั้งจากการทดลองในหนูพบว่า ไซโรลิมีตเสริมฤทธิ์ของไซโคลสปอรินโดยเพิ่มความเข้มข้นของไซโคลสปอรินในสมองของหนูทดลอง ส่งผลเสียต่อการเปลี่ยนแปลงพลังงานของไมโทคอนเดรีย ในขณะที่เอเวอโรลิมีตมีผลลดความเข้มข้นของไซโคลสปอรินในสมอง^{26, 36}

ปัจจุบันการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ไม่มีการศึกษาในเอเวอโรลิมีต รวมทั้งขาดข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตคนไทย จากปัญหาต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้นจึงเป็นเหตุผลให้ผู้ศึกษาสนใจศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีตเป็นหลัก รวมทั้งศึกษาผลทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้เอเวอโรลิมีต ณ หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ เพื่อให้ได้ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตคนไทย และนำผลที่ได้จากการศึกษาไปใช้เป็นแนวทางในการวางแผนการรักษาผู้ป่วย ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีตเป็นหลัก

วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาผลทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้เอเวอโรลิมีตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มี CRAD

1.3 นิยามศัพท์เฉพาะในการศึกษา

ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ของไต ทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง หมายถึง ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์และสามารถร่วมทำนายผลการรักษาภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง

ผลการรักษาภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง หมายถึง การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรังหลังจากได้รับแผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก โดยประเมินจากร้อยละของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส

ภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง (Chronic Renal Allograft Dysfunction, CRAD) หมายถึง ภาวะไตที่ปลูกถ่ายของผู้ป่วยมีการทำงานลดลงซึ่งเกิดขึ้นหลังจากผ่าตัดปลูกถ่ายไตมากกว่า 3 เดือน โดยพิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เปรียบเทียบกับระดับครีเอตินินในซีรัมครั้งที่ผ่านมา

แผนการรักษาด้วยยาเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก หมายถึง การใช้ยาเอเวอโรลิมีสเป็นตัวหลักในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ร่วมกับการลดขนาดยาหรือหยุดการใช้กลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน ซึ่งได้แก่ ไซโคลสปอริน และ แทคโครลิมีส

ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและเข้ารับการรักษาต่อเนื่องที่หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่

ผลทางคลินิก (Clinical outcome) หมายถึง ค่าการทำงานของไตทางคลินิก ได้แก่ ระดับครีเอตินินในซีรัม อัตราการกรองของไต อุบัติการณ์ของการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน การสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่ายและผู้ป่วยเสียชีวิตที่ 3 และ 6 เดือน หลังได้รับเอเวอโรลิมีส

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse event: AE) หมายถึง อาการหรือผลที่เกิดซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์เมื่อใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ไม่ว่าจะเกิดจากการใช้เกินขนาด โดยจงใจหรืออุบัติเหตุ การใช้ในทางที่ผิด ความบกพร่องของผลิตภัณฑ์สุขภาพหรือการหยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยอาจสัมพันธ์กับการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพนั้นหรือไม่ก็ตาม³⁷

อัตราการกรองของไต หมายถึง อัตราการกรองของไตที่คำนวณโดยใช้สูตรของ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)³⁸ ได้แก่

อัตราการกรองของไต = $186 \times \text{ระดับครีเอตินินในซีรัม}^{-1.154} \times \text{อายุ}^{-0.203} \times (0.742 \text{ สำหรับผู้หญิง}) \times (1.212 \text{ สำหรับคนผิวดำ})$

1.4 ประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษา เจริญทฤษฎีและ/ หรือเชิงประยุกต์

- 1) ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก และเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจสำหรับแพทย์ในการพิจารณาใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม
- 2) เป็นข้อมูลพื้นฐานแก่แพทย์และเภสัชกรในการเฝ้าระวังติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการใช้เอเวอโรลิมีสผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตเพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา