

## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก รวมทั้งศึกษาผลทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้เอเวอโรลิมีสในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มี CRAD โดยเป็นการศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตแบบย้อนหลังจากแบบบันทึกประวัติผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (Retrospective cohort study) ณ หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ.2548 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2552 พบข้อมูลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตทั้งหมด 69 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของยากดภูมิคุ้มกันในสูตรยากดภูมิคุ้มกันระหว่างการติดตามข้อมูลในระยะเวลา 6 เดือน หรือได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมซึ่งมีผลต่ออัตราการกรองของไตได้ คงเหลือผู้ป่วยที่มีข้อมูลสามารถนำมาวิเคราะห์ได้ในการศึกษาคั้งนี้ 61 ราย โดยนำเสนอผลการศึกษาแบ่งเป็น 3 ส่วน ดังนี้

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

- 1.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง
- 1.2 ข้อมูลการปลูกถ่ายไต
- 1.3 ประวัติการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

#### ส่วนที่ 2 วิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ

- 2.1 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก

#### ส่วนที่ 3 ประเมินผลทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอเวอโรลิมีส

- 3.1 ผลทางคลินิกจากการใช้เอเวอโรลิมีส
- 3.2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอเวอโรลิมีส

## ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

### 1.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

จากการศึกษาข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ที่มี CRAD และได้รับแผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก ณ หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาสารนครเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ.2548 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2552 มีผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 61 ราย ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การศึกษา เป็นผู้ป่วยเพศชาย 40 ราย (ร้อยละ 65.6) โดยมีอายุอยู่ในช่วง 18-69 ปี (อายุเฉลี่ย  $50.29 \pm 10.33$  ปี) ซึ่งช่วงอายุของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ที่มี CRAD และได้รับแผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลักมากที่สุดคือ 46-60 ปี (จำนวน 38 ราย, ร้อยละ 62.3)

โรคร่วมที่พบในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมากที่สุด ได้แก่ ความดันโลหิตสูง จำนวน 56 ราย (ร้อยละ 91.8) รองลงมาคือ ภาวะไขมันในเลือดสูง จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 82.0), ภาวะโลหิตจาง จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 82.0) โรคเกาต์ 28 ราย (ร้อยละ 45.9) และเบาหวาน 21 ราย (ร้อยละ 34.4) รวมทั้งพบภาวะโรคร่วมอื่น ๆ ยกตัวอย่างเช่น ภาวะหัวใจโต จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 18.3), ไ่วรัสตับอักเสบนชนิดบี จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 16.4), ไ่วรัสตับอักเสบนชนิดซี จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 11.5) เป็นต้น ซึ่งข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างสรุปไว้ในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (N=61)

ประเภทข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
<b>1. เพศ</b>	
ชาย	40 (65.6)
หญิง	21 (34.4)
<b>2. ช่วงอายุ (ปี)</b>	
18-30	4 (6.6)
31-45	12 (19.7)
46-60	38 (62.3)
มากกว่า 60	7 (11.5)
อายุเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 50.29±10.33 ปี	
<b>3. โรคร่วม</b>	
ความดันโลหิตสูง	56 (91.8)
ภาวะไขมันในเลือดสูง	50 (82.0)
ภาวะโลหิตจาง	50 (82.0)
โรคเกาต์	28 (45.9)
เบาหวาน	21 (34.4)
อื่น ๆ	
ภาวะหัวใจโต	11 (18.3)
ไวรัสตับอักเสบบี	10 (16.4)
ไวรัสตับอักเสบบีซี	7 (11.5)
Tranplant Renal Artery Stenosis	7 (11.5)
ภาวะหัวใจวาย	4 (6.6)
ภาวะต่อมลูกหมากโต	3 (4.9)
โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	3 (4.9)
โรคมะเร็ง	3 (4.9)
โรคตับแข็ง	2 (3.3)
โรคหืด	1 (1.6)
ภาวะกระดูกพรุน	1 (1.6)

หมายเหตุ ในกลุ่มตัวอย่าง 1 รายอาจมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค

## 1.2 ข้อมูลการปลูกถ่ายไต

จากการศึกษาครั้งนี้กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรกทั้งหมด ภาวะโรคที่พบว่าเป็นสาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมากที่สุด ได้แก่ Chronic glomerulonephritis แสดงในตารางที่ 4.2 โดยพบว่า Chronic glomerulonephritis เป็นสาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยจำนวน 43 ราย (ร้อยละ 70.5) รองลงมาได้แก่ Diabetic nephropathy จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 8.2), IgA Nephropathy จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.9), ไม่ระบุสาเหตุ จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.9), Obstructive uropathy จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.3), Lupus nephritis จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.3), Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.6) และ Nephrotic syndrome จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.6)

สำหรับประเภทของผู้บริจาคไต พบว่า ผู้ป่วยได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่มีชีวิตและมีความสัมพันธ์ทางสายเลือด (Living-related donor) มากที่สุด จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 59.0) รองลงมาคือ ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิตสมองตาย (Cadaveric donor) จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 29.5) และ ผู้บริจาคไตที่มีชีวิตแต่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด (Living-unrelated donor) จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 11.5)

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลการปลูกถ่ายไตของกลุ่มตัวอย่าง (N=61)

ประเภทข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
<b>1. สาเหตุของไตวายเรื้อรัง</b>	
Chronic glomerulonephritis	43 (70.5)
Diabetic nephropathy	5 (8.2)
Nephritis secondary to drug	1 (1.6)
IgA nephropathy	3 (4.9)
ไม่ระบุสาเหตุ	3 (4.9)
Obstructive uropathy	2 (3.3)
Lupus nephritis	2 (3.3)
ADPKD	1 (1.6)
Nephrotic syndrome	1 (1.6)
<b>2. ประเภทของผู้บริจาคไต</b>	
ผู้บริจาคไตที่มีชีวิตและมีความสัมพันธ์ทางสายเลือด	36 (59.0)
ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิตสมองตาย	18 (29.5)
ผู้บริจาคไตที่มีชีวิตแต่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด	7 (11.5)

ตารางที่ 4.3 แสดงข้อมูลที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสของกลุ่มตัวอย่าง โดยกลุ่มตัวอย่างมีระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสอยู่ในช่วง 3.17-221.20 เดือน (ค่าเฉลี่ย 64.48  $\pm$  56.86 เดือน) และเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตก่อนได้รับเอเวอโรลิมีสเฉลี่ย 0.61 $\pm$ 0.82 ครั้ง (อยู่ในช่วง 0-3 ครั้ง) การทำงานของไตที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส ได้แก่ ระดับครีเอตินินในซีรัมอยู่ในช่วง 1.0-5.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.2 $\pm$ 0.95 มก./ดล. และอัตราการกรองของไตเฉลี่ยเท่ากับ 36.27 $\pm$ 14.20 มิลลิลิตร/นาที (อยู่ในช่วง 11.19-82.78 มิลลิลิตร/นาที) นอกจากนี้พบผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสจำนวน 51 ราย (ร้อยละ 83.6) ตามตารางที่ 4.3 และมีประวัติได้รับยาแกนซีโคลเวียร์เพื่อรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 16.4)

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสของกลุ่มตัวอย่าง (N=61)

ประเภทข้อมูล	ผลการศึกษา
1.ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส (เดือน)	64.48 $\pm$ 56.86*
2.จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไต	0.61 $\pm$ 0.82*
3.ระดับครีเอตินินในซีรัม (มก./ดล.)	2.2 $\pm$ 0.95*
4.อัตราการกรองของไต (มล./นาที)	36.27 $\pm$ 14.20*
5.จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (ร้อยละ)	51 ( 83.6)

หมายเหตุ \* ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

สาเหตุที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการเปลี่ยนแผนการรักษาเป็นยากดภูมิคุ้มกันเอเวอโรลิมีสมากที่สุดได้แก่ ภาวะ Chronic Allograft Nephropathy (CAN) จำนวน 42 ราย (ร้อยละ 68.9) รองลงมา คือ พืชต่อไตจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน (CNI-nephrotoxicity) จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 27.9) และไม่ระบุถึงสาเหตุในการเปลี่ยนแผนการรักษา จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.3) ดังแสดงในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 สาเหตุที่เปลี่ยนแผนการรักษาเป็นยาเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก (N=61)

สาเหตุที่เปลี่ยนแผนการรักษาเป็นยาเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก	จำนวน (ร้อยละ)
ภาวะ Chronic Allograft Nephropathy (CAN)	42 (68.9)
พืชต่อไตจากกลุ่มยาขับยั้งแคลซิทริน (CNI-nephrotoxicity)	17 (27.9)
ไม่ระบุสาเหตุ	2 (3.3)

### 1.3 ประวัติการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

ผลการศึกษาประวัติการได้รับยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มตัวอย่างพบว่า ผู้ตรวจ/ยากดภูมิคุ้มกันก่อนได้รับยาเอเวอโรลิมีสที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด ได้แก่ แทคโครลิมีสร่วมกับไมโคฟีโนเลท โซเดียม จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 32.8) รองลงมาคือ ผู้ตรวจ/ยากดภูมิคุ้มกันก่อนได้รับยาเอเวอโรลิมีสที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด ได้แก่ แทคโครลิมีสร่วมกับไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 14.8), ได้รับแทคโครลิมีสเป็นยากดภูมิคุ้มกันเพียงชนิดเดียว จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 9.8), ได้รับไซโคลสปอรินร่วมกับไมโคฟีโนเลท โซเดียม จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 8.2), ได้รับไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 8.2), แทคโครลิมีสร่วมกับอะซาไทโอพรีน จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.9), ไมโคฟีโนเลท โซเดียม จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.9), แทคโครลิมีสร่วมกับเพรดนิโซโลน จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.3), ไซโคลสปอรินร่วมกับอะซาไทโอพรีน จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.3), แทคโครลิมีสร่วมกับไมโคฟีโนเลท โซเดียมและเพรดนิโซโลน จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.3), ไซโคลสปอริน จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.6), แทคโครลิมีสร่วมกับไมโคฟีโนเลท โมฟีทิลและเพรดนิโซโลน จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.6), ไซโคลสปอรินร่วมกับไมโคฟีโนเลท โซเดียมและเพรดนิโซโลน จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.6) และไมโคฟีโนเลท โซเดียมร่วมกับเพรดนิโซโลน จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.6) ดังสรุปไว้ในตารางที่ 4.5

ประวัติการได้รับยากดภูมิคุ้มกันก่อนได้รับเอเวอโรลิมีสแยกแต่ละชนิดฯ โดยผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 1 รายอาจเคยได้รับยากดภูมิคุ้มกันก่อนได้รับยาเอเวอโรลิมีสมากกว่า 1 ชนิด พบว่าผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตทั้งหมดมีประวัติเคยได้รับเพรดนิโซโลน รองลงมาได้แก่ แทคโครลิมีส จำนวน 49 ราย (ร้อยละ 80.3), ไมโคฟีโนเลท โซเดียม จำนวน 39 ราย (ร้อยละ 63.9), อะซาไทโอพรีน จำนวน 33 ราย (ร้อยละ 54.1), ไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 50.8) และไซโคลสปอริน จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 41.0) ตามตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 ประวัติการได้รับยากดภูมิคุ้มกันก่อนได้รับเอเวอโรลิมีส (N=61)

ประเภทข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
<b>1. สูตรยา/ยากดภูมิคุ้มกันก่อนได้รับเอเวอโรลิมีส</b>	
แทคโครลิมีส+ไมโคฟีโนเลท โซเดียม	20 (32.8)
แทคโครลิมีส+ไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล	9 (14.8)
แทคโครลิมีส	6 (9.8)
ไซโคลสปอริน+ไมโคฟีโนเลท โซเดียม	5 (8.2)
ไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล	5 (8.2)
แทคโครลิมีส+อะซาไทโอพรีน	3 (4.9)
ไมโคฟีโนเลท โซเดียม	3 (4.9)
แทคโครลิมีส+เพรดนิโซโลน	2 (3.3)
แทคโครลิมีส+ไมโคฟีโนเลท โซเดียม+เพรดนิโซโลน	2 (3.3)
ไซโคลสปอริน+อะซาไทโอพรีน	2 (3.3)
ไซโคลสปอริน	1 (1.6)
แทคโครลิมีส+ไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล+เพรดนิโซโลน	1 (1.6)
ไซโคลสปอริน+ไมโคฟีโนเลทโซเดียม+เพรดนิโซโลน	1 (1.6)
ไมโคฟีโนเลท โซเดียม+เพรดนิโซโลน	1 (1.6)
<b>2. ยากดภูมิคุ้มกันก่อนได้รับยาเอเวอโรลิมีสแยกแต่ละชนิด</b>	
เพรดนิโซโลน	61 (100)
แทคโครลิมีส	49 (80.3)
ไมโคฟีโนเลท โซเดียม	39 (63.9)
อะซาไทโอพรีน	33 (54.1)
ไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล	31 (50.8)
ไซโคลสปอริน	25 (41.0)

หมายเหตุ ในกลุ่มตัวอย่าง 1 รายอาจเคยได้รับยากดภูมิคุ้มกันก่อนได้รับยาเอเวอโรลิมีสมากกว่า 1 ชนิด

การใช้เอเวอโรลิมีสเป็นแผนการรักษาหลักในสูตรยาควบคุมกุ่มกัน ผลการศึกษาพบว่ามีการใช้เอเวอโรลิมีสร่วมกับแทคโครลิมีสมากที่สุด จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 49.2) รองลงมาได้แก่เอเวอโรลิมีสร่วมกับไมโคฟีโนเลท โซเดียม จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 18.0), เอเวอโรลิมีสร่วมกับแทคโครลิมีสและเพรดนิโซโลน จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 9.8), เอเวอโรลิมีสเป็นยาควบคุมกุ่มกันเพียงชนิดเดียว จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 8.2), เอเวอโรลิมีสร่วมกับไมโคฟีโนเลท โมฟิทีล จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 6.6), เอเวอโรลิมีสร่วมกับไซโคลสปอริน จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.3), เอเวอโรลิมีสร่วมกับเพรดนิโซโลน จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.3) และได้รับเอเวอโรลิมีสร่วมกับไมโคฟีโนเลท โซเดียม+เพรดนิโซโลน จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.6) ดังแสดงในตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 สูตรยา/ ยาควบคุมกุ่มกันที่ได้รับร่วมกับยาเอเวอโรลิมีส (N=61)

สูตรยา/ยาควบคุมกุ่มกันที่ได้รับร่วมกับยาเอเวอโรลิมีส	จำนวน (ร้อยละ)
เอเวอโรลิมีส+แทคโครลิมีส	30 (49.2)
เอเวอโรลิมีส+ไมโคฟีโนเลท โซเดียม	11 (18.0)
เอเวอโรลิมีส+แทคโครลิมีส+เพรดนิโซโลน	6 (9.8)
เอเวอโรลิมีส	5 (8.2)
เอเวอโรลิมีส+ไมโคฟีโนเลท โมฟิทีล	4 (6.6)
เอเวอโรลิมีส+ไซโคลสปอริน	2 (3.3)
เอเวอโรลิมีส+เพรดนิโซโลน	2 (3.3)
เอเวอโรลิมีส+ไมโคฟีโนเลท โซเดียม+เพรดนิโซโลน	1 (1.6)

ขนาดยาเอเวอโรลิมีสที่ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตเริ่มได้รับยาครั้งแรก อยู่ในช่วง 0.50 ถึง 2.00 มก./วัน ค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $1.04 \pm 0.46$  มก./วัน ค่าเฉลี่ยขนาดยาเอเวอโรลิมีสที่ผู้ป่วยได้รับที่ 1, 3 เดือน และ 6 เดือน เท่ากับ  $1.18 \pm 0.53$ ,  $1.08 \pm 0.49$  และ  $1.19 \pm 0.54$  มก./วัน ตามลำดับ และหลังจากผู้ป่วยได้รับเอเวอโรลิมีสแล้ว วัดระดับยาเอเวอโรลิมีสในเลือดเฉลี่ยที่ 1, 3 เดือน และ 6 เดือน ได้เท่ากับ  $5.72 \pm 4.50$ ,  $4.83 \pm 2.46$  และ  $5.33 \pm 3.12$  นก./มล. ตามลำดับ ดังตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 ค่าเฉลี่ยขนาดยาและระดับยาเอเวอโรลิมีสในเลือดที่เวลาต่าง ๆ (N=61)

ประเภทข้อมูล	เริ่มได้รับยา	ที่ 1 เดือน	ที่ 3 เดือน	ที่ 6 เดือน
ขนาดยาเอเวอโรลิมีส (มก./วัน)	$1.04 \pm 0.46$	$1.18 \pm 0.53$	$1.08 \pm 0.49$	$1.19 \pm 0.54$
ระดับยาเอเวอโรลิมีสในเลือด (นก./มล.)	-	$5.72 \pm 4.50$	$4.83 \pm 2.46$	$5.33 \pm 3.12$

หมายเหตุ ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน



จากผลการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับแทคโครลิมีตจำนวน 36 ราย (แสดงในตารางที่ 4.8) พบว่า ค่าเฉลี่ยขนาดยาแทคโครลิมีตที่ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตได้รับเมื่อเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีตเท่ากับ  $2.51 \pm 2.09$  มก./วัน ระดับยาในเลือดเท่ากับ  $8.05 \pm 4.13$  นก./มล. และหลังจากได้รับแทคโครลิมีตร่วมกับเอเวอโรลิมีต ค่าเฉลี่ยระดับยาแทคโครลิมีตที่ 1, 3 เดือน และ 6 เดือน เท่ากับ  $2.53 \pm 1.99$ ,  $2.61 \pm 1.96$  และ  $2.47 \pm 1.73$  มก./วัน ตามลำดับ และมีค่าเฉลี่ยระดับยาแทคโครลิมีตในเลือด ที่ 1, 3 เดือน และ 6 เดือน เท่ากับ  $6.55 \pm 3.49$ ,  $7.80 \pm 4.22$  และ  $7.00 \pm 3.50$  นก./มล. ตามลำดับ

ตารางที่ 4.8 ค่าเฉลี่ยขนาดยาและระดับยาแทคโครลิมีตในเลือดที่เวลาต่าง ๆ (N=36)

ประเภทข้อมูล	เริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต	หลังได้รับเอเวอโรลิมีต 1 เดือน	หลังได้รับเอเวอโรลิมีต 3 เดือน	หลังได้รับเอเวอโรลิมีต 6 เดือน
ขนาดยาแทคโครลิมีต (มก./วัน)	$2.51 \pm 2.09$	$2.53 \pm 1.99$	$2.61 \pm 1.96$	$2.47 \pm 1.73$
ระดับยาแทคโครลิมีตในเลือด (นก./มล.)	$8.05 \pm 4.13$	$6.55 \pm 3.49$	$7.80 \pm 4.22$	$7.00 \pm 3.50$

หมายเหตุ ค่าเฉลี่ย=ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

## ส่วนที่ 2 วิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ

### 2.1 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีตเป็นหลัก

การวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ พิจารณาตัวแปรอิสระ 7 ตัวแปร ได้แก่ ระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต, การได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต, ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต, ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต, จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไตก่อนได้รับเอเวอโรลิมีต, การติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต, ระดับคลอเรสเตอรอลที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต โดยมีตัวแปรตาม คือ ผลการรักษา CRAD ตัวชี้วัดคือ ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต

ผลการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีตเป็นหลัก โดยใช้สถิติวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอน (Stepwise Multiple Regression Analysis) พบว่า ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์พหุคูณ (R) เท่ากับ 0.421, ค่าสัมประสิทธิ์การพยากรณ์ ( $R^2$ ) เท่ากับ 0.177, ค่าสัมประสิทธิ์การพยากรณ์ที่ปรับแก้แล้ว (Adjusted  $R^2$ ) เท่ากับ 0.163 โดยมีค่า

ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานในการพยากรณ์ (Std. Error of the Estimate) เท่ากับ 31.56228 ดังแสดงในตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.9 ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอน

Model	R	R <sup>2</sup>	Adjusted R <sup>2</sup>	Std. Error of the Estimate
1	0.421	0.177	0.163	31.56228

หมายเหตุ a.Predictors: X<sub>3</sub> b.Dependent Variable: Y

จากการวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่ามีตัวแปรอิสระ คือ ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสที่ส่งผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลัก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p=0.001) ตามตารางที่ 4.10 ส่วนตัวแปรอิสระที่เหลืออีก 6 ตัว ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4.10 ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนเพื่อทดสอบการถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอน

แหล่งความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	P-value
Regression	12678.741	1	12678.741	12.727	0.001*
Residual	58774.476	59	996.178		
Total	71453.217	60			

หมายเหตุ a.Predictors: X<sub>3</sub> b.Dependent Variable: Y, \* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากการวิเคราะห์ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของตัวแปรที่ได้รับคัดเลือกเข้าสู่สมการ โดยวิธีการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอนพบว่า ค่าคงที่ เท่ากับ -22.082 ตัวแปรอิสระระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส มีค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยในรูปคะแนนดิบ (B) เท่ากับ 15.302 และค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยในรูปคะแนนมาตรฐาน (Beta) เท่ากับ 0.421 ดังแสดงในตารางที่ 4.11 ซึ่งสามารถเขียนสมการพยากรณ์ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสได้ดังนี้

สมการพยากรณ์ในรูปคะแนนดิบ

$$Y' = -22.082 + (15.302) \text{ ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส}$$

สมการพยากรณ์ในรูปคะแนนมาตรฐาน

$$Z = (0.421) \text{ ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส}$$

ตารางที่ 4.11 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของตัวแปรที่ได้รับคัดเลือกเข้าสู่สมการ โดยวิธีการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอน

ตัวแปรอิสระ	B	Std.Error	Beta	t	P-value
ค่าคงที่ (Constant)	-22.082	10.285		-2.147	0.036*
X <sub>3</sub>	15.302	4.289	0.421	3.568	0.001*

หมายเหตุ a. Dependent Variable: Y, \* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

นอกจากนี้ได้ศึกษาเปรียบเทียบโดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา คือ ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีค่าการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสมากกว่าหรือเท่ากับศูนย์ มล./นาที ( $\geq 0$  มล./นาที) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา คือ ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีค่าการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตน้อยกว่าศูนย์ ( $< 0$  มล./นาที) พบกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา จำนวน 42 ราย (ร้อยละ 68.85) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 31.15) เปรียบเทียบข้อมูลที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังตารางที่ 4.12

กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา เป็นเพศชายจำนวน 28 ราย (ร้อยละ 66.67) อายุเฉลี่ย  $49.50 \pm 12.26$  ปี ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา เป็นเพศชายจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 63.16) อายุเฉลี่ย  $50.64 \pm 9.48$  ปี ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนได้รับเอเวโรลิมีสของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาเท่ากับ  $62.50 \pm 50.92$  และ  $65.37 \pm 59.92$  เดือนตามลำดับ จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิเสธไตก่อนได้รับเอเวโรลิมีสของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาเฉลี่ยเท่ากับ  $0.42 \pm 0.51$  และ  $0.69 \pm 0.92$  ครั้ง ตามลำดับ

ระดับครีเอตินินในซีรัมเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาเท่ากับ  $1.89 \pm 0.84$  และ  $2.35 \pm 0.97$  มก./ดล. ตามลำดับ อัตราการกรองของไตเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาเท่ากับ  $42.55 \pm 16.46$  และ  $33.43 \pm 12.24$  มล./นาที ตามลำดับ ค่ามัธยฐานเท่ากับ 41.08 และ 34.25 มล./นาที ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ( $p=0.046$ )

ระดับคลอโรครีเอตินินเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาเท่ากับ  $168.47 \pm 54.88$  และ  $181.29 \pm 45.11$  มก./ดล. ตามลำดับ ระดับโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยา เท่ากับ  $824.40 \pm 1284.62$  และ  $1063.40 \pm 1747.91$  มก./วันตามลำดับ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาเท่ากับ 25 ราย (ร้อยละ 59.52) และ 12 ราย (ร้อยละ 63.16) ตามลำดับ และจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัสที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาเท่ากับ 34 ราย (ร้อยละ 80.95) และ 17 ราย (ร้อยละ 89.47) ตามลำดับ

ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบข้อมูลที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสของกลุ่มตัวอย่างที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการได้รับเอเวอโรลิมีส

ประเภทข้อมูล	กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา (N=42)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา (N=19)
จำนวนผู้ป่วยเพศชาย (ร้อยละ)	28 (66.67)	12 (63.16)
อายุเฉลี่ย (ปี)	49.50±12.26	50.64±9.48
ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนได้รับเอเวอโรลิมีส (เดือน)	62.50±50.92	65.37±59.92
จำนวนครั้งของปฏิกิริยาปฏิกิริยาไตเฉลี่ย	0.42±0.51	0.69±0.92
ระดับครีเอตินินในซีรัมเฉลี่ย (มก./ คล.)	1.89±0.84	2.35±0.97
อัตราการกรองของไตเฉลี่ย (มล./นาท)	42.55±16.46	33.43±12.24*
ระดับคลอเรสเตอรอลเฉลี่ย (มก./ คล.)	168.47±54.88	181.29±45.11
ระดับโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ย (มก./วัน)	824.40±1284.62	1063.40±1747.91
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิต (ร้อยละ)	25 (59.52)	12 (63.16)
จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัส (ร้อยละ)	34 (80.95)	17 (89.47)

หมายเหตุ ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, \* p<0.05 โดยใช้สถิติทดสอบแมนวิทนียู (Mann-Whitney U test)

### ส่วนที่ 3 การประเมินผลทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอเวโรลิมีส

การประเมินผลทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอเวโรลิมีส โดยเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยและประเมินผลที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวโรลิมีส

#### 3.1 ผลทางคลินิกจากการใช้เอเวโรลิมีส

ค่าการทำงานของไต (ดังตารางที่ 4.13) ระดับครีเอตินินในซีรัมเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสเท่ากับ  $2.20 \pm 0.95$  มก./ดล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวโรลิมีสเท่ากับ  $2.04 \pm 0.92$ ,  $2.01 \pm 0.83$  และ  $2.06 \pm 0.85$  มก./ดล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีส, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวโรลิมีส เท่ากับ 1.90, 1.70, 1.82 และ 1.80 มก./ดล. ตามลำดับ จากการวิเคราะห์พบว่าค่ามัธยฐานของระดับครีเอตินินในซีรัมที่ระยะเวลา 1 และ 3 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างจากที่เวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$  และ  $0.028$  ตามลำดับ)

ค่าเฉลี่ยของปริมาณยูเรียในโตรเจนในเลือดที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสเท่ากับ  $31.62 \pm 16.18$  มก./ดล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวโรลิมีสเท่ากับ  $26.75 \pm 12.81$ ,  $27.03 \pm 12.25$  และ  $30.49 \pm 18.54$  มก./ดล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีส, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยา เท่ากับ 27, 22, 24 และ 24 มก./ดล. ตามลำดับ โดยค่ามัธยฐานของปริมาณยูเรียในโตรเจนในเลือดที่ระยะเวลา 1 และ 3 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างจากที่เวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$  และ  $0.002$  ตามลำดับ) นอกจากนี้พบค่ามัธยฐานของปริมาณยูเรียในโตรเจนที่ 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย ( $p=0.023$ )

อัตราการกรองของไตเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสเท่ากับ  $36.27 \pm 14.20$  มล./นาที่ และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $39.68 \pm 14.42$ ,  $38.16 \pm 15.60$  และ  $38.44 \pm 13.83$  มล./นาที่ ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีส, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวโรลิมีส เท่ากับ 35.23, 41.70, 37.52 และ 40.50 มล./นาที่ ตามลำดับ และพบว่าค่ามัธยฐานของอัตราการกรองของไตที่ระยะเวลา 1 และ 3 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างกับที่เวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$  และ  $0.028$  ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 4.13 และค่าการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับยา มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $2.17 \pm 1.47$  มล./นาที่, ค่ามัธยฐาน เท่ากับ 1.3859 มล./นาที่, ค่าต่ำสุด เท่ากับ  $-37.90$  มล./นาที่, ค่าสูงสุด เท่ากับ 31.70 มล./นาที่

ตารางที่ 4.13 ค่าการทำงานของไตที่ระยะเวลาต่าง ๆ หลังได้รับเอเวอโรลิมีส (N=61)

ค่าการทำงานของไต	ค่ากลาง	เริ่มได้รับยา	1 เดือนหลังได้รับยา	3 เดือนหลังได้รับยา	6 เดือนหลังได้รับยา
ระดับครีเอตินินในซีรัม (มก./ ดล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	2.20±0.95	2.04±0.92	2.01±0.83	2.06±0.85
	มัธยฐาน	1.90	1.70*	1.82*	1.80
ปริมาณยูเรียในโตรเจนในเลือด (มก./ดล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	31.62±16.18	26.75±12.81	27.03±12.25	30.49±18.54
	มัธยฐาน	27	22*	24*	24***
อัตราการกรองของไต (มล./นาที)	ค่าเฉลี่ย±SD	36.27±14.20	39.68±14.42	38.16±15.60	38.44±13.83
	มัธยฐาน	35.23	41.70*	37.52*	40.50

หมายเหตุ \* $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับค่าการทำงานของไตเมื่อเริ่มได้รับยา, \*\* $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับค่าการทำงานของไตที่ 1 เดือนหลังได้รับยา, \*\*\* $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับค่าการทำงานของไตที่ 3 เดือนหลังได้รับยาโดยใช้สถิติเครื่องหมายอันดับของวิลคอกซัน, SD; Standard Deviation ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลัน พบผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันทั้งหมด 4 ครั้งในผู้ป่วยจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 6.6) เกิดขึ้นหลังได้รับเอเวอโรลิมีสเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 1.85 เดือน สาเหตุจากระดับเอเวอโรลิมีสต่ำกว่าระดับเป้าหมาย และหลังจากได้รับการรักษาผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ หรือสารภูมิคุ้มกันเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ รายละเอียดดังตารางที่ 4.14

ผู้ป่วยรายที่ 1 เกิด Acute allograft rejection หลังจากได้รับเอเวอโรลิมีส 2.50 เดือน (ไม่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไต) และได้รับการรักษาโดยให้ Human normal immunoglobulin (Gammaras<sup>®</sup>) ขนาดยา 5 ก./วัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 2 วัน

ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วยรายที่ 2 พบว่าเกิด Subclinical cellular rejection หลังจากได้รับเอเวอโรลิมีส 2.33 เดือน การรักษาให้ ATG ขนาด 75 มก./วัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 10 วัน, ไฮโดรคอร์ติโซน ขนาด 200 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำก่อนให้ ATG เป็นเวลา 30 นาที

ผู้ป่วยรายที่ 3 เกิด Mild tubulointerstitial rejection หลังจากได้รับเอเวอโรลิมีสเพียง 13 วัน (0.43 เดือน) โดยไม่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อไตและไม่ได้รับการรักษาใด ๆ

ผู้ป่วยรายที่ 4 พบ Subacute cellular rejection จากผลการตรวจชิ้นเนื้อไต หลังจากได้รับเอเวอโรลิมีส 2.13 เดือน และได้รับการรักษาโดยให้เมทิลเพรดนิโซโลน ขนาด 500 มก. ฉีด

เข้าหลอดเลือดดำ 3 วัน นอกจากนี้ไม่พบการสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่ายหรือผู้ป่วยเสียชีวิตในกลุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 4.14 ปฏิกริยาปฏิเสธไตเฉียบพลันที่เกิดขึ้นในกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยรายที่	ชนิดของปฏิกริยาปฏิเสธไต	ระยะเวลาหลังได้รับเอเวอโรลิมัส	การรักษา
1	Acute allograft rejection	2.50 เดือน	Human normal immunoglobulin (Gammaras <sup>®</sup> ) ขนาด 5 ก./วัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 2 วัน
2	Subclinical cellular rejection	2.33 เดือน	Anti-thymocyte globulin (ATG) ขนาด 75 มก./วัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 10 วัน, ไฮโดรคอร์ติโซน ขนาด 200 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำก่อนให้ ATG เป็นเวลา 30 นาที
3	Mild tubulointerstitial rejection	0.43 เดือน	ไม่ได้รับการรักษาใด ๆ
4	Subacute cellular rejection	2.13 เดือน	เมทิลเพรดนิโซโลนขนาด 500 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 3 วัน

### 3.2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอเวอโรลิมัส

จากการวิเคราะห์ความถี่และร้อยละของอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการติดตามข้อมูลการใช้ยาของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตทั้ง 61 ราย เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่า กลุ่มตัวอย่างทุกรายเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 1 เหตุการณ์ แสดงดังตารางที่ 4.15 ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมากที่สุด คือเกิดขึ้นในผู้ป่วยจำนวน 52 ราย (ร้อยละ 85.2) รองลงมาคือความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 82.0), ระดับคลอเลสเตอรอลในเลือดสูง จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 59.0), ภาวะกรดยูริกเกินในเลือด จำนวน 35 ราย (ร้อยละ 57.4), เอนไซม์ตับ (AST/ALT) สูง จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 21.3), ระดับน้ำตาลในเลือดสูง จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 9.8) และระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 6.6)

การกวดการทำงานของไขกระดูก แบ่งเป็น ภาวะโลหิตจาง ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อย และภาวะเกร็ดเลือดน้อย โดยภาวะโลหิตจางเกิดขึ้นในผู้ป่วย จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 57.4), ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อย จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 59.0) และภาวะเกร็ดเลือดน้อย จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.6)

การติดเชื้อ พบการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมากที่สุด จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 13.1), การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 11.5), เริม จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.9) นอกจากนี้พบการติดเชื้ออื่น ๆ ในกลุ่มตัวอย่างอย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 1.6) ได้แก่ วัณโรคของต่อมน้ำเหลืองที่คอ, ผลที่เท่าเนื่องจากเบาหวานติดเชื้อ, การติดเชื้อในกระแสเลือด, การติดเชื้อราในช่องปากและลำคอ, การติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส, การติดเชื้อไขหวัดใหญ่ชนิดเอช1เอ็น1 และ BK-virus nephropathy

อาการทางระบบทางเดินอาหารที่พบคือ ท้องเสีย จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 9.8), ท้องผูก จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 9.8) และอาหารไม่ย่อย, ปวดท้อง, ท้องอืด เกิดขึ้นในผู้ป่วยอย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 1.6)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกลุ่มตัวอย่างอื่น ๆ ได้แก่ แผลในปาก/ลิ้น จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 26.2), ไข้ จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 11.5), อาการคัน จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 9.8), โรคเส้นประสาท จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.9), ผื่นคัน จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 4.9) อาการไอ, ผม่วรง, ปวดศีรษะ, นอนไม่หลับ, บวม (แขนขาบวม, ปากบวม) เกิดขึ้นในผู้ป่วยอย่างละ 2 ราย (ร้อยละ 3.3) โรคพยาธิสตรองจิลอยดิอซิส (Strongyloidiasis), ปัสสาวะเป็นเลือด, ใจเต้น, ผม่วรง และอ่อนเพลีย เกิดขึ้นในผู้ป่วยอย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 1.6)



ตารางที่ 4.15 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดต่าง ๆ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)
ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน	52 (85.2)
ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์	50 (82.0)
ระดับคลอเลสเตอรอลในเลือดสูง	46 (75.4)
ความดันโลหิตสูง	36 (59.0)
ภาวะกรดยูริกเกินในเลือด	35 (57.4)
เอนไซม์ตับ (AST/ALT) สูง	13 (21.3)
ระดับน้ำตาลในเลือดสูง	6 (9.8)
ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ	4 (6.6)
การกวดการทำงานของไขกระดูก	
ภาวะโลหิตจาง	32 (57.4)
ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อย	36 (59.0)
ภาวะเกร็ดเลือดน้อย	1 (1.6)
การติดเชื้อ	
การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	8 (13.1)
การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น	7 (11.5)
ริบ	3 (4.9)
วัณโรคของต่อมน้ำเหลืองที่คอ	1 (1.6)
แผลที่เท้าเนื่องจากเบาหวานติดเชื้อ	1 (1.6)
การติดเชื้อในกระแสเลือด	1 (1.6)
การติดเชื้อราในช่องปากและลำคอ	1 (1.6)
การติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสที่ลำไส้ใหญ่	1 (1.6)
การติดเชื้อไขหัดใหญ่ ชนิดเอเอส1เอ็น1	1 (1.6)
BK-virus nephropathy	1 (1.6)
อาการทางระบบทางเดินอาหาร	
ท้องเสีย	6 (9.8)
ท้องผูก	2 (3.3)
อาหารไม่ย่อย	1 (1.6)
ปวดท้อง	1 (1.6)

ตารางที่ 4.15 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดต่าง ๆ (ต่อ)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ	
แผลในปาก/ลิ้น	16 (26.2)
ไข้	7 (11.5)
อาการคัน	6 (9.8)
โรคเส้นประสาท	3 (4.9)
ผื่นคัน	3 (4.9)
ไอ	2 (3.3)
ผมร่วง	2 (3.3)
นอนไม่หลับ	2 (3.3)
ปวดศีรษะ	2 (3.3)
บวม	2 (3.3)
โรคพยาธิสตรองจิลอยดิเอซิส	1 (1.6)
ปัสสาวะเป็นเลือด	1 (1.6)
ใจเต้น	1 (1.6)
ผมร่วง	1 (1.6)
อ่อนเพลีย	1 (1.6)

ผลการตรวจร่างกาย น้ำหนักตัวเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $58.62 \pm 9.07$  กิโลกรัม และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเฉลี่ยเท่ากับ  $58.18 \pm 9.00$ ,  $58.40 \pm 9.10$  และ  $58.75 \pm 8.57$  กิโลกรัม ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ 59.00, 59.00, 58.00 และ 59.00 มก./คล. ตามลำดับ และพบว่าค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัวผู้ป่วยที่ 1 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างจากที่เวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.022$ ) นอกจากนี้ค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัวที่ 6 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างจากที่ 1 เดือนและ 3 เดือนหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ( $p=0.032$  และ  $0.047$  ตามลำดับ) แสดงดังตารางที่ 4.16

ระดับความดันโลหิต แบ่งเป็น ระดับความดันโลหิตต่ำ และระดับความดันโลหิตทำ ยืน จากการวิเคราะห์พบว่า ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตต่ำ ช่วงหัวใจบีบตัว ที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $128 \pm 17$  มม.ปรอท และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเฉลี่ยเท่ากับ  $131 \pm 15$ ,  $131 \pm 17$  และ  $129 \pm 19$  มม.ปรอท ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตต่ำ ช่วงหัวใจคลายตัว ที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $77 \pm 11$  มม.ปรอท และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเฉลี่ยเท่ากับ  $78 \pm 11$ ,  $77 \pm 10$  และ  $78 \pm 12$  มม.ปรอท ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตทำ ยืน ช่วงหัวใจบีบตัว ที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $127 \pm 16$  มม.ปรอท และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเฉลี่ยเท่ากับ  $131 \pm 18$ ,  $129 \pm 21$  และ  $128 \pm 21$  มม.ปรอท ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตทำ ยืน ช่วงหัวใจคลายตัวที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $77 \pm 12$  มม.ปรอท และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเฉลี่ยเท่ากับ  $80 \pm 11$ ,  $78 \pm 10$  และ  $78 \pm 12$  มม.ปรอท แสดงค่ามัธยฐานของระดับความดันโลหิตดังตารางที่ 4.16

อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $82.02 \pm 10.56$  ครั้ง/นาที และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเฉลี่ยเท่ากับ  $83.28 \pm 9.01$ ,  $84.77 \pm 11.27$  และ  $83.20 \pm 10.84$  ครั้ง/นาที ตามลำดับ พบค่ามัธยฐานของอัตราการเต้นของหัวใจที่ระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างจากที่เวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.015$  และ  $0.024$  ตามลำดับ)

ตารางที่ 4.16 ผลการตรวจร่างกายของกลุ่มตัวอย่าง (N=61)

ผลการตรวจ ร่างกาย	ค่ากลาง	เริ่มได้รับยา	1 เดือนหลัง ได้รับยา	3 เดือนหลัง ได้รับยา	6 เดือนหลัง ได้รับยา
น้ำหนักตัว (กก.)	ค่าเฉลี่ย±SD	58.62±9.07	58.18±9.00	58.40±9.10	58.75±8.57
	มัธยฐาน	59.00	59.00*	58.00	59.00** ***
ระดับความดันโลหิตทำนั่ง (มม.ปรอท)					
ช่วงหัวใจบีบตัว	ค่าเฉลี่ย±SD	128±17	131±15	131±17	129±19
	มัธยฐาน	130	132	132	130
ช่วงหัวใจคลายตัว	ค่าเฉลี่ย±SD	77±11	78±11	77±10	78±12
	มัธยฐาน	78	78	76	77
ระดับความดันโลหิตทำยืน (มม.ปรอท)					
ช่วงหัวใจบีบตัว	ค่าเฉลี่ย±SD	127±16	131±18	129±21	128±21
	มัธยฐาน	128	131	128	128
ช่วงหัวใจคลายตัว	ค่าเฉลี่ย±SD	77±12	80±11	78±10	78±12
	มัธยฐาน	78	80	79	80
อัตราการเต้นของ หัวใจ (ครั้ง/นาที)	ค่าเฉลี่ย±SD	82.02±10.56	83.28±9.01	84.77±11.27	83.20±10.84
	มัธยฐาน	80	80	80*	80*

หมายเหตุ \*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจร่างกายเมื่อเริ่มได้รับยา, \*\*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจร่างกายที่ 1 เดือนหลังได้รับยา, \*\*\*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจร่างกายที่ 3 เดือนหลังได้รับยา โดยใช้สถิติเครื่องหมายอันดับของวิลคอกซัน, SD; Standard Deviation ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลการตรวจวิเคราะห์ทางโลหิตวิทยา แสดงในตารางที่ 4.17 ปริมาณฮีโมโกลบินเฉลี่ยในเม็ดเลือดแดงที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ  $12.03 \pm 1.80$  ก./ค.ล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $11.90 \pm 1.89$ ,  $11.61 \pm 1.80$  และ  $12.43 \pm 4.43$  ก./ค.ล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยา เท่ากับ 12.30, 12.00, 11.50 และ 12.30 ก./ค.ล. ตามลำดับ และพบว่าค่ามัธยฐานของฮีโมโกลบินที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างกับเวลาที่เริ่มได้รับยา และที่ 1 เดือนหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.007$  และ  $0.035$  ตามลำดับ) นอกจากนี้พบว่าที่ระยะเวลา 6 เดือนแตกต่างจากที่ 3 เดือนหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย ( $p = 0.042$ )

ร้อยละของฮีมาโตคริตเฉลี่ยในกลุ่มตัวอย่างที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ  $36.14 \pm 6.32$  และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ  $35.47 \pm 6.94$ ,  $34.59 \pm 6.59$  และ  $35.29 \pm 6.60$  ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ 36.80, 35.80, 34.70 และ 36.10 ตามลำดับ และจากการทดสอบทางสถิติพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับฮีมาโตคริตในกลุ่มตัวอย่างที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างกับที่เวลาเริ่มได้รับยาและที่ 1 เดือนหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.009$  และ  $0.038$  ตามลำดับ)

จำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ  $5908 \pm 2147$  เซลล์/มม<sup>3</sup> และที่เวลา 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยา เท่ากับ  $6016 \pm 1970$ ,  $5916 \pm 2914$  และ  $5815 \pm 2258$  เซลล์/มม<sup>3</sup> ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีส เท่ากับ 5680, 5990, 5600 และ 5300 เซลล์/มม<sup>3</sup> ตามลำดับ

จำนวนเกร็ดเลือดเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ  $250,130 \pm 78,129$  เซลล์/มม<sup>3</sup> และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $245,000 \pm 11,760$ ,  $249,000 \pm 98,170$  และ  $233,000 \pm 81,900$  เซลล์/มม<sup>3</sup> ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีส เท่ากับ 235,000, 234,000, 233,000 และ 224,000 เซลล์/มม<sup>3</sup> ตามลำดับ

ตารางที่ 4.17 ผลการตรวจวิเคราะห์ทางโลหิตวิทยาของกลุ่มตัวอย่าง (N=61)

ผลการตรวจ	ค่ากลาง	เริ่มได้รับยา	1 เดือนหลัง ได้รับยา	3 เดือนหลัง ได้รับยา	6 เดือนหลัง ได้รับยา
ฮีโมโกลบิน (ก./ดล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	12.03±1.80	11.90±1.89	11.61±1.80	12.43±4.43
	มัธยฐาน	12.30	12.00	11.50* **	12.30***
ฮีมาโตคริต (ร้อยละ)	ค่าเฉลี่ย±SD	36.14±6.32	35.47±6.94	34.59±6.59	35.29±6.60
	มัธยฐาน	36.80	35.80	34.70* **	36.10
เม็ดเลือดขาว (เซลล์/มม <sup>3</sup> )	ค่าเฉลี่ย±SD	5908±2147	6016±1970	5916±2914	5815±2258
	มัธยฐาน	5680	5990	5600	5300
เกร็ดเลือด ( $\times 10^5$ เซลล์/ มม <sup>3</sup> )	ค่าเฉลี่ย±SD	2.50±0.78	2.45±1.18	2.49±0.98	2.33±0.82
	มัธยฐาน	2.35	2.34	2.33	2.24

หมายเหตุ \*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจร่างกายเมื่อเริ่มได้รับยา, \*\*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจร่างกายที่ 1 เดือนหลังได้รับยา, \*\*\*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจร่างกายที่ 3 เดือนหลังได้รับยา โดยใช้สถิติเครื่องหมายอันดับของวิลคอกซัน, SD; Standard Deviation ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลการตรวจทางเคมี แสดงดังตารางที่ 4.18 ระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $105.49 \pm 24.03$  มก./ดล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $109.75 \pm 29.27$ ,  $110.41 \pm 35.99$  และ  $111.62 \pm 38.73$  มก./ดล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ 98, 102, 98 และ 102 มก./ดล. ตามลำดับ

ระดับโพแทสเซียมเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $4.7 \pm 0.7$  มิลลิอิกิวาเลนซ์/ล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $4.5 \pm 0.7$ ,  $4.5 \pm 0.7$  และ  $4.5 \pm 0.7$  มิลลิอิกิวาเลนซ์/ล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ 4.7, 4.5, 4.6 และ 4.5 มิลลิอิกิวาเลนซ์/ล. ตามลำดับ

ระดับฟอสฟอรัสเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $3.86 \pm 0.83$  มก./ดล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $3.62 \pm 0.95$ ,  $3.58 \pm 0.92$  และ  $3.72 \pm 0.99$  มก./ดล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ 3.90, 3.50, 3.30 และ 3.50 มก./ดล. ตามลำดับ และจากการวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบ Repeated measures ANOVA พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับฟอสฟอรัสที่ 3 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างจากที่เวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.040$ )

ระดับแมกนีเซียมเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $1.75 \pm 0.26$  มก./ดล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $1.77 \pm 0.31$ ,  $1.82 \pm 0.27$  และ  $1.89 \pm 0.37$  มก./ดล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ 1.76, 1.80, 1.84 และ 1.83 มก./ดล. ตามลำดับ จากการทดสอบทางสถิติพบว่า ค่ามัธยฐานที่ 6 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างกับที่เวลาเริ่มได้รับยาและที่ 1 เดือนหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.006$  และ  $0.037$  ตามลำดับ)

ระดับกรดยูริกเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $7.30 \pm 2.38$  มก./ดล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $7.10 \pm 2.52$ ,  $6.94 \pm 2.14$  และ  $6.81 \pm 1.60$  มก./ดล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ 7.10, 7.00, 7.00 และ 6.90 มก./ดล. ตามลำดับ

ตารางที่ 4.18 ผลการตรวจเลือดทางเคมีของกลุ่มตัวอย่าง (N=61)

ผลการตรวจ	ค่ากลาง	เริ่มได้รับยา	1 เดือนหลัง ได้รับยา	3 เดือนหลัง ได้รับยา	6 เดือนหลัง ได้รับยา
ระดับน้ำตาลใน เลือด (มก./ดล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	105.49±24.03	109.75±29.27	110.41±35.99	111.62±38.73
	มัธยฐาน	98	102	98	102
ระดับ โพแทสเซียม (มิลลิอิควิวา เลนท์/ล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	4.7±0.7	4.5±0.7	4.5±0.7	4.5±0.7
	มัธยฐาน	4.7	4.5	4.6	4.5
ระดับ ฟอสฟอรัส (มก./ดล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	3.86±0.83	3.62±0.95	3.58±0.92 <sup>ก</sup>	3.72±0.99
	มัธยฐาน	3.90	3.50	3.30	3.50
ระดับ แมกนีเซียม (มก./ดล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	1.75±0.26	1.77±0.31	1.82±0.27	1.89±0.37
	มัธยฐาน	1.76	1.80	1.84	1.83* **
ระดับกรดยูริก (มก./ดล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	7.30±2.38	7.10±2.52	6.94±2.14	6.81±1.60
	มัธยฐาน	7.10	7.00	7.00	6.90

หมายเหตุ \*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจเลือดทางเคมีเมื่อเริ่มได้รับยา, \*\*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจเลือดทางเคมีที่ 1 เดือนหลังได้รับยา, \*\*\* เปรียบเทียบกับผลการตรวจเลือดทางเคมีที่ 3 เดือนหลังได้รับยา โดยใช้สถิติเครื่องหมาย-อันดับของวิลคอกซัน, (ก)  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจเลือดทางเคมีเมื่อได้รับยา โดยใช้ Repeated measures ANOVA, SD; Standard Deviation ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลการตรวจค่าการทำงานของตับ ดังแสดงในตารางที่ 4.19 ระดับเอนไซม์ AST เฉลี่ย ที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $38.62 \pm 33.44$  ยูนิต/ล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยา เท่ากับ  $42.41 \pm 40.01$ ,  $44.41 \pm 48.71$  และ  $46.69 \pm 63.31$  ยูนิต/ล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีส เท่ากับ 26, 30, 29 และ 29 ยูนิต/ล. ตามลำดับ

ส่วนระดับเอนไซม์ ALT เฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $41.34 \pm 47.48$  ยูนิต/ล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $39.93 \pm 41.60$ ,  $45.44 \pm 52.06$  และ  $48.02 \pm 70.49$  ยูนิต/ล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยา เท่ากับ 24, 27, 26 และ 27 ยูนิต/ล. ตามลำดับ และพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับเอนไซม์ ALT ที่ 6 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างกับที่เวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.022$ )

ระดับคลอเรสเตอรอลเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $177.30 \pm 48.27$  มก./ดล. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $204.25 \pm 42.00$ ,  $199.10 \pm 46.30$  และ  $204.05 \pm 47.35$  มก./ดล. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยา เท่ากับ 170, 202, 197 และ 198 มก./ดล. ตามลำดับ และพบว่าค่ามัธยฐานของระดับคลอเรสเตอรอลที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาแตกต่างกับที่เวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.000$ ,  $0.001$  และ  $0.000$  ตามลำดับ)

ระดับโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ยที่เวลาเริ่มได้รับยาเท่ากับ  $988.96 \pm 161.1$  มก./ก. และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเท่ากับ  $905.90 \pm 123.63$ ,  $665.27 \pm 828.38$  และ  $638.61 \pm 733.64$  มก./ก. ตามลำดับ ค่ามัธยฐานที่เวลาเริ่มได้รับยา, ที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยา เท่ากับ 367.76, 486.98, 487.98 และ 448.28 มก./ก. ตามลำดับ



ตารางที่ 4.19 ผลการตรวจค่าการทำงานของตับของกลุ่มตัวอย่าง (N=61)

ค่าการทำงานของตับ	ค่ากลาง	เริ่มได้รับยา	1 เดือนหลังได้รับยา	3 เดือนหลังได้รับยา	6 เดือนหลังได้รับยา
AST (ยูนิต/ล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	38.62±33.44	42.41±40.01	44.41±48.71	46.69±63.31
	มัธยฐาน	26	30	29	29
ALT (ยูนิต/ล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	41.34±47.48	39.93±41.60	45.44±52.06	48.02±70.49
	มัธยฐาน	24	27	26	27*
ระดับคลอเลสเทอรอล (มก./ดล.)	ค่าเฉลี่ย±SD	177.30±48.27	204.25±42.00	199.10±46.30	204.05±47.35
	มัธยฐาน	170	202*	197*	198*
ระดับโปรตีน ในปัสสาวะ (มก./ก.)	ค่าเฉลี่ย±SD	988.96±161.1	905.90±123.63	665.27±828.38	638.61±733.64
	มัธยฐาน	367.76	486.98	487.98	448.28

หมายเหตุ \*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจค่าการทำงานของตับเมื่อเริ่มได้รับยา, \*\*  $p < 0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจค่าการทำงานของตับที่ 1 เดือนหลังได้รับยา, \*\*\* เปรียบเทียบกับผลการตรวจค่าการทำงานของตับที่ 3 เดือนหลังได้รับยา โดยใช้สถิติเครื่องหมาย-อันดับของวิลคอกชัน, SD; Standard Deviation ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลการศึกษาการได้รับยาชนิดต่าง ๆ หลังได้รับยาของกลุ่มตัวอย่าง แสดงดังตารางที่ 4.20 พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่มสเตตินที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ 25 ราย (ร้อยละ 41.0) และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ 35 ราย (ร้อยละ 57.4), 36 ราย (ร้อยละ 59.0) และ 47 ราย (ร้อยละ 77.0) ตามลำดับ และจากการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติแมคนิมาร์ (McNemar test) พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่มสเตตินที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสแตกต่างกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.002, 0.003$  และ  $0.000$  ตามลำดับ) และสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่มสเตตินที่ระยะเวลา 1 เดือนกับ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.002$ ) นอกจากนี้ยังพบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่มสเตตินที่ระยะเวลา 3 เดือนกับ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) อีกด้วย

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยากระดับความดันโลหิตที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ 40 ราย (ร้อยละ 65.6) และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ 45 ราย (ร้อยละ 73.8), 47 ราย (ร้อยละ 77.0) และ 49 ราย (ร้อยละ 80.3) ตามลำดับ และพบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยากระดับความดันโลหิตที่ระยะเวลา 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีส แตกต่างกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.039$  และ  $0.022$  ตามลำดับ)

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับรีคอมบิแนนท์ อิริโทรพอยอิติน (Recombinant Erythropoietin, rEpo) ที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ 14 ราย (ร้อยละ 23.0) และที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสเท่ากับ 17 ราย (ร้อยละ 27.9), 22 ราย (ร้อยละ 36.1) และ 24 ราย (ร้อยละ 39.1) ตามลำดับ และพบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนอิริโทรพอยอิตินที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสแตกต่างกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีส อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.041$ )

ตารางที่ 4.20 จำนวนผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาชนิดต่าง ๆ หลังได้รับเอเวอโรลิมีส (N=61)

ประเภทข้อมูล (ร้อยละ)	เริ่มได้รับยา	1 เดือนหลัง ได้รับยา	3 เดือนหลัง ได้รับยา	6 เดือนหลัง ได้รับยา
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมัน กลุ่มสแตติน	25 (41.0)	35 (57.4) <sup>ข</sup>	36 (59.0) <sup>ข</sup>	47 (77.0) <sup>ข, ก, ง</sup>
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยากระดับ ความดันโลหิต	40 (65.6)	45 (73.8)	47 (77.0) <sup>ข</sup>	49 (80.3) <sup>ข</sup>
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับรีคอม บิแนนท์ อิริโทรพอยอิติน	14 (23.0)	17 (27.9)	22 (36.1)	24 (39.1) <sup>ข</sup>

หมายเหตุ (ข)  $p<0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจเลือดทางเคมีเมื่อเริ่มได้รับยา, (ก)  $p<0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจเลือดทางเคมีที่ 1 เดือนหลังได้รับยา, (ง)  $p<0.05$  เปรียบเทียบกับผลการตรวจเลือดทางเคมีที่ 3 เดือนหลังได้รับยา โดยใช้การทดสอบแมคนีมาร์

### การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

ผลการศึกษาเกิดปัญหาการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 4.9) ผู้ป่วยรายที่ 1 ไม่ได้รับยาตามแพทย์สั่ง เนื่องจากผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูง ระดับความดันโลหิตเพิ่มเป็น 170/80 มม.ปรอท เดิมได้รับยาลดระดับความดันโลหิตคาร์วีดิลอล (25 มก.) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้า แพทย์จึงเพิ่มยาฟิโลดิปิน (10 มก.) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้า แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาเนื่องจากคิดว่าตนเองสามารถคุมความดันโลหิตได้ดีโดยไม่ต้องเพิ่มชนิดของยา เมื่อติดตามการรักษาครั้งถัดมาระดับความดันโลหิตเพิ่มเป็น 190/90 มม.ปรอท แพทย์จึงให้ยาเออบิซาร์แทน (150 มก.) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้า ทำให้ระดับความดันลดลงเป็นปกติ

ผู้ป่วยรายที่ 2 เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ทำให้ไม่รับประทานยาตามแพทย์สั่ง เนื่องจากหลังจากรับประทานเอเวอโรลิมีตแล้วเกิดแผลในปาก ปากเปื่อยมากจึงลดขนาดยาเอเวอโรลิมีตเองจาก (0.25 มก.) รับประทาน 2 เม็ดหลังอาหารเช้า-เย็น เป็น รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า-เย็น ทำให้เมื่อตรวจติดตามการรักษาครั้งถัดมานั้นระดับยาเอเวอโรลิมีตไม่อยู่ในช่วงเป้าหมาย แพทย์ได้สั่งให้ผู้ป่วยรับประทานยาตามสั่งและให้การรักษาอาการแผลในปากด้วยครีมป้ายปากไตรแอมซิโนโลน อะเซโทไนด์ ทาบาง ๆ บริเวณที่เป็น วันละ 2-3 ครั้ง หลังจากนั้นผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น

ผู้ป่วยรายที่ 3 ไม่ได้รับยาตามแพทย์สั่ง รับประทานยาผิดขนาด โดยรับประทานเอเวอโรลิมีต ขนาด 0.25 มก. รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้า-เย็น (เป็นยาเดิมที่เคยได้รับ) ในขณะที่แพทย์สั่งเอเวอโรลิมีต ขนาด 0.50 มก. รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้า-เย็น ทำให้ระดับยาเอเวอโรลิมีตในเลือดลดระดับลงจากเดิมมาก จาก 7.9 นก./มล. เหลือเพียง 0.95 นก./มล. จากนั้นแพทย์จึงเพิ่มขนาดยาเป็น 0.50 มก. รับประทาน 2 เม็ดหลังอาหารเช้า-เย็น เมื่อติดตามการรักษาครั้งถัดมา ระดับยาในเลือดเพิ่มเป็น 15.58 นก./มล. ซึ่งสูงกว่าระดับยาเป้าหมาย จึงลดขนาดเอเวอโรลิมีตลงเป็นขนาด 0.50 มก. รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้า ทำให้ระดับยาเข้าสู่ระดับที่ต้องการ