

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารตำราและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องโดยครอบคลุมหัวข้อต่าง ๆ ได้แก่

- 2.1 การปลูกถ่ายไตและยากดภูมิคุ้มกัน
- 2.2 ภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง
- 2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง โดยใช้แผนการรักษาด้วยยาไซโรลิมัสเป็นหลัก
- 2.4 งานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 การปลูกถ่ายไตและยากดภูมิคุ้มกัน

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย เนื่องจากยังไม่มีการรักษาใด ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะทนโดยไม่ต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกัน จุดประสงค์สำคัญของการให้ยากดภูมิคุ้มกัน คือ การให้ร่างกายยอมรับอวัยวะใหม่ที่แปลกปลอมเข้ามาอยู่ในร่างกายได้ โดยที่อวัยวะนั้นยังคงสามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติหรือใกล้เคียงปกติ และเพื่อลดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันในร่างกายของผู้รับอวัยวะที่อาจก่อให้เกิดผลร้ายแรงต่อตัวผู้รับอวัยวะ<sup>39,40</sup>

ในอดีตการให้ยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีจุดมุ่งหมายสำคัญในการป้องกันและรักษาภาวะต่อต้านอวัยวะ ปัจจุบันการให้ยากดภูมิคุ้มกันอาจขยายขอบเขตกว้างขึ้น โดยคาดหวังว่ายากดภูมิคุ้มกันที่ให้แก่ผู้ป่วยอาจช่วยเอื้อหรืออย่างน้อยไม่ขัดขวางการเกิดภาวะทน แม้ว่าการปลูกถ่ายไตจะได้มีการดำเนินการมาแล้วกว่า 30 ปีและมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอย่างกว้างขวาง ตลอดจนมีการพัฒนาตัวใหม่ ๆ มาใช้กับผู้ป่วย แต่ปัจจุบันยังไม่มียากดภูมิคุ้มกันที่มีคุณสมบัติในอุดมคติ ยาแต่ละตัวมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน การใช้ยาในผู้ป่วยแต่ละรายจึงจำเป็นต้องคำนึงถึงกลไกการออกฤทธิ์ ผลข้างเคียงของยา เกสชีววิทยาของยาและหลักฐานทางคลินิกที่บ่งชี้ถึงประสิทธิภาพและประสิทธิผลของยาแต่ละตัว กล่าวโดยรวมหลักการให้ยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยควรพิจารณาเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ตามเหตุผลและความจำเป็นมากกว่าการให้ยาเหมือนกันทุกราย<sup>39</sup>

การให้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจะได้รับสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ประกอบด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน 3 ชนิด โดยกลุ่มยาที่ยัง

แคลซินูรินหรือกลุ่มยายับยั้ง mTOR จะเป็นกลุ่มยามาตรฐานหลักที่ใช้ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน และใช้ร่วมกับสเตียรอยด์ และกลุ่มยายับยั้งเมตาบอลิซึม<sup>41,42</sup> การใช้ยากดภูมิคุ้มกันควรคำนึงถึงประสิทธิภาพในการกดภูมิคุ้มกันสูงสุดที่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงจากการกดภูมิคุ้มกันน้อยที่สุด และในขณะที่เดียวกันยังสามารถรักษาหน้าที่การทำงานของไตให้ปกติไว้ได้นานที่สุด ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มขึ้นอย่างมากเกี่ยวกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในรูปแบบต่าง ๆ ที่อาจช่วยลดผลข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น การลดขนาดหรือหยุดการใช้กลุ่มยายับยั้งแคลซินูริน หรือ การหยุดใช้สเตียรอยด์ เป็นต้น<sup>4</sup>

นอกจากชนิดของยาที่ต้องศึกษาและพิจารณาเลือกใช้แล้ว ระยะเวลาภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะก็มีความสำคัญในการตัดสินใจเลือกชนิดของยาด้วย โดยการให้ยากดภูมิคุ้มกันใน การปลูกถ่ายไตโดยทั่วไปจะแบ่งออกเป็น 3 ลักษณะ<sup>8, 40, 43</sup> ได้แก่

1) การใช้ยากดภูมิคุ้มกันแบบชักนำ เป็นการให้ยากดภูมิคุ้มกันในช่วง 3 ถึง 6 เดือนแรกของการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อกดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ลดน้อยลงอย่างรวดเร็ว จนร่างกายสามารถยอมรับอวัยวะใหม่ที่เพิ่งได้รับเข้ามาโดยไม่มีปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน การให้ยาแบบชักนำอาจให้ได้ 2 ประเภท คือ

1.1) การให้ยาชนิดเดียวกับแบบคงระดับ โดยให้ยาหลายชนิดที่ออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันต่างกัน แต่การให้ในระยะชักนำนี้จะใช้ขนาดยาที่สูงกว่าในระยะคงระดับ วิธีการให้ยาและขนาดยาที่ใช้ในช่วงแรกนี้ค่อนข้างหลากหลายแตกต่างกันไปในแต่ละสถาบันที่ทำการปลูกถ่ายไต แต่มีหลักการคล้ายกันคือ ให้ขนาดยาสูงในช่วงแรกไประยะหนึ่งแล้วค่อย ๆ ลดขนาดยาลงช้า ๆ ผู้ระยะคงระดับ

1.2) การใช้ยาอื่นที่มีประสิทธิผลสูงในการกดภูมิคุ้มกันมาให้ในช่วงแรกพร้อมกับยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในระยะคงระดับ เช่น สารภูมิคุ้มกันต้านเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซท์ เพื่อต้องการชักนำให้มีการกดระบบภูมิคุ้มกันอย่างรวดเร็ว โดยการให้ยาที่มีการออกฤทธิ์อย่างเฉาะเจาะจงมากขึ้น

2) การใช้ยากดภูมิคุ้มกันแบบคงระดับ เป็นการให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว ภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต 3 ถึง 6 เดือนไปแล้ว เป็นช่วงที่ร่างกายและอวัยวะที่ปลูกถ่ายมีการปรับตัวและ โอกาสการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันลดลง การใช้ยากดภูมิคุ้มกันจึงพิจารณาลดจำนวนหรือขนาดยาลงได้

3) การใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อรักษาปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน การรักษาปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันต้องวินิจฉัยให้เร็วและให้การรักษาด้วยยาทันที อาจเป็นยากดภูมิคุ้มกัน หรือ

สารภูมิต้านทานเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของปฏิกิริยาปฏิเสธไต  
เฉียบพลัน

### กลุ่มยาที่ยับยั้งแคลซิทริน<sup>39</sup>

#### ไซโคลสปอริน

รูปแบบยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันคือ ไมโครอิมัลชันไซโคลสปอริน ถูกดูดซึมทางลำไส้เล็ก โดยมีระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 1-2 ชั่วโมงหลังรับประทาน และมีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ  $7.3 \pm 1.6$  ชั่วโมง การดูดซึมยาหรือชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยานี้ขึ้นกับการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-glycoprotein ที่เซลล์ผนังเยื่อบุลำไส้ ทำให้เกิดจลนศาสตร์ของไซโคลสปอรินในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแปรปรวนมากทั้งระหว่างผู้ป่วยและภายในผู้ป่วย รวมทั้งการได้รับยาบางอย่างที่ออกฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 จะมีผลทำให้การดูดซึมของยาเปลี่ยนแปลงไป ทำให้มีผลต่อระดับยา ยาบางอย่างแม้ไม่มีผลกระตุ้นหรือยับยั้ง CYP3A4 แต่ใช้ CYP3A4 ในการถูกเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกับไซโคลสปอรินก็อาจมีผลต่อระดับยาด้วย

การให้ไซโคลสปอรินแก่ผู้ป่วยแต่ละรายในขนาดพอดีมีความสำคัญเนื่องจากไซโคลสปอรินมีช่วงระดับยาของการรักษาแคบ ระดับยาที่ต่ำเกินไปอาจทำให้เสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน ขณะที่ขนาดยาสูงเกินไปทำให้เสี่ยงต่อพิษต่อไต จึงจำเป็นต้องใช้วิธีปรับขนาดยาตามระดับยาที่วัดได้ในเลือด

ปัจจุบันแนะนำให้ตรวจติดตามระดับยาในเลือดของไซโคลสปอรินด้วยค่า  $C_2$  (ระดับยาหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง) การศึกษาพบว่าระดับ  $C_2$  สามารถทำนายโอกาสเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันและพิษต่อไตของไซโคลสปอริน แต่ยังไม่มีความแน่ชัดว่าระดับ  $C_2$  ณ ช่วงเวลาต่าง ๆ หลังปลูกถ่ายไตระดับใดจึงจะเป็นระดับที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยไทย ในประเทศตะวันตกมีผู้แนะนำให้รักษาด้วยระดับยา  $C_2$  ซึ่งเป็นคำแนะนำทั่วไป (ตามตารางที่ 2.1) ควรทำการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของไซโคลสปอรินเมื่อคงขนาดยาเดิมเป็นระยะเวลาประมาณ 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา โดยทั่วไปแนะนำให้วัดระดับ  $C_2$  ของการให้ยาครั้งที่ 4 เพื่อให้ระดับยาเข้าสู่ภาวะคงที่

ตารางที่ 2.1 ระดับยาไซโคลสปอรินหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมงที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

| ระยะเวลาหลังได้รับการปลูกถ่ายไต<br>(เดือน) | ระดับยาหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง<br>(ไมโครกรัม/มล.) |
|--|---|
| 1  | 1.7   |
| 2  | 1.5   |
| 3  | 1.3   |
| 4-6  | 1.1   |
| 7-12                                       | 0.9   |
| >12  | 0.8   |

อาการไม่พึงประสงค์ของไซโคลสปอรินที่สำคัญ ได้แก่ พิษต่อไต โรคของระบบหลอดเลือดขนาดเล็ก พยาธิสภาพของหัวใจและหลอดเลือด ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ ความผิดปกติทางเมตาบอลิก เช่น เบาหวานและไขมันในเลือดสูง ตลอดจนผลต่อความสวยงามและการติดเชื้อ รวมทั้งอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ได้แก่ อาการสั่น ความรู้สึกสัมผัสเสื่อม ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับไซโคลสปอริน ได้แก่ การเกิดภาวะโพแทสเซียมสูง แมกนีเซียมต่ำ กรดยูริกสูง หรือมีภาวะกรดจากเมตาบอลิซึม

#### แทคโครลิมีส

แทคโครลิมีสมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8 ชั่วโมงทำให้ต้องบริหารยาทุก 12 ชั่วโมง ภาวะพหุพันฐานของ CYP3A4 และ P-glycoprotein มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของแทคโครลิมีส เช่นเดียวกับไซโคลสปอริน แนะนำให้ใช้ขนาดยาแทคโครลิมีส 0.15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ทุก 12 ชั่วโมง

การตรวจติดตามระดับยาในเลือด แนะนำให้เจาะที่ระดับยาค่ำสุด ( $C_0$ ) และรักษา  $C_0$  ในระดับ 10-20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในช่วง 3 เดือนแรก และ 5-15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรหลัง 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไต และควรวัดระดับยาหลังเปลี่ยนแปลงขนาดยาเป็นเวลา 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต โดยทั่วไปควรวัดระดับ  $C_0$  ของการให้ยาครั้งที่ 3 หลังเปลี่ยนแปลงขนาดยาหรือได้รับยาที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของแทคโครลิมีส

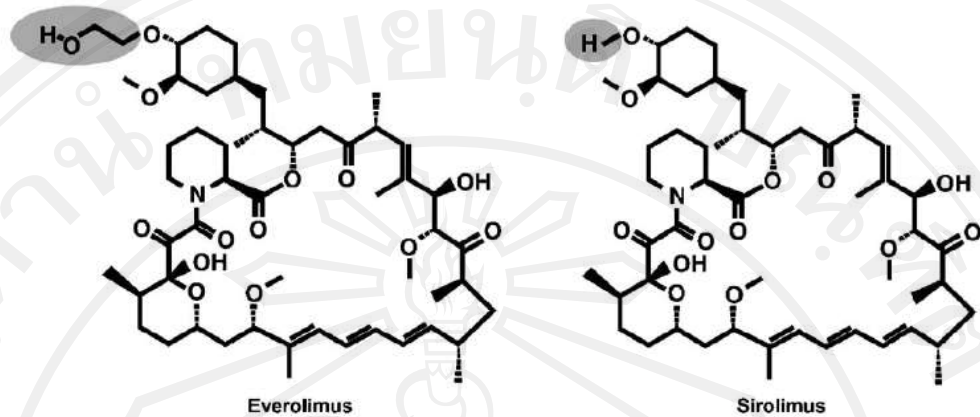
แทคโครลิมีสมีอาการไม่พึงประสงค์ที่คล้ายคลึงกับไซโคลสปอริน เมื่อเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างไซโคลสปอรินและแทคโครลิมีส พบว่าไซโคลสปอรินมีอุบัติการณ์

การเกิดความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง ตลอดจนผลต่อความสวยงาม เช่น เหงือกบวมและภาวะมีขนแบบชายมากกว่าเพศโครลิมีส ขณะที่เพศโครลิมีสมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทคืออาการสั่นและภาวะเบาหวานหลังปลูกถ่ายไตมากกว่า โดยพบภาวะเบาหวานหลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่ได้รับเพศโครลิมีส เท่ากับร้อยละ 8 เทียบกับร้อยละ 3.7 ในผู้ป่วยที่ได้ไซโคลสปอริน

### กลุ่มยาที่ยับยั้ง Mammalian target of rapamycin (mTOR)

เอเวอโรลิมีส และไซโรลิมีส เป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มยาที่ยับยั้ง Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) หรือกลุ่ม Proliferation Signal Inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณในการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์โดยยับยั้งการทำงานของโปรตีนชนิด mTOR<sup>15</sup> ปัจจุบันมีการใช้กลุ่มยาที่ยับยั้ง mTOR เป็นทั้งตัวหลักในสูตรยากดภูมิคุ้มกันและเป็นยาร่วมด้านในสูตรยาที่มีกลุ่มยาที่ยับยั้งแคลซินูรินเป็นยาหลัก เนื่องจากกลุ่มยาที่ยับยั้ง mTOR สามารถเสริมฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นได้เพราะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาตัวอื่น ๆ ประกอบกับการที่กลุ่มยาที่ยับยั้ง mTOR มีผลข้างเคียงต่ออวัยวะต่าง ๆ น้อย โดยเฉพาะไม่มีผลข้างเคียงในแง่พิษต่อไตจึงเป็นข้อได้เปรียบเมื่อเทียบกับกลุ่มยาที่ยับยั้งแคลซินูริน ทำให้มีการนำกลุ่มยาที่ยับยั้ง mTOR มาใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายอวัยวะ<sup>15, 39</sup>

ทั้งเอเวอโรลิมีสและไซโรลิมีส เป็นสารกลุ่มแมคโคไรด์ที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกัน โดยมีความแตกต่างเฉพาะหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 40 ของเอเวอโรลิมีส (ดังรูปที่ 2.1) ซึ่งตำแหน่งนี้ทำให้คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาสองตัวนี้แตกต่างกันหลายประการ (ดังตารางที่ 2.2) ได้แก่ เอเวอโรลิมีสมีชีวปริมาณออกฤทธิ์มากกว่า จับกับโปรตีนในเลือดน้อยกว่า และมีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่าไซโรลิมีส<sup>16, 26, 33</sup> ทำให้เอเวอโรลิมีสใช้ระยะเวลาเพื่อให้ระดับยาเข้าสู่ภาวะคงที่สั้นกว่าโดยใช้ระยะเวลา 4 วัน ในขณะที่ไซโรลิมีสใช้ระยะเวลา 5-7 วัน<sup>33, 44</sup>



รูปที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของเอเวอโรลิมีตและไซโรลิมีต<sup>26</sup>

ตารางที่ 2.2 เกณฑ์ขงนศาสตร์ของเอเวอโรลิมีตและไซโรลิมีต<sup>33</sup>

| คุณสมบัติ                          | เอเวอโรลิมีต            | ไซโรลิมีต                |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| ชีวปริมาณออกฤทธิ์                  | ร้อยละ 20               | ร้อยละ 14                |
| ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุด           | 1-2 ชั่วโมง             | 1-2 ชั่วโมง              |
| ค่าครึ่งชีวิต                      | 28 ชั่วโมง              | 62 ชั่วโมง               |
| การบริหารยา                        | วันละสองครั้ง           | วันละครั้ง               |
| ระยะเวลาที่ระดับยาเข้าสู่ภาวะคงที่ | 4 วัน                   | 5-7 วัน                  |
| การจับกับโปรตีน                    | ร้อยละ 74               | ร้อยละ 92                |
| ระดับยาเป้าหมาย                    | 3-8 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร | 4-12 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร |

การบริหารยาเมื่อให้ร่วมกับไซโคลสปอริน เอเวอโรลิมีตสามารถบริหารยาได้สะดวกกว่าสามารถให้ร่วมกับไซโคลสปอรินได้ในขณะที่ไซโรลิมีตต้องให้ห่างจากไซโคลสปอรินอย่างน้อย 4 ชั่วโมง<sup>16</sup> เนื่องจากไซโคลสปอรินเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ของไซโรลิมีตถึงร้อยละ 240 เมื่อรับประทานยาพร้อมกัน แต่ไซโคลสปอรินมีผลต่อเอเวอโรลิมีตน้อยกว่าจึงสามารถให้ยาทั้งสองตัวในเวลาเดียวกันได้<sup>45</sup>

นอกจากนี้ในบางการศึกษาพบว่า การให้ไซโรลิมีตร่วมกับไซโคลสปอรินมีผลเพิ่มอัตราการเกิดพิษต่อไตของไซโคลสปอรินและทำให้การทำงานของไตแย่ลง เนื่องจากไซโรลิมีตเพิ่มความเข้มข้นของไซโคลสปอรินในเลือดและในอวัยวะต่าง ๆ<sup>16, 34, 35</sup> รวมทั้งจากการทดลองในหนูพบว่า ไซโรลิมีตเสริมฤทธิ์ของไซโคลสปอริน โดยเพิ่มความเข้มข้นของไซโคลสปอรินใน

สมองของหนูทดลอง ส่งผลเสียต่อการเปลี่ยนแปลงพลังงานของไมโทคอนเดรีย ในขณะที่เอเวโรลิมีตส์มีผลลดความเข้มข้นของไซโคลสปอรินในสมอง<sup>26, 36</sup>

กลุ่มยายับยั้ง mTOR มีความแปรปรวนทั้งระหว่างผู้ป่วยและภายในผู้ป่วยสูง เช่นเดียวกับกลุ่มยายับยั้งแคลซินูริน ทำให้การบริหารยามีความจำเป็นต้องตรวจติดตามระดับยาในเลือดที่เวลาต่ำสุด การวัดระดับยาเพื่อให้อยู่ในช่วงของการรักษาที่เหมาะสมมีความจำเป็นเพื่อป้องกันการเกิดพิษจากยา นอกจากนี้เอเวโรลิมีตส์และไซโรลิมีตส์ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 เช่นเดียวกับกลุ่มยายับยั้งแคลซินูริน ดังนั้นยาที่มีผลต่อ CYP3A4 จะมีผลต่อระดับยาเอเวโรลิมีตส์และไซโรลิมีตส์เช่นเดียวกัน<sup>39</sup>

เอเวโรลิมีตส์ได้รับการรับรองจากหน่วยงานเพื่อการประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์แห่งยุโรปเมื่อปี พ.ศ. 2547 สำหรับการป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธไตในการปลูกถ่ายไตและหัวใจโดยใช้ร่วมกับไซโคลสปอรินขนาดต่ำ<sup>16, 17</sup> ส่วนไซโรลิมีตส์ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2543 เพื่อใช้ในการป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยใช้ร่วมกับไซโคลสปอรินและสเตียรอยด์<sup>46</sup>

การใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต สามารถแบ่งได้ 4 ลักษณะด้วยกัน

1) การใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR เป็นยาหลักในสูตรยากดภูมิคุ้มกันโดยหลีกเลี่ยงการใช้กลุ่มยายับยั้งแคลซินูริน เป็นการใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR ตั้งแต่ระยะชักนำหลังปลูกถ่ายไตโดยไม่ให้กลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินร่วมด้วย สิ่งสำคัญคือ การตรวจติดตามระดับยาในเลือดเพื่อให้ระดับยาเอเวโรลิมีตส์หรือไซโรลิมีตส์อยู่ในช่วงของการรักษาที่เหมาะสม และควรหลีกเลี่ยงการใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่คาดว่าจะไม่ได้รับประโยชน์จากสูตรยากดภูมิคุ้มกันนี้ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 32 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของแผลหลังผ่าตัด การทดสอบเลือดผู้รับและเลือดผู้บริจาคไตเข้ากันไม่ได้ หรือได้รับผ่าตัดปลูกถ่ายไตซ้ำ เป็นต้น<sup>47, 48</sup>

2) การใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR ร่วมกับการลดขนาดกลุ่มยายับยั้งแคลซินูริน โดยเริ่มให้ตั้งแต่หลังปลูกถ่ายไต จากการศึกษาพบว่าการลดขนาดยาไซโคลสปอรินเมื่อใช้ร่วมกับเอเวโรลิมีตส์ตั้งแต่ระยะชักนำ มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว สามารถป้องกันการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและผู้ป่วยมีหน้าที่การทำงานของไตที่ดี<sup>34</sup>

3) การใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR ร่วมกับกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินและสเตียรอยด์ โดยลดขนาดกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินลงและให้กลุ่มยายับยั้ง mTOR แทนที่กลุ่มยาด้านเมตาบอลิซึมในสูตรยากดภูมิคุ้มกันในช่วง 2 ถึง 6 เดือนหลังปลูกถ่ายไต การลดขนาดกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินสามารถลดการเกิดพิษต่อไต ลดอาการไม่พึงประสงค์ และช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้น การเพิ่มกลุ่มยา

ยับยั้ง mTOR ในสูตรยากดภูมิคุ้มกันให้ประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่มีภาวะ CAN เหนือกว่าการลดขนาดกลุ่มยายับยั้งแคลซิทรินเพียงอย่างเดียวซึ่งอาจส่งผลดีต่อผลการรักษาในระยะยาว<sup>16, 20</sup>

4) การใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR เป็นยาหลักในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ร่วมกับไมโคฟีโนเลท โมฟิทีล และสเตียรอยด์โดยการเปลี่ยนจากกลุ่มยายับยั้งแคลซิทรินเป็นกลุ่มยายับยั้ง mTOR ในช่วง 2 ถึง 6 เดือนหลังปลูกถ่ายไต การลดขนาดหรือหยุดการใช้กลุ่มยายับยั้งแคลซิทรินเป็นการป้องกันและรักษาภาวะ CAN<sup>49</sup> รวมทั้งทำให้การทำงานของไตดีขึ้น โดยเพิ่มอัตราการกรองของไตร้อยละ 10-20<sup>47</sup> แต่ในบางการศึกษาพบว่าการถอนกลุ่มยายับยั้งแคลซิทรินเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาพิษอวัยวะเย็บพลาตัน จึงมีคำแนะนำให้ถอนกลุ่มยายับยั้งแคลซิทรินหลังจากปลูกถ่ายไตแล้วอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไปเพื่อป้องกันความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาพิษอวัยวะ<sup>16, 49</sup>

### อาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มยายับยั้ง mTOR

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของกลุ่มยายับยั้ง mTOR<sup>34, 39, 47, 50</sup> ได้แก่

1) การกุดการทำงานของไขกระดูก กลุ่มยายับยั้ง mTOR มีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดและการทำงานของไขกระดูก โดยทำให้เกิดภาวะเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวน้อย ภาวะเกร็ดเลือดน้อยมีความสัมพันธ์กับระดับยา โดยพบว่าระดับไซโรลิมัสมากกว่า 16 นก./มล. จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเกร็ดเลือดน้อยสูง อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะมีหายได้เองภายใน 1-57 วัน เช่นเดียวกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยซึ่งจะหายได้เองเมื่อมีการลดระดับยาลง

2) ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โดยพบว่าระดับไขมันในเลือดที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับขนาดยา กลุ่มยายับยั้ง mTOR จะออกฤทธิ์เสริมกับไซโคลสปอรินและเพรดนิโซโลนซึ่งล้วนทำให้ระดับไขมันทั้งคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นได้มาก กลไกการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยายับยั้ง mTOR เกิดได้หลายกลไก ได้แก่ ยับยั้งเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปสทำให้ไขมันไม่ถูกเผาผลาญ พบภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับไซโรลิมัสได้ถึงร้อยละ 40 โดยจะพบสูงสุดเดือนที่ 2 หลังปลูกถ่ายไต

3) ภาวะแทรกซ้อนของแผลหลังการผ่าตัด ควรหลีกเลี่ยงการใช้ขนาดยานำสูง รวมทั้งระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน และผู้ป่วยเบาหวาน อาจพบภาวะเนื้องอกที่ประกอบด้วยน้ำเหลืองเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยายับยั้ง mTOR

4) ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน การเปลี่ยนจากกลุ่มยายับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมัสสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ดีขึ้น แต่พบผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 30 เกิดภาวะปัสสาวะมีโปรตีนหลังจากเปลี่ยนยา โดยคาดว่าภาวะปัสสาวะมีโปรตีนเกิดจากกลุ่มยายับยั้ง mTOR ลดการดูดซึมกลับของโปรตีนบริเวณท่อไตทำให้เกิดการสูญเสียโปรตีนทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น



5) อาการไม่พึงประสงค์อื่น เช่น การติดเชื้อ การเกิดเนื้องอกหรือมะเร็ง ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ความผิดปกติของอวัยวะ ไทรอยด์ อ่อนเพลีย แผลในปาก แขนขาบวม ปวดศีรษะ ปวดข้อ อาการคัน หรือนอนไม่หลับ เป็นต้น

#### กลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์<sup>43, 51</sup>

กลูโคคอร์ติคอยด์เป็นยามาตรฐานของยากดภูมิคุ้มกันที่ถูกใช้ในทุก ๆ ช่วงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะแทบทุกชนิด ในระยะชักนำการใช้เมทิลเพรดนิโซโลนขนาดสูงทางหลอดเลือดดำมักจะถูกใช้ตามหลังทันทีหรือระหว่างการปลูกถ่ายอวัยวะและมักจะถูกใช้อีกต่อเนื่องหลังการผ่าตัดปลูกถ่าย รายละเอียดของขนาดยากดภูมิคุ้มกันมักจะแตกต่างกันไปแล้วแต่สถาบัน ส่วนใหญ่จะให้สเตียรอยด์ขนาดสูงก่อนเข้าห้องผ่าตัดและทันทีหลังจากผ่าตัดเสร็จสิ้น โดยให้ขนาด 5-10 มก./กก. ของเมทิลเพรดนิโซโลน และตามด้วย 1 มก./กก./วัน ของเพรดนิโซโลน หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดลงเหลือ 0.1 มก./กก./วัน ของเพรดนิโซโลนภายใน 1 ปี

การให้แบบคงระดับในระยะยาวยังไม่มียาวิธีการลดกลูโคคอร์ติคอยด์ที่ใช้แบบมาตรฐาน โดยทั่วไปแนะนำให้ลดเพรดนิโซโลนลงอย่างรวดเร็วถึงระดับ 20-30 กรัม/วัน ในช่วง 2 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นการลดจะช้า ๆ ไปอย่างช้า ๆ ถึง 10 กรัม/วัน ในช่วง 3-6 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต หลังจากนั้นจะถูกลดมาเหลือ 5 กรัม/วัน ในเวลา 1 ปี รายละเอียดของการลดขนาดจะแตกต่างกันไปแล้วแต่สถาบัน เนื่องจากปัญหาของผลข้างเคียงในระยะยาวนั้นมีมาก หลายสถาบันจึงพยายามพัฒนาการรักษาที่จะหยุดยาสเตียรอยด์ได้อย่างเด็ดขาด

ผลข้างเคียงของการให้ยาระดับสูง และการให้ยาเป็นระยะเวลานานมีมากมาย เช่น

- ผลต่อความสวยงาม เช่น มีขนดก ผิวบาง เส้นเลือดแตกง่าย หน้ากลม มีไขมันสะสมบริเวณฐานลำคอด้านหลัง น้ำหนักขึ้น เป็นต้น
- ผลต่อเมตาบอลิก เช่น ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน น้ำและเกลือคั่ง กระดูกบาง การเจริญเติบโตล่าช้า
- ผลข้างเคียงอื่น ๆ เช่น แผลในกระเพาะอาหาร ความดันโลหิตสูง ต้อกระจก แผลหายช้า และเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ

#### กลุ่มยาด้านเมตาบอลิซึม อะซาไทโอพรีน<sup>43</sup>

อะซาไทโอพรีนเป็นยาที่ใช้มานานตั้งแต่ยุคแรก ๆ ของการปลูกถ่ายอวัยวะ ถ้าให้ยานี้เป็นยาพื้นฐานหลักโดยไม่มีไซโคลสปอรินร่วมด้วยจะให้ในขนาดสูง โดยเริ่มให้ก่อนผ่าตัด 2-2.5

มก.ต่อกก.ของน้ำหนักตัว และให้ต่อขนาดนี้ทุกวันในช่วง 2-3 เดือนแรก แต่ทั้งนี้ต้องระวังไม่ให้จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดลดต่ำลงมากเกินไป หลังจากนั้นอาจลดขนาดเหลือ 1-1.5 มก.ต่อกก.ของน้ำหนักตัวต่อวัน โดยทั่วไปมักใช้ยานี้ร่วมกับไซโคลสปอริน โดยจะลดขนาดยาที่เหลือเพียง 1-1.5 มก.ต่อกก.ของน้ำหนักตัวต่อวันตั้งแต่แรก ปัจจุบันนิยมใช้ไมโคฟีโนเลท โมฟีทิลแทนอะซาไทโอพรีนเนื่องจากได้ผลในการป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันดีกว่า

### ไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล<sup>43, 52</sup>

ไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้สำหรับป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยออกฤทธิ์ค่อนข้างจำเพาะต่อเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2538 ให้ใช้ร่วมกับไซโคลสปอรินและสเตียรอยด์ โดยใช้ขนาดยาในระยะคงระดับ 1-1.5 กรัม วันละ 2 ครั้ง

ข้อดีของไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล คือ มีฤทธิ์ยาปานกลาง จำเพาะต่อเซลล์ที่ออกฤทธิ์จึงมีผลข้างเคียงน้อย บริหารง่าย และมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สูง ไม่จำเป็นต้องตรวจวัดระดับยา ไม่มีพิษต่ออวัยวะอื่น ไม่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด ไม่กดไขกระดูก และมีอันตรกิริยากับยาอื่นน้อย

ข้อเสียของไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล คือ เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารได้ง่าย โดยเฉพาะอาการท้องเสีย อย่างไรก็ตามได้มีการพัฒนายาใหม่ในรูปแบบยาที่ออกฤทธิ์เน้น คือ ไมโคฟีโนเลท โซเดียม เพื่อลดอาการของระบบทางเดินอาหาร

## 2.2 ภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง

ภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง หรือ Chronic Renal Allograft Dysfunction (CRAD) เป็นภาวะไตทำงานผิดปกติหลังจากปลูกถ่ายไตมากกว่า 3 เดือน<sup>8</sup> การวินิจฉัยภาวะ CRAD ขึ้นกับการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยแต่ละรายเปรียบเทียบจากประวัติค่าการทำงานของไตที่ผ่านมา โดยทั่วไปมักเปรียบเทียบจากค่าการทำงานของไตที่ดีที่สุดของผู้ป่วยในปีแรกหลังจากปลูกถ่าย ภาวะไตทำงานผิดปกตินิยามจากค่าการทำงานของไตทางคลินิกที่แสดงถึงการทำงานของไตที่ลดลง เช่น ระดับครีเอตินินในซีรัม อัตราการกรองของไต ปริมาณโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะ หรือผลการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยา<sup>53</sup> บางการศึกษา นิยามการทำงานของไตที่ลดลงโดยพิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เนื่องจากสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่ายในระยะยาว<sup>54</sup> หรืออาจนิยามจากการเปรียบเทียบกับค่าการทำงานของไตที่ดีที่สุดหลังปลูกถ่ายลดลงร้อยละ 25<sup>53</sup>

อุบัติการณ์ของ CRAD เกิดขึ้นร้อยละ 26-40 ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต<sup>9-12</sup> ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด CRAD ได้แก่ การเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน อายุของผู้บริจาคไต ระดับยาไซโคลสปอรินในเลือด การทำงานของไตลดลงที่ 12 เดือน ไตทำหน้าที่ได้ช้า ความเข้ากันไม่ได้ของเซลล์เนื้อเยื่อของเม็ดเลือดขาว (Human Leukocyte Antigen) CAN การบาดเจ็บระหว่างการผ่าตัดภาวะความดันโลหิตสูง และการติดเชื้อ<sup>9, 10, 55, 56</sup>

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตไปแล้วมากกว่า 1 ปีและพบว่าเริ่มมีการทำงานของไตเสื่อมลงจะต้องทำการสืบค้นเพื่อหาสาเหตุเสมอ เนื่องจากมีหลายสาเหตุถ้าได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และให้การรักษาทันท่วงทีที่จะสามารถกลับมาทำงานดีเหมือนเดิมได้ โดยการทำงานของไตเกิดจากสาเหตุหลายประการซึ่งแพทย์ควรนึกถึงและทำการวินิจฉัยแยกโรคเสมอ สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกราย<sup>4</sup> สาเหตุสำคัญของ CRAD ได้แก่ CAN ปฏิกิริยาปฏิเสธไต พิษต่อไตของกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน โรคของกลุ่มเลือดฝอยของไตที่ปลูกถ่าย โรคไตที่เกิดซ้ำหรือเกิดขึ้นใหม่ และโรคไตจากเชื้อไวรัสโปลิโอมา<sup>4, 8, 13, 57</sup>

ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษา CRAD ที่ได้ผล คาดกันว่าไมโคฟีโนเลท โมฟิทีลและกลุ่มยาขับยั้ง mTOR ที่มีผลต่อเม็ดเลือดขาวชนิดบี-ลิมโฟไซต์และการเพิ่มจำนวนของเซลล์เนื้อเยื่อโปรงอาจชะลอการเสื่อมลงของ CRAD ได้ ที่สำคัญคือ การให้การรักษาคือ การให้การรักษาให้ดีโดยพยายามควบคุมภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยาลดระดับไขมันและควบคุมระดับความดันโลหิต<sup>8</sup>

#### การใช้ไมโคฟีโนเลท โมฟิทีลเพื่อวันการใช้กลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน<sup>52</sup>

การใช้ไมโคฟีโนเลท โมฟิทีลร่วมกับไซโคลสปอริน โดยไม่ได้ลดขนาดยาไซโคลสปอริน ไม่ได้ประโยชน์ในผู้ป่วย CAN หลายการศึกษาพบว่าการใช้ไมโคฟีโนเลท โมฟิทีลร่วมกับลดขนาดยาต่ำสุดของไซโคลสปอรินเหลือ 40-100 นาโนกรัม/มล. หรือให้ไมโคฟีโนเลท โมฟิทีลร่วมกับลดขนาดยาแทลโครลิมีส หรือให้ไมโคฟีโนเลท โมฟิทีลร่วมกับหยุดยากลับยั้งแคลซิทรินในผู้ป่วย CAN ช่วยให้เห็นหน้าที่ของไตที่ปลูกถ่ายดีขึ้นหรือช่วยชะลอการเสื่อมของไต นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินยังช่วยให้ระดับคลอเรสเตอรอล ระดับน้ำตาลในเลือด และการควบคุมระดับความดันโลหิตดีขึ้นชัดเจน แต่การหยุดกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน โดยเฉพาะในช่วงแรกหลังปลูกถ่ายไต (ประมาณ 6 เดือน) อาจทำให้ปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันเพิ่มขึ้น

โดยสรุป การใช้ไมโคฟีโนเลท โมฟิทีลไม่สามารถแก้ไขหรือหยุดยั้ง CAN แต่การใช้ไมโคฟีโนเลท โมฟิทีลร่วมกับการลดขนาดหรือหยุดการใช้กลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินอาจช่วยให้น้ำหนักของไตดีขึ้นหรือคงที่ ในผู้ป่วยบางรายการทำงานของอวัยวะแย่ง ซึ่งอาจเนื่องจากยังมีปัจจัยอื่นอีกหลายอย่างที่อาจเป็นสาเหตุของ CAN

### ผลของกลุ่มยายับยั้ง mTOR ต่อปฏิกิริยาปฏิเสธไตเรื้อรัง<sup>15</sup>

กลุ่มยายับยั้ง mTOR อาจมีผลยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเรื้อรังจากคุณสมบัติดังต่อไปนี้

- 1) จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่ากลุ่มยายับยั้ง mTOR ยับยั้งปัจจัยที่มีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเรื้อรัง โดยมีฤทธิ์ด้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมากกว่าไมโคฟิโนเลท โมฟิทีลและแทคโครลิมีส
- 2) กลุ่มยายับยั้ง mTOR ลดการเกิดหรือความรุนแรงของการแบ่งเซลล์มากเกินไปในผนังชั้นในภายหลังการบาดเจ็บต่อหลอดเลือด โดยเฉพาะถ้าให้กลุ่มยายับยั้ง mTOR ก่อนบาดเจ็บหรือตั้งแต่ระยะเริ่มแรกซึ่งจะใช้น้ำหนักของกลุ่มยายับยั้ง mTOR น้อยกว่า ดังนั้นจึงมีการนำขดลวดเคลือบยายับยั้ง mTOR มาใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่ไปเลี้ยงหัวใจตีบซึ่งพบว่าได้ผลดีในการป้องกันการตีบซ้ำของขดลวด
- 3) ในหนูที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ กลุ่มยายับยั้ง mTOR ในขนาดยาที่สูงขึ้นยับยั้งการเกิดโรคของหลอดเลือดในอวัยวะที่ปลูกถ่าย (Graft vessel disease , GVD) ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดชั้นในสุด และแม้ว่า GVD จะเกิดขึ้นแล้วกลุ่มยายับยั้ง mTOR ก็มีแนวโน้มที่จะลดความรุนแรงของ GVD ได้
- 4) กลุ่มยายับยั้ง mTOR ลดความรุนแรงของปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับไซโคลสปอรินซึ่งอาจมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเรื้อรังในอนาคต แต่จำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยในระยะยาวต่อไป
- 5) การให้กลุ่มยายับยั้ง mTOR ช่วยลดหรือหยุดการใช้กลุ่มยายับยั้งแคลซิทรินที่ทำให้เกิดพิษต่อไตและการหนาตัวของผนังหลอดเลือด ซึ่งแยกไม่ได้จากปฏิกิริยาปฏิเสธไตเรื้อรังและต้องอาศัยการศึกษาในระยะยาว

อย่างไรก็ตาม ปัญหาของการใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR ที่อาจส่งผลเพิ่มปฏิกิริยาปฏิเสธไตเรื้อรังมากขึ้น คือ ภาวะไขมันในเลือดสูงซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการให้กลุ่มยายับยั้ง mTOR และการที่จะป้องกันหรือลดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเรื้อรังขึ้นกับขนาดยาของกลุ่มยายับยั้ง mTOR ที่สูง ทำให้มีความเสี่ยงจากการกดภูมิคุ้มกันของร่างกายมากเกินไป<sup>15</sup>

การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตให้มีประสิทธิภาพมากที่สุด โดยมีการรอดชีวิตของผู้ป่วยและการอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่ายที่ยาวนานนั้น แพทย์จะต้องให้ความสำคัญและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้เสมอ ร่วมกับการให้การดูแลรักษาแบบองค์รวม ให้คำแนะนำที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย และพยายามลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ให้

ได้มากที่สุด และเมื่อพบว่าผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่เสื่อมลงควรรีบทำการสืบค้นเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและให้การรักษาที่เหมาะสมอย่างรวดเร็ว<sup>4</sup>

### 2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์ของไตทำหน้าที่ผิดปกติเรื้อรัง โดยใช้แผนการรักษาด้วยไซโรลิมีตเป็นหลัก สรุปปัจจัยต่าง ๆ ได้ดังนี้

#### 1) ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีต

จากการศึกษาปัจจัยทำนายความสำเร็จของการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 59 ราย<sup>14</sup> ที่มีการทำงานของไตลดลง พยาธิสภาพขึ้นเนื้อไตแสดงภาวะพิษต่อไตเรื้อรังจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันและได้รับการปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 3 เดือนก่อนเปลี่ยนยา ทำการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา โดยใช้ระดับครีเอตินินในซีรัมที่ 12 เดือนหลังเปลี่ยนยาเป็นตัวชี้วัด

ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ทางสถิติ ได้แก่ อายุ จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไตก่อนได้รับไซโรลิมีต ระดับความรุนแรงของ CAN ระดับความรุนแรงของรอยโรคบริเวณหลอดเลือด ระดับครีเอตินินและภาวะปัสสาวะมีโปรตีนที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีต วิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก พบว่า ระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีตต่ำเป็นปัจจัยทำนายความสำเร็จของการเปลี่ยนยา ( $p=0.003$ ) และผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะต่ำกว่า 800 มก./วัน มี Positive predictive value ร้อยละ 90 รวมทั้งพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยามีระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีตสูงกว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้ศึกษาได้ติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อประเมินผลในระยะยาวโดยมีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย  $5.3 \pm 0.8$  ปี พบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยร้อยละ 88 และอัตราการอยู่รอดของอวัยวะ ร้อยละ 38 ผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเปลี่ยนยามากกว่า 800 มก./วัน มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียอวัยวะหลังจากเปลี่ยนยาเป็น 3.05 เท่าของผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเปลี่ยนยาต่ำกว่า 800 มก./วัน และผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเปลี่ยนยาต่ำกว่า 800 มก./วัน สัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ดีกว่า (ร้อยละ 65 และร้อยละ 4 ตามลำดับ,  $p<0.001$ ) การศึกษานี้เป็นการยืนยันว่าภาวะปัสสาวะมีโปรตีนเป็นปัจจัยทำนายความสำเร็จของผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีตในระยะยาวด้วย<sup>28</sup>

Martinez-Mier และคณะ<sup>27</sup> ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 39 รายที่ได้รับการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีต โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่วิจัยการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน รวมทั้ง

ผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงจากไซโคลสพอริน เช่น ภาวะมีขนคด และ/หรือ เกิดพิษต่อตับ เข้าสู่การศึกษาด้วย ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของผู้บริจาคไต ดัชนีมวลกาย จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิกิริยาไตก่อนได้รับไซโรลิมีส ผลตรวจทางโลหิตวิทยา ระดับไขมันในเลือด ระดับครีเอตินินในซีรัม ค่าชำระครีเอตินิน และภาวะปัสสาวะมีโปรตีน ผลการทดสอบโคสแควร์พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 500 มก./วัน มีโอกาสที่จะมีการตอบสนองที่ดีต่อการเปลี่ยนยามากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มก./วัน 7.2 เท่า (Odds ratio (95%CI) = 7.2 (1.22-42.49), p = 0.037) และจากการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณพบว่าระดับโปรตีนในปัสสาวะต่ำเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองที่ดีในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีส (p=0.016)

สอดคล้องกับการศึกษาแบบย้อนหลังของ Cardinal และคณะ<sup>29</sup> ทำการวิเคราะห์สถิติการถดถอยพหุคูณพบว่า ระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน ที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีสเป็นปัจจัยทำนายการลดลงของอัตราการกรองของไตของผู้ป่วยที่ 1 ปีหลังจากได้รับการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีส ( $\beta$ : -7.91 มล./นาที/1.73 ตร.ม., 95%CI = -14.10, -1.70) โดยคัดเลือกผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีสเป็นยาหลักในสูตรยากดภูมิคุ้มกันเข้าสู่การศึกษาทั้งหมด 193 ราย ปัจจัยที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตที่นำมาวิเคราะห์ทางสถิติ ได้แก่ อายุ เพศ ศูนย์ที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา เหตุผลที่เปลี่ยนยา ชนิดของกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินที่ได้รับ ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิกิริยาไตก่อนเปลี่ยนยา การทำงานของไตที่ปลูกถ่ายและระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส

นอกจากนี้ Bumble และคณะ<sup>31</sup> ได้วิเคราะห์ปัจจัยทำนายความสำเร็จของการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะ CAN จำนวน 43 ราย ติดตามข้อมูลไปข้างหน้าและประเมินการตอบสนองต่อยาที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยาโดยใช้ค่าชำระครีเอตินินเป็นตัวชี้วัด ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาจะมีค่าชำระครีเอตินินที่ 6 เดือนเพิ่มขึ้น

ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก ได้แก่ ระดับความดันโลหิต ระดับยาไซโรลิมีสในเลือด และผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผลตรวจทางโลหิตวิทยา (ระดับฮีโมโกลบิน จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด) ระดับครีเอตินินในซีรัม ไซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียม ฟอสเฟต กรดยูริก เอนไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนส ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ระดับโปรตีนในปัสสาวะ ค่าการทำงานของตับ ระดับคลอเรสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ รวมทั้งนำความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ ที่เวลาเปลี่ยนยา 30 วัน และ 180 วัน หลังเปลี่ยนยามาวิเคราะห์ด้วย ผลการศึกษาพบว่า การไม่พบโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีสเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าชำระครีเอ

นินที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยา โดยมีอัตราเสี่ยงเท่ากับ 62.7 (Odds ratio (95%CI) = 62.7 (3.65-999),  $p=0.004$ ) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยามีระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.018$ )

การศึกษา CONVERT<sup>32</sup> เป็นการศึกษาขนาดใหญ่เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของผู้ป่วยสองกลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินต่อจากเดิม (จำนวน 275 ราย) และกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีต (จำนวน 555 ราย) ติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าเท่ากับ 13 ปีขึ้นไป ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 6 ถึง 120 เดือนก่อนถูกส่งเข้าสู่การศึกษา อัตราการกรองของไตมากกว่าเท่ากับ 20 มล./นาทีก และมีผลตรวจทางพยาธิสภาพชิ้นเนื้อไตอย่างน้อย 16 สัปดาห์ก่อนถูกส่งเข้าสู่การศึกษา ได้คัดเลือกผู้ป่วยมีปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันภายใน 12 สัปดาห์ก่อนถูกส่งเข้าสู่การศึกษานอกจากการศึกษานี้ ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณแบบเส้นตรงพบว่า อัตราส่วนโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะนั้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.11 เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตที่ 2 ปีหลังได้รับไซโรลิมีต

จากการศึกษาของ Wang และคณะ<sup>30</sup> พบความแตกต่างของระดับโปรตีนในปัสสาวะโดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีตมีระดับโปรตีนในปัสสาวะต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ CAN จำนวน 27 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาภายใน 6 เดือน พิจารณาจากระดับครีเอตินินในซีรัม

นอกจากนี้การศึกษาของ Gutierrez และคณะ<sup>19</sup> ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย CAN และผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตของกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน เพื่อประเมินผลการทำงานของไตและการอยู่รอดของอวัยวะหลังจากได้รับไซโรลิมีตร่วมกับการลดขนาดยาหรือหยุดการใช้กลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินในผู้ป่วย 63 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเปลี่ยนยา ได้แก่ กลุ่ม 1 ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (จำนวน 21 ราย) กลุ่ม 2 ระดับโปรตีนในปัสสาวะ 0.3-0.8 กรัม/วัน (จำนวน 18 ราย) และกลุ่มที่ 3 ระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.8 กรัม/วัน (จำนวน 24 ราย) โดยมีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย  $24.7 \pm 15.2$  เดือน

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีการทำงานของไตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ 2 มีการทำงานของไตคงที่ ส่วนกลุ่มที่ 3 มีการทำงานของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังตารางที่ 2.3) จึงสรุปได้ว่า ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนเป็นตัวทำนายผลการการทำงานของไตหลังจากได้รับไซโรลิมีต โดยผู้ป่วยที่ไม่พบโปรตีนในปัสสาวะหรือมีระดับโปรตีนในปัสสาวะนั้นน้อยที่สุดจะได้รับประโยชน์จากการได้รับไซโรลิมีต โดยมีหน้าที่การทำงานของไตจะคงที่หรือดีขึ้น

## 2) ระดับเอนไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนส (Lactate dehydrogenase, LDH)

จากการศึกษาของ Bumba และคณะ<sup>31</sup> พบว่า ระดับเอนไซม์ LDH ที่ 1 เดือนหลังได้รับไซโรลิมีส และค่าความแตกต่างของระดับ LDH ที่ 1 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยที่ตอบสนองและผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีส

การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ LDH ที่ 1 เดือนหลังเริ่มได้รับไซโรลิมีสน้อยกว่าหรือเท่ากับ 559 หน่วยสากล/ลิตร มีโอกาสที่ค่าชำระครีเอตินินที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยาเพิ่มขึ้นเป็น 18.7 เท่าของผู้ป่วยที่มีระดับ LDH ที่ 1 เดือนหลังเริ่มได้รับไซโรลิมีสมากกว่า 559 หน่วยสากล/ลิตร (Odds ratio (95%CI) = 18.7 (1.62-216.9), p=0.0018)<sup>31</sup> ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าระดับ LDH เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการได้รับไซโรลิมีส

## 3) การได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส

การได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีสเป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของค่าชำระครีเอตินินที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ CAN<sup>31</sup> โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิต ณ เวลาเปลี่ยนยามีโอกาสที่ค่าชำระครีเอตินินที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยาเพิ่มขึ้นเป็น 16.9 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิต ณ เวลาเปลี่ยนยา (Odds ratio (95%CI) = 16.9 (1.08-264.4), p=0.043)

## 4) อัตราการกรองของไตที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส

จากการศึกษา CONVERT<sup>32</sup> พบว่าการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีส ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตที่เวลาได้รับไซโรลิมีสมากกว่า 40 มล./นาที สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ดี เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับไซโรลิมีสและมีอัตราการกรองของไต 20-40 มล./นาที ต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนดเพราะพบอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาปฏิกิริยาไตเฉียบพลัน การสูญเสียอวัยวะและการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับไซโรลิมีสเป็นระยะเวลา 12 และ 24 เดือน พบว่า การทำงานของไตดีขึ้นเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตที่เวลาเปลี่ยนยามากกว่า 40 มล./นาที จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จากการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีส คือ ผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีสมากกว่า 40 มล./นาที



### 5) ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมาต

หลายการศึกษาพบความแตกต่างของระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมาตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยพบว่าระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมาต ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา ( $2.2 \pm 0.21$  และ  $2.6 \pm 0.24$  มก./ คล. ตามลำดับ) จึงสรุปว่าผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในซีรัมต่ำกว่า 2.2 มก./ คล. จะมีการตอบสนองที่ดีและได้รับประโยชน์จากการได้รับไซโรลิมาต<sup>30</sup>

จากการศึกษาผลของไซโรลิมาตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีการทำงานของไตลดลง (ระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นร้อยละ 25 ภายใน 6 เดือนก่อนทำการรักษา) จำนวน 16 ราย ของ Wu และคณะ<sup>18</sup> ซึ่งติดตามผู้ป่วยแบบไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบความแตกต่างของระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเปลี่ยนยาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จต่อการเปลี่ยนยา (ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตดีขึ้นหรือคงที่โดยใช้ระดับครีเอตินินในซีรัมที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยาเป็นตัวชี้วัด) จำนวน 10 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการเปลี่ยนยา (ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตแย่ลง โดยมีระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นร้อยละ 10 เปรียบเทียบกับที่เวลาเปลี่ยนยาหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง) จำนวน 6 ราย โดยผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จต่อการเปลี่ยนยามีการทำงานของอวัยวะที่ปลูกถ่ายก่อนเปลี่ยนยาดีกว่า (ระดับครีเอตินินในซีรัม  $2.91 \pm 0.58$  และ  $5.67 \pm 3.34$  มก./ คล. ตามลำดับ,  $p < 0.05$ ) ผลการศึกษานี้แสดงถึงความรุนแรงของ CRAD เป็นปัจจัยหนึ่งที่กำหนดผลการรักษาของไซโรลิมาต

นอกจากนี้จากการศึกษาผลของการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมาตในผู้ป่วยที่มีภาวะ CAN เกิดพิษต่อไตจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินและมะเร็ง จำนวน 88 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มการศึกษา ได้แก่ กลุ่ม A ระดับครีเอตินินในซีรัมต่ำกว่า 2 มก./ คล. (จำนวน 40 ราย) และกลุ่ม B ระดับครีเอตินินในซีรัม  $\geq 2$  มก./ คล. (จำนวน 49 ราย) ติดตามเป็นระยะเวลา 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม A มีค่าเฉลี่ยของระดับครีเอตินินในซีรัมที่ 6 เดือนไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนกลุ่ม B มีค่าเฉลี่ยของระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเปลี่ยนยา (ดังตารางที่ 2.3) รวมทั้งพบผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาพิษไตในกลุ่ม B จำนวน 17 ราย อีกด้วย การศึกษานี้ได้สรุปว่า ผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในซีรัมต่ำจะมีตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาที่ดี โดยมีการทำงานของไตที่คงที่หลังการเปลี่ยนยา เนื่องจากผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในซีรัมต่ำเป็นผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของ CAN น้อยและหากได้รับการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมาตตั้งแต่ระยะแรกของภาวะโรคจะสามารถพยากรณ์การทำงานของไตและภาวะปัสสาวะมีโปรตีนได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในซีรัม  $\geq 2$  มก./ คล. และการเปลี่ยนยาในผู้ป่วย

ที่มีระดับระดับครีเอตินินในซีรัม  $\geq 2$  มก./ ดล. อาจทำให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตเสี่ยงต่อการสูญเสียอวัยวะได้<sup>58</sup>

#### 6) ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีต

ผลการศึกษาของ Wu และคณะ<sup>18</sup> พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จต่อการเปลี่ยนยามีระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงระยะเวลาที่เปลี่ยนยาสั้นกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการเปลี่ยนยา ( $6.1 \pm 4.1$  ปี และ  $11.2 \pm 3.4$  ปี ตามลำดับ,  $p < 0.05$ ) และการเปลี่ยนจากกลุ่มยาที่ยังแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีตภายใน 1 ปีหลังปลูกถ่ายไตพยากรณ์ว่าผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์และมีการตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาที่ดีกว่า<sup>30</sup> เนื่องจากค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีตในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาสั้นกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $9.7 \pm 3.0$  เดือน และ  $56 \pm 14.0$  เดือน ตามลำดับ)

#### 7) จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไตก่อนได้รับไซโรลิมีต

จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไตก่อนเปลี่ยนจากกลุ่มยาที่ยังแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีตสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาของผู้ป่วย โดยพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยามีจำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $0.73 \pm 0.7$  และ  $1.27 \pm 1.0$  ตามลำดับ,  $p < 0.05$ )<sup>14</sup>

#### 8) ระดับความรุนแรงของ Chronic allograft nephropathy (CAN)

จากการศึกษาของ Diekmann และคณะ<sup>12</sup> พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนจากกลุ่มยาที่ยังแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีตมีระดับความรุนแรงของภาวะ CAN สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา (ค่าเฉลี่ยระดับความรุนแรงของ CAN  $1.7 \pm 0.7$  และ  $1.2 \pm 0.5$  ตามลำดับ,  $p < 0.01$ )

นอกจากนี้ Basu และคณะ<sup>59</sup> พบว่าคะแนนความรุนแรงของภาวะ CAN ที่เวลาเปลี่ยนยาเป็นปัจจัยทำนายการทำงานของไตหลังจากได้รับไซโรลิมีตร่วมกับการลดขนาดยาหรือหยุดการใช้ยาแอสไพริน โดยศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 33 ราย ทำการแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มตามคะแนนความรุนแรงของภาวะ CAN คือ กลุ่มที่ 1 คะแนนต่ำ (ระดับคะแนน 0-4) มีผู้ป่วยจำนวน 16 ราย กลุ่มที่ 2 คะแนนสูง (ระดับคะแนน  $>4$ ) จำนวน 17 ราย ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มคะแนนต่ำมีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตสูงกว่ากลุ่มคะแนนสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ 1 ปีหลังได้รับยาจะไม่แตกต่างกัน สรุปได้ว่าผู้ป่วยที่มีคะแนนความรุนแรงของ

ภาวะ CAN น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 เป็นปัจจัยทำนายการสูงขึ้นของอัตราการกรองของไตหลังได้รับไซโรลิมัสเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีคะแนนความรุนแรงของภาวะ CAN มากกว่า 4

#### 9) การติดเชื่อไซโตเมกัลโลไวรัสที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมัส

พบผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จต่อการเปลี่ยนยาติดเชื่อไซโตเมกัลโลไวรัสที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมัสต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการเปลี่ยนยา (0 ใน 10 ราย และ 3 ใน 6 ราย,  $p < 0.05$  ตามลำดับ)<sup>18</sup> ดังนั้นการติดเชื่อไซโตเมกัลโลไวรัสอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่สัมพันธ์ต่อผลการรักษาด้วยไซโรลิมัสได้

#### 10) ภาวะไขมันในเลือดสูง

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย CRAD ที่ไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูงคาดว่าจะมีการตอบสนองที่ดีต่อไซโรลิมัส เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจะทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของไซโรลิมัส และได้รับประโยชน์จากการเปลี่ยนจากกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเป็นไซโรลิมัสมากกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง<sup>30</sup>

#### 11) เชื้อชาติผิวดำ

การวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณแบบเส้นตรงจากการศึกษา CONVERT<sup>32</sup> พบว่าเชื้อชาติผิวดำเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตที่ 2 ปีหลังได้รับไซโรลิมัส

### 2.4 งานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผลทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้กลุ่มยายับยั้ง mTOR ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีภาวะ CRAD สรุปได้ดังนี้

การศึกษาประเมินผลของเอเวอโรลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 22 รายที่มีการทำงานของไตลดต่ำกว่าปกติ<sup>60</sup> (ระดับครีเอตินินในซีรัมมากกว่า 2 มก./ดล. และระดับโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัม/วัน) หลังจากได้รับการเปลี่ยนจากกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเป็นเอเวอโรลิมัส ผลการศึกษาพบว่า อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยเป็นร้อยละ 100 และอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่ายร้อยละ 90.5 ที่ระยะเวลา 2 ปีหลังเปลี่ยนยา เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันในผู้ป่วย 1 รายโดยเกิดขึ้นหลังจากเปลี่ยนยา 6 เดือนและตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ผู้ป่วยทั้งหมดมีค่าซัรอะครีเอตินินที่ 3 เดือนหลังเปลี่ยนยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลาเปลี่ยนยา ( $37.99 \pm 14.44$  และ  $29.31 \pm 10.15$  มล./นาที่ ตามลำดับ,  $p = 0.0076$ ) และคงที่ตลอดการศึกษา

ระดับโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังเปลี่ยนยาที่ 1 และ 12 เดือน ที่เวลาเปลี่ยนยา  $384 \pm 261.13$  มก./วัน, ที่ 1 เดือนเป็น  $958 \pm 1019.38$  มก./วัน ( $p=0.05$ ) และที่ 12 เดือนเป็น  $1295.95 \pm 1200.83$  มก./วัน ( $p=0.016$ ) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ระดับคลอเรสเตอรอลเพิ่มขึ้นและเอชดีแอลคลอเรสเตอรอลลดลง จะเห็นได้ว่าการใช้เอเวอโรลิมีตมีความปลอดภัยและเป็นทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วย CAN หรือผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากกลุ่มยายับยั้งแคลซินูริน แม้ว่าผู้ป่วยจะมีการทำงานของไตลดลง<sup>60</sup>

Diekmann และคณะ<sup>14</sup> ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเปลี่ยนจากกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเป็นไซโรลิมีตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะ CRAD 59 ราย พบว่า อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยร้อยละ 100 และอัตราการอยู่รอดของอวัยวะร้อยละ 92 มีผู้ป่วยตอบสนองต่อยา 32 ราย (ร้อยละ 54) โดยมีการทำงานของไตคงที่หรือดีขึ้น (ดังตารางที่ 2.3) พบปฏิกิริยาพิษไต 1 ครั้งซึ่งสัมพันธ์กับระดับยาไซโรลิมีตที่ต่ำกว่าระดับเป้าหมาย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ระดับไตรกลีเซอไรด์และคลอเรสเตอรอลสูง และภาวะปัสสาวะมีโปรตีน

Martinez-Mier และคณะ<sup>27</sup> ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเปลี่ยนจากกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเป็นไซโรลิมีตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 39 รายที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ 2 ปี เป็นร้อยละ 100 และร้อยละ 92 ตามลำดับ เกิดปฏิกิริยาพิษไตเฉียบพลันในผู้ป่วย 3 ราย (อุบัติการณ์ร้อยละ 7.6) สูญเสียอวัยวะในผู้ป่วย 3 รายและหยุดยาไซโรลิมีต เนื่องจากเกิดโลหิตจาง 1 ราย ค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยทั้งหมดดีขึ้น โดยมีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (ระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 10 หรือน้อยกว่า  $0.3$  มก./ดล. ที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยา) จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 76.9) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์สำคัญหลังจากได้รับไซโรลิมีต คือ ผู้ป่วยมีระดับโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยที่ 2 ปีเพิ่มขึ้นกว่า 2 เท่าของที่เวลาเปลี่ยนยา ( $417.8 \pm 1105.6$  และ  $974 \pm 1308.4$  มก./วัน,  $p < 0.01$ ) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ท้องเสีย ระดับคลอเรสเตอรอลสูง และโลหิตจาง

Cardinal และคณะ<sup>29</sup> ศึกษาย้อนหลังเป็นระยะเวลา 2 ปีในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 193 รายที่ได้รับการเปลี่ยนจากกลุ่มยายับยั้งแคลซินูรินเป็นไซโรลิมีต ผลการศึกษาพบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยร้อยละ 91 และอัตราการอยู่รอดของอวัยวะ ร้อยละ 83 อัตราการกรองของไตเฉลี่ยที่เวลาเปลี่ยนยาเท่ากับ  $41 \pm 16$  มล./นาที และคงที่ตลอดระยะเวลาทำการศึกษา พบโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยร้อยละ 6 ของผู้ป่วยมีระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 5 กรัม/วัน นอกจากนี้มีผู้ป่วยหยุดยาไซโรลิมีตถึง 59 ราย (ร้อยละ 31) เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์

เช่น ผลข้างเคียงทางผิวหนัง ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ปฏิกริยาปฏิเสธไต ระดับไขมันผิดปกติ หรือภาวะปัสสาวะมีโปรตีน เป็นต้น

Bumbea และคณะ<sup>31</sup> ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็น ไซโรลิมีส ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะ CAN จำนวน 43 ราย เป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่า อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยร้อยละ 95.3 และอัตราการอยู่รอดของอวัยวะร้อยละ 93 กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดมีการทำงานของไตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 1 และ 6 เดือนและคงที่จนถึง 2 ปี หลังจากเปลี่ยนยา (ดังตารางที่ 2.3) ผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 28) หลังจากได้รับยามีระดับโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นเป็นมากกว่า 1 กรัม/วัน นอกจากนี้พบผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาจำนวน 29 ราย (ร้อยละ 67.4) ซึ่งมีระดับครีเอตินินในซีรัมดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

พบผู้ป่วยหยุดยาไซโรลิมีสเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 13 ราย (ร้อยละ 30.2) โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ การลดลงของระดับฮีโมโกลบินและเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรีคอมบิแนนท์ อิริโทพอยอิติน (Recombinant Erythropoietin, rEpo) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่เวลาเปลี่ยนยาผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 9.3) ที่ได้รับ rEpo จากนั้นเพิ่มเป็นร้อยละ 39.5 และ 32.1 ที่ 1 และ 2 ปีหลังเปลี่ยนยา ตามลำดับ ( $p=0.0003$ ) นอกจากนี้ยังเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มสเตติน จากร้อยละ 48 ที่เวลาเปลี่ยนยา เป็นร้อยละ 80 ที่ 2 ปีอีกด้วย ( $p=0.006$ ) เนื่องจากระดับคอเลสเตอรอลโดยรวมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะใน 1 เดือนแรกหลังจากเปลี่ยนยา<sup>31</sup>

การศึกษา CONVERT<sup>32</sup> ประเมินประสิทธิผลประสิทธิผลประสิทธิผลประสิทธิผลจากอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา และประเมินประสิทธิผลประสิทธิผลประสิทธิผลจากอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาครบ 12 และ 24 เดือน อุบัติการณ์และความรุนแรงของปฏิกริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันที่ยืนยันโดยผลพยาธิสภาพชิ้นเนื้อไต อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย อัตราการอยู่รอดของอวัยวะของผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา และระดับความดันโลหิต

ผลลัพธ์ประสิทธิผลประสิทธิผลประสิทธิผลประสิทธิผลจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา พบว่า ที่ 12 และ 24 เดือน อัตราการกรองของไตระหว่างกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยเปรียบเทียบเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตที่เวลาเริ่มการศึกษามากกว่า 40 มล./นาที เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับไซโรลิมีสและมีอัตราการกรองของไต 20-40 มล./นาที ต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนด) ส่วนอุบัติการณ์และความรุนแรงของปฏิกริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย อัตราการอยู่รอดของอวัยวะระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินต่อจากเดิมหรือเปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีสไม่แตกต่างกัน

ส่วนผลลัพธ์ทฤษฎีในผู้ป่วยที่ได้รับยาครบ 12 และ 24 เดือน พบว่า อัตราการกรองของไตเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับไซโรลิมีตสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดระยะเวลาติดตามผู้ป่วย นอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่มไซโรลิมีตมีระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า อุบัติการณ์ของมะเร็งต่ำกว่าเปรียบเทียบกับกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน และมีผู้ป่วยที่หยุดยาไซโรลิมีตมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้กลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 12 เดือน (ร้อยละ 15.7 และ 9.5 ตามลำดับ,  $p=0.013$ )

การศึกษานี้ใช้สถิติวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องและผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยยาเอเวอโรลิมีตเป็นหลัก และนำผลของความสัมพันธ์ไปพยากรณ์ตัวแปรตามหรือผลการรักษา สิ่งสำคัญในการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณคือการพิจารณาคัดเลือกตัวแปรอิสระหรือปัจจัยต่าง ๆ ที่เหมาะสมต่อการทำการศึกษา<sup>61, 62</sup>

ปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อผลการรักษาในสมการถดถอยพหุคูณต้องมีความสัมพันธ์กับผลการรักษาในเชิงเหตุและผล และปัจจัยทุกตัวในสมการถดถอย ควรเป็นตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อผลการรักษาอย่างมาก เพราะในความเป็นจริงแล้วปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อผลการรักษามีอยู่มากมาย เช่น อายุ เพศ ชนิดของผู้บริจาคไต ยาที่ผู้ป่วยได้รับ ผลทางห้องปฏิบัติการ ระดับยากดภูมิคุ้มกัน ระยะเวลาที่ปลูกถ่าย โรคร่วมต่าง ๆ หรือภาวะแทรกซ้อนของไตที่ปลูกถ่าย เป็นต้น จึงต้องคัดเลือกเฉพาะปัจจัยที่มีความสำคัญจริง ๆ มาวิเคราะห์เท่านั้น<sup>61, 62</sup> ผู้ศึกษาได้คัดเลือกปัจจัยจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง และพิจารณาความเหมาะสมในการเก็บรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง ได้แก่

- ระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต ใช้ข้อมูลอัตราส่วน โปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะที่ตรวจจากตัวอย่างปัสสาวะถ่ายครั้งเดียว ซึ่งมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับปริมาณโปรตีนจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง สามารถใช้ติดตามหรือประเมินการรักษาได้<sup>63</sup>

- การได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มตามการได้รับหรือไม่ได้รับกลุ่มยาขับยั้งการทำงานของเอนไซม์แองจิโอเทนซิน กลุ่มยาขับยั้งตัวรับแองจิโอเทนซิน และกลุ่มยาปิดกั้นทางแคลเซียม (เฉพาะเวอราพามิลและดิลไทอะเซม) เนื่องจากการได้รับยาเหล่านี้สามารถลดระดับโปรตีนที่รั่วออกมาในปัสสาวะ ชะลอการเสื่อมสภาพของไตได้<sup>64-66</sup>

- ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต
- ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต
- จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไตก่อนได้รับเอเวอโรลิมีต

- การติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัสที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัส โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัสจะมีอาการไข้ จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ รวมถึงมีความผิดปกติของระดับเอนไซม์ตับ การตรวจทางวิทยาเซรุ่มพบสารภูมิต้านทานต่อเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัส คือ พบผลบวกต่อ Anti-CMV IgM (ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อครั้งแรก) หรือ Anti-CMV IgG (ผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อแล้ว มีการติดเชื้อซ้ำ หรือเชื้อที่อยู่ในระยะสงบมีการถูกกระตุ้น)<sup>54, 67, 68</sup> นอกจากนี้การป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัสโดยให้ยาแกนซีโคลเวียร์ตามแนวทางปฏิบัติสำหรับการปลูกถ่ายไตจะให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัสเท่านั้นซึ่งแกนซีโคลเวียร์มีพิษต่อไต<sup>69, 70</sup> และอาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษา CRAD ได้ ดังนั้นจึงต้องเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลกลุ่มย่อยของผู้ป่วยในการได้รับแกนซีโคลเวียร์ด้วย

- ระดับไขมันในเลือดที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส รวบรวมข้อมูลโดยใช้ระดับคอเลสเตอรอลที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส เพื่อประโยชน์ในการนำผลการศึกษาไปใช้ทางคลินิกสำหรับระดับไตรกลีเซอไรด์ ระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอล และระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ได้ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่ได้รับการเจาะเลือดตรวจระดับไขมันดังกล่าวในวันที่เริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส ทำให้ไม่มีข้อมูลในส่วนนี้

ปัจจัยด้านระดับเอนไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนส และระดับความรุนแรงของ CAN โดยปกติแล้วจะไม่มีเก็บข้อมูลในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากไม่มีการส่งตรวจเป็นประจำ หากผู้ป่วยมีความผิดปกติที่เกี่ยวข้องจึงส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาต่อไป

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา คัดเลือกผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่มี CRAD และได้รับเอเวอโรลิมีสและเข้ารับการตรวจติดตามการรักษาหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ณ หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาสารนครเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ.2548 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2552 เข้าสู่การศึกษา และคัดเลือกผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ได้รับการฟอกไต มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของยากดภูมิคุ้มกันในสูตรยากดภูมิคุ้มกันรวมทั้งเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระหว่างการติดตามข้อมูลในระยะเวลา 6 เดือน ออกจากการศึกษา เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงชนิดของยากดภูมิคุ้มกันและภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอาจมีผลกระทบต่อผลการรักษา CRAD ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักของการศึกษาได้ โดย Acute Kidney Injury Network ได้ให้คำจำกัดความของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน หมายถึง การลดลงอย่างรวดเร็วของการทำงานของไตภายใน 48 ชั่วโมง ทำให้ระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 หรือปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลานานกว่า 6 ชั่วโมง<sup>71, 72</sup>

นอกจากนี้สิ่งที่อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการศึกษาที่สำคัญ คือ การได้รับยาที่มีพิษต่อไต แต่เนื่องจากชนิดของยาที่มีผลต่อการทำงานของไตมีจำนวนมาก ซึ่งเป็นยาส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับ เช่น ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มสแตติน ยาขับปัสสาวะ แอมพิซิลลิน ซัลโฟนามายด์ อัลโลพูรินอล เป็นต้น<sup>73</sup> ทำให้ไม่สามารถคัดผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของไตออกจากการศึกษาได้

การวัดผลลัพธ์ของการศึกษา ผลลัพธ์หลัก คือ ผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก ประเมินจากร้อยละของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส คำนวณจากสูตร

$$\text{ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง GFR} = \frac{\text{GFR ที่ 6 เดือน} - \text{GFR ที่เวลาเริ่มได้รับยา}}{\text{GFR ที่เวลาเริ่มได้รับยา}} \times 100$$

หมายเหตุ: GFR คือ อัตราการกรองของไต

การวัดผลลัพธ์โดยใช้อัตราการกรองของไตจัดเป็นผลลัพธ์ระหว่างทาง อัตราการกรองถือเป็นดัชนีที่ดีที่สุดที่บ่งถึงการทำงานของไต รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตเป็นค่าที่บ่งถึงการดำเนินไปของความผิดปกติของไตอีกด้วย<sup>38</sup> ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต การลดลงของอัตราการกรองของไตเป็นตัวทำนายการอยู่รอดของผู้ป่วยและอวัยวะที่ปลูกถ่ายในระยะยาว เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา รวมทั้งสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย เช่น การควบคุมระดับความดันโลหิต การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะโลหิตจาง ความผิดปกติของกรดต่างและอิเล็กโทรไลต์ เป็นต้น<sup>54, 74</sup>

ในการประเมินผลทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้ยาเอเวอโรลิมีส ซึ่งเป็นผลลัพธ์รองของการศึกษา โดยเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยและประเมินผลที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีส ได้แก่ ค่าการทำงานของไตทางคลินิก อุบัติการณ์ของการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาไตเฉียบพลัน อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ นอกจากนี้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลอื่น ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษา CRAD เพื่อนำมาวิเคราะห์และสรุปผลการรักษาต่อไป



ตารางที่ 2.3 สรุปปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาภาวะ CRAD หลังจากได้รับไซโรลิมีสรวมทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยของไซโรลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

| ผู้วิจัย            | n  | รูปแบบ              | หน้าที่การทำงานของไต  | ปัจจัยที่พบ   | ประสิทธิผลและความปลอดภัย   |
|---------------------|----|---------------------|---|---|--|
| Diekmann, 2004 [14] | 59 | แบบติดตามไปข้างหน้า | <p>กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา (32/59)<br/>ระดับครีเอตินินในซีรัม <math>2.75 \pm 0.75</math> และ <math>2.22 \pm 0.64</math> มก./ดล., <math>p &lt; 0.01</math></p> <p>กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา (27/59)<br/>ระดับครีเอตินินในซีรัม <math>3.15 \pm 1.02</math> และ <math>4.44 \pm 1.60</math> มก./ดล., <math>p &lt; 0.01</math></p> <p>ที่เวลาเปลี่ยนยาและ 12 เดือนหลังเปลี่ยนยา ตามลำดับ</p>              | <p>วิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก พบว่าระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีสต่ำสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ดี</p>  | <p>อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยร้อยละ 100</p> <p>อัตราการอยู่รอดของอวัยวะร้อยละ 92</p> <p>เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต 1 ครั้ง</p> <p>เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ และภาวะปัสสาวะมีโปรตีน</p> |
| Wu, 2005 [18]       | 16 | แบบติดตามไปข้างหน้า | <p>ผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับครีเอตินินในซีรัมลดลงเฉลี่ยร้อยละ 27.7 ที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยา</p> <p>กลุ่มผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จต่อการเปลี่ยนยา (10/16)<br/>ระดับครีเอตินินในซีรัม <math>2.91 \pm 0.58</math> และ <math>2.11 \pm 0.61</math> มก./ดล.ที่เวลาเปลี่ยนยาและ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยา ตามลำดับ</p> <p>กลุ่มผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการเปลี่ยนยา (6/16)<br/>ระดับครีเอตินินในซีรัม <math>5.67 \pm 3.34</math> ที่เวลาเปลี่ยนยา</p> | <p>สถิติทดสอบที (Student's unpaired t – test) พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จต่อการเปลี่ยนยา และกลุ่มผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการเปลี่ยนยา ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส</li> <li>▪ ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส</li> <li>▪ การติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส</li> </ul> | <p>ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิต</p> <p>อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ โรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย ท้องเสีย ผื่นผิวหนัง และบวม</p>   |

ตารางที่ 2.3 สรุปปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาภาวะ CRAD หลังจากได้รับไซโรลิมีสรวมทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยของไซโรลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (ต่อ)

| ผู้วิจัย                 | n  | รูปแบบ      | หน้าที่การทำงานของไต  | ปัจจัยที่พบ   | ประสิทธิผลและความปลอดภัย  |
|--------------------------|----|-------------|---|---|---|
| Gutierrez, 2009 [19]     | 63 | แบบย้อนหลัง | แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มจากระดับโปรตีนในปัสสาวะ<br><u>กลุ่ม 1</u> ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ (21/63) การทำงานของไตดีขึ้น ระดับครีเอตินินในซีรัม $2.1 \pm 1.3$ และ $1.9 \pm 0.8$ มก./ดล., $p=0.5$ , MDRD4 $39.9 \pm 11.5$ และ $50.3 \pm 13.3$ มล./นาที่, $p=0.5$<br><u>กลุ่ม 2</u> ระดับโปรตีนในปัสสาวะ 0.3-0.8 กรัม/วัน (18/63) การทำงานของไตคงที่<br><u>กลุ่มที่ 3</u> ระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.8 กรัม/วัน (24/63) มีการทำงานของไตแยลง ระดับครีเอตินินในซีรัม $2.3 \pm 0.7$ และ $3.4 \pm 1.7$ มก./ดล., $p=0.5$ , MDRD4 $38.0 \pm 17.0$ และ $32.5 \pm 19.8$ มล./นาที่, $p=0.5$ ที่เวลาเปลี่ยนยาและ $24.7 \pm 15.2$ เดือนหลังเปลี่ยนยา | จากผลการศึกษารูปได้ว่า การไม่พบโปรตีนในปัสสาวะ หรือมีระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีสน้อยที่สุด (ต่ำกว่า 0.8 กรัม/วัน) จะได้รับประโยชน์จากการได้รับไซโรลิมีสโดยมีหน้าที่การทำงานของไตจะคงที่หรือดีขึ้น                 | อัตราการอยู่รอดของอวัยวะกลุ่มที่ 1, 2, 3 ร้อยละ 90.4, 83.3 และ 79.1 ตามลำดับ<br>ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีระดับโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นหลังได้รับไซโรลิมีส ( $p=0.5$ ) |
| Martinez-Mier, 2009 [27] | 39 | แบบย้อนหลัง | ผู้ป่วยทั้งหมดมีค่าซำระครีเอตินินเพิ่มขึ้น $38.5 \pm 16.1$ และ $48.3 \pm 23.7$ มล./นาที่, $p < 0.01$ , กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา (30/39) ระดับครีเอตินินในซีรัม $2.48 \pm 0.8$ และ $1.94 \pm 0.8$ มก./ดล.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>ทดสอบไคสแควร์พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะ (<math>&lt; 500</math> มก./วัน: <math>&gt; 500</math> มก./วัน) Odds ratio (CI) เท่ากับ 7.2 (1.22-42.49), <math>p = 0.037</math></li> </ul> | เกิดปฏิกิริยาพิษไตเฉียบพลัน 3 ราย, สูญเสียอวัยวะ 3 รายและหยุดยาเนื่องจากเกิดโลหิตจาง 1 ราย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่                                     |

ตารางที่ 2.3 สรุปปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาภาวะ CRAD หลังจากได้รับไซโรลิมัสรวมทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยของไซโรลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (ต่อ)

| ผู้วิจัย                       | n   | รูปแบบ              | หน้าที่การทำงานของไต  | ปัจจัยที่พบ   | ประสิทธิผลและความปลอดภัย  |
|--------------------------------|-----|---------------------|---|---|---|
| Martinez-Mier, 2009 [27] (ต่อ) |     |                     | ( $p < 0.05$ ), ค่าซำระครีเอตินิน $37.8 \pm 17.4$ และ $51.9 \pm 23.8$ มล./นาที่ ที่เวลาเปลี่ยนยาและ 2 ปีหลังเปลี่ยนยา   | <ul style="list-style-type: none"> <li>วิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ ระดับโปรตีนในปัสสาวะต่ำเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองที่ดีต่อการเปลี่ยนยา</li> </ul>   | ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ระดับไขมันกลอเรสเตอรอลสูง และโลหิตจาง   |
| Cardinal, 2009 [29]            | 193 | แบบย้อนหลัง         | อัตราการกรองของไตเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมัส $41 \pm 16$ มล./นาที่/1.73 ตร.ม และคงที่ตลอดระยะเวลาทำการศึกษา   | วิเคราะห์การถดถอยพหุคูณพบว่าระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมัสมากกว่าเท่ากับ 1 กรัม/วัน เป็นปัจจัยทำนายการลดลงของอัตราการกรองของไตที่ 1 ปี ( $\beta$ : $-7.91$ มล./นาที่/1.73 ตร.ม., $95\%CI = -14.10, -1.70$ )              | อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยร้อยละ 91 อัตราการอยู่รอดของอวัยวะ ร้อยละ 83 ผู้ป่วย 59 ราย (ร้อยละ 31) หยุดยาไซโรลิมัสเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ผลข้างเคียงทางผิวหนัง ปฏิกริยาแพ้ยาไต ระดับไขมันผิดปกติ หรือภาวะปัสสาวะมีโปรตีน เป็นต้น |
| Wang, 2008 [30]                | 28  | แบบติดตามไปข้างหน้า | กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา (20/28) ระดับครีเอตินินในซีรัม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่ำกว่า ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา เท่ากับ $2.2 \pm 0.21$ และ $2.6 \pm 0.24$ มก./คค. ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการทำงานของไตดีขึ้นภายใน 6 เดือน หลังเปลี่ยนยา | ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับไซโรลิมัสสั้น ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมัสต่ำกว่า 2.2 มก./คค. ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะหรือระดับไขมันในเลือดสูง จะมีการตอบสนองที่ดีต่อการเปลี่ยนยา | อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น ภาวะโลหิตจาง (13/28) ระดับไขมันในเลือดสูง (13/28) และโรคปอดอักเสบ (4/28)   |

ตารางที่ 2.3 สรุปปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาภาวะ CRAD หลังจากได้รับไซโรลิมีสรวมทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยของไซโรลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (ต่อ)

| ผู้วิจัย          | n  | รูปแบบ              | หน้าที่การทำงานของไต  | ปัจจัยที่พบ   | ประสิทธิผลและความปลอดภัย  |
|-------------------|----|---------------------|---|---|---|
| Bumbea, 2005 [31] | 43 | แบบติดตามไปข้างหน้า | การทำงานของไตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 1 และ 6 เดือนและคงที่จนถึง 2 ปีหลังจากเปลี่ยนยา ค่าซาร์ครีเอตินิน ที่เวลาเปลี่ยนยา 49.4±14.9 และ 53±16.3 (ที่ 1 เดือน, p=0.01), 54.7±20 (ที่ 6 เดือน, p=0.01) และ 51.7±20.3 มล./นาที่ (ที่ 2 ปี)<br>กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา (29/43) | <ul style="list-style-type: none"> <li>ทดสอบไคสแควร์ พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา คือ ระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส, ระดับ LDH ที่ 1 เดือน, และค่าความแตกต่างของ LDH ที่ 1 เดือนและที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส</li> <li>วิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าซาร์ครีเอตินินที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยา คือ การไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ, การได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีส, และระดับ LDH ที่ 1 เดือนหลังเริ่มได้รับไซโรลิมีส โดยมีค่าพยากรณ์ความน่าจะเป็น (Predicted Probabilities) ร้อยละ 87.2</li> </ul> | อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยร้อยละ 95.3 และอัตราการอยู่รอดของอวัยวะร้อยละ 93<br>เสียชีวิต 2 ราย และสูญเสียอวัยวะ 1 ราย<br>เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เช่น โลหิตจาง ระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน (ในผู้ป่วยร้อยละ 28) และระดับไขมันคลอเรสเตอรอลสูง |

ตารางที่ 2.3 สรุปปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาภาวะ CRAD หลังจากได้รับไซโรลิมีสรวมทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยของไซโรลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (ต่อ)

| ผู้วิจัย          | n   | รูปแบบ  | หน้าที่การทำงานของไต   | ปัจจัยที่พบ   | ประสิทธิผลและความปลอดภัย   |
|-------------------|-----|---|--|---|--|
| Schena, 2009 [32] | 830 | แบบติดตามไปข้างหน้าและเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม | แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินต่อจากเดิม (จำนวน 275 ราย) และกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีส (จำนวน 555 ราย)<br>ผลการศึกษา อัตราการกรองของไตระหว่างกลุ่มไม่แตกต่างกัน(เปรียบเทียบเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตที่เวลาเริ่มการศึกษา > 40 มล./นาที เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับไซโรลิมีสและมีอัตราการกรองของไต 20-40 มล./นาที ต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนด) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาครบ 12 และ 24 เดือน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับไซโรลิมีส มีการทำงานของไตที่ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ | <ul style="list-style-type: none"> <li>วิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ พบว่า เชื้อชาติผิวดำและอัตราส่วนโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.11 สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตที่ 24 เดือนหลังการสุ่ม</li> <li>ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตที่เวลาได้รับไซโรลิมีส &gt; 40 มล./นาที มีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ดี เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับไซโรลิมีสและมีอัตราการกรองของไต 20-40 มล./นาที พบอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน การสูญเสียอวัยวะและการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ</li> </ul> | อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย อัตราการอยู่รอดของอวัยวะระหว่างกลุ่มไม่แตกต่างกัน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน โลหิตจาง ระดับไขมันในเลือดสูง ท้องเสีย บวม น้ำ และภาวะปัสสาวะมีแอลบูมิน |

ตารางที่ 2.3 สรุปปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาภาวะ CRAD หลังจากได้รับไซโรลิมีสรวมทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยของไซโรลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (ต่อ)

| ผู้วิจัย         | n  | รูปแบบ              | หน้าที่การทำงานของไต   | ปัจจัยที่พบ   | ประสิทธิผลและความปลอดภัย  |
|------------------|----|---------------------|--|---|---|
| Sayin, 2009 [58] | 88 | แบบติดตามไปข้างหน้า | แบ่งผู้ป่วยที่มีภาวะ CAN ออกเป็น 2 กลุ่ม ตามระดับครีเอตินินในซีรัม<br>กลุ่ม A ระดับครีเอตินินในซีรัม < 2 มก./ดล. (40 ราย)<br>ระดับครีเอตินินในซีรัมที่ 6 เดือน ไม่เปลี่ยนแปลง<br>1.8±0.7 และ 1.4±0.5 มก./ดล. ตามลำดับ<br>กลุ่ม B ระดับครีเอตินินในซีรัม ≥ 2 มก./ดล. (49 ราย)<br>ค่าเฉลี่ยของระดับครีเอตินินในซีรัมที่ 6 เดือนเพิ่มขึ้น<br>2.3±0.6 และ 3.2±1.4 มก./ดล. ตามลำดับ | จากผลการศึกษาสรุปได้ว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ ครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีสต่ำมีการทำงานของไตที่คงที่หลังการเปลี่ยนยา | เกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาไตในผู้ป่วยกลุ่ม B จำนวน 17 ราย อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ผู้ป่วย 83 ราย (ร้อยละ 94.4) เกิดภาวะปัสสาวะมีโปรตีน ผู้ป่วย 3 รายหยุดไซโรลิมีสเนื่องจากมีระดับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3 กรัม/วัน , ระดับคัลเรสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น |
| Basu, 2007 [59]  | 33 | แบบย้อนหลัง         | แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามคะแนนความรุนแรงของภาวะ CAN คือ กลุ่มคะแนนต่ำ และกลุ่มคะแนนสูง<br>ผลการศึกษา กลุ่มคะแนนต่ำ (16/33) การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตสูงกว่ากลุ่มคะแนนสูง (17/33) ที่ 1, 3 และ 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.008, p=0.001 และ p=0.004 ตามลำดับ)   | จากการศึกษาสรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่มีคะแนนความรุนแรงของภาวะ CAN น้อยเป็นปัจจัยทำนายการสูงขึ้นของอัตราการกรองของไตหลังได้รับไซโรลิมีส     | อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ 1 ปีหลังได้รับยา ไม่แตกต่างกัน และพบผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย   |