

## บทที่ 5

### อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตแบบย้อนหลังจากเพิ่มประวัติ (Retrospective cohort study) โดยมีวัตถุประสงค์หลัก คือ เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมัสเป็นหลัก และมีวัตถุประสงค์รอง คือ ศึกษาผลทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้เอเวอโรลิมัสในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มี CRAD โดยดำเนินการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยเอเวอโรลิมัส ณ หน่วยเปลี่ยนไตและไตเทียม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาสารคามระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ.2548 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2552 และติดตามข้อมูลการใช้เอเวอโรลิมัสของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งพบว่าผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตทั้งหมด 61 รายที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การศึกษา

#### 5.1 อภิปรายผลการศึกษา

การอภิปรายผลการศึกษาจะแบ่งเป็น 3 ส่วน ส่วนแรกกล่าวถึงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ส่วนที่สอง อภิปรายผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ และส่วนที่สาม คือ การประเมินผลทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอเวอโรลิมัส

##### 1) ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 40 ราย (ร้อยละ 65.6) อายุเฉลี่ย  $50.29 \pm 10.33$  ปี โรคร่วมที่พบในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมากที่สุด ได้แก่ ความดันโลหิตสูง จำนวน 56 ราย (ร้อยละ 91.8) รองลงมาคือ ภาวะไขมันในเลือดสูง จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 82.0), ภาวะโลหิตจาง จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 82.0) โดยมี Chronic glomerulonephritis เป็นสาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมากที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่มีชีวิตและมีความสัมพันธ์ทางสายเลือด (Living-related donor) จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 59.0) มีระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงเวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมัสเฉลี่ย  $64.48 \pm 56.86$  เดือน เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตก่อนได้รับเอเวอโรลิมัสเฉลี่ย  $0.61 \pm 0.82$  ครั้ง พบผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสจำนวน 51 ราย (ร้อยละ 83.6) และได้รับยาแกนซีโคลเวียร์เพื่อรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 16.4)

ภาวะ Chronic Allograft Nephropathy เป็นสาเหตุที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการเปลี่ยนแผนการรักษาเป็นเอเวอโรลิมีตมากที่สุด สูตรยา/ยากดภูมิคุ้มกันก่อนได้รับเอเวอโรลิมีตที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด ได้แก่ แทคโครลิมีตร่วมกับไมโคฟีโนเลท โซเดียม จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 32.8) และการใช้เอเวอโรลิมีตเป็นแผนการรักษาหลักในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน พบว่าผู้ป่วยได้รับเอเวอโรลิมีตร่วมกับแทคโครลิมีตมากที่สุด จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 49.2) การทำงานของไตที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต ระดับครีเอตินินในซีรัมเฉลี่ยเท่ากับ  $2.2 \pm 0.95$  มก./ดล. และอัตราการกรองของไตเฉลี่ยเท่ากับ  $36.27 \pm 14.20$  มล./นาที่ ขนาดยาเอเวอโรลิมีตที่ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตได้รับประมาณ 1 มก./วัน ซึ่งทำให้ระดับยาเอเวอโรลิมีตในเลือดเฉลี่ยอยู่ในช่วงเป้าหมาย (3-8 นก./ดล.)

## 2) วิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ

ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอนพบว่า ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีตมีความสัมพันธ์ทางบวกกับผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีตเป็นหลักร้อยละ 42.1 (ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์พหุคูณ: R เท่ากับ 0.421) และระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีตเป็นปัจจัยที่สามารถพยากรณ์ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีตได้ร้อยละ 17.7 (ค่าสัมประสิทธิ์การพยากรณ์:  $R^2$  เท่ากับ 0.177, ค่าสัมประสิทธิ์การพยากรณ์ที่ปรับแก้แล้ว: Adjusted  $R^2$  เท่ากับ 0.163) โดยมีความคลาดเคลื่อนในการพยากรณ์เท่ากับ 31.56228 มล./นาที่ และสามารถเขียนเป็นสมการพยากรณ์ในรูปคะแนนดิบและคะแนนมาตรฐานได้ดังนี้

สมการพยากรณ์ในรูปคะแนนดิบ

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

สมการพยากรณ์ในรูปคะแนนมาตรฐาน

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

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา จำนวน 42 ราย (ร้อยละ 68.85) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 31.15) พบว่า อัตราการกรองของไตที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีตของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยามากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.046$ ) สังเกตได้ว่าที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยามีค่าการทำงานของไตที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา โดยมีระดับครีเอตินินในซีรัม เท่ากับ  $1.89 \pm 0.84$  และ  $2.35 \pm 0.97$  มก./ดล. ตามลำดับ รวมทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยามีแนวโน้มของระดับโปรตีนในปัสสาวะ และระดับคลอเรสเตอรอลที่ต่ำกว่าอีกด้วย

ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณพบ ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสเป็นปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD โดยใช้แผนการรักษาด้วยเอเวอโรลิมีสเป็นหลักของการศึกษานี้สอดคล้องกับหลายการศึกษาในต่างประเทศ ได้แก่ การศึกษาของ Wu และคณะ<sup>18</sup> ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จต่อการเปลี่ยนยามีการทำงานของอวัยวะที่ปลูกถ่ายก่อนเปลี่ยนยาดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการเปลี่ยนยา โดยมีระดับครีเอตินินในซีรัมต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ  $2.91 \pm 0.58$  และ  $5.67 \pm 3.34$  มก./ดล. ( $p < 0.05$ ) Wang และคณะ<sup>30</sup> สรุปผลการศึกษาว่า ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับไซโรลิมีสต่ำกว่า 2.2 มก./ดล. เป็นปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการได้รับไซโรลิมีส เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยามีระดับครีเอตินินในซีรัมต่ำกว่ามีการตอบสนองที่ดีและได้รับประโยชน์จากการได้รับไซโรลิมีส และ Sayin และคณะ<sup>58</sup> ที่สรุปว่าผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในซีรัมต่ำจะมีการตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาที่ดี โดยมีการทำงานของไตที่คงที่หลังการเปลี่ยนยา รวมทั้งสอดคล้องกับ Abramowicz และคณะ<sup>80</sup> ทำการวิเคราะห์ปัจจัยพยากรณ์การสูญเสียไตที่ปลูกถ่าย พบว่าระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาได้รับยาเป็นปัจจัยเสี่ยงของการสูญเสียอวัยวะ นอกจากนี้ Schena และคณะ<sup>32</sup> พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตที่เวลาได้รับไซโรลิมีสมากกว่า 40 มล./นาที่ เหมาะสมที่จะได้รับไซโรลิมีส เนื่องจากสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ดี มีการทำงานของไตที่ดีและได้รับประโยชน์จากการเปลี่ยนจากกลุ่มย่ายับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีส

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้ขัดแย้งกับผลการศึกษาในต่างประเทศที่พบปัจจัยอื่นที่สามารถทำนายการตอบสนองที่ดีของไตและการได้รับประโยชน์จากการเปลี่ยนการใช้ยาจากกลุ่มย่ายับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีสของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ได้แก่ ระดับโปรตีนในปัสสาวะ<sup>14, 27-29</sup> การไม่พบโปรตีนในปัสสาวะ<sup>30, 31</sup> อัตราการกรองของไตมากกว่า 40 มล./นาที่<sup>32</sup> เชื้อชาติผิวดำ<sup>32</sup> อัตราส่วนโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.11<sup>32</sup> การได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเปลี่ยนยา และระดับเอนไซม์แลคเตดดีไฮโดรจีเนสที่ 1 เดือนหลังจากเปลี่ยนจากกลุ่มย่ายับยั้งแคลซิทรินเป็นไซโรลิมีส<sup>31</sup> ซึ่งสาเหตุที่ผลการศึกษานี้ให้ผลการศึกษาที่แตกต่างจากการศึกษาของต่างประเทศ อาจเกิดจากการศึกษาในต่างประเทศเป็นการศึกษาในไซโรลิมีส, รูปแบบการศึกษา, เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา, ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย, ปัจจัยต่าง ๆ ที่นำมาวิเคราะห์ทางสถิติ, วิธีการวิเคราะห์ทางสถิติ, รวมทั้งการกำหนดความหมายของการตอบสนองหรือการประสบผลสำเร็จในการรักษาที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่าง การศึกษาของ Schena และคณะ<sup>32</sup> ศึกษาติดตามไปข้างหน้า เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษาของ Martinez-Mier และคณะ<sup>27</sup> ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงจากไซโคลสปอริน เช่น ภาวะมีขนดก เกิดพิษต่อตับ เข้าสู่การศึกษาด้วย และวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณโดยพิจารณาจากการ

เปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัมที่ระยะเวลา 6 เดือนเป็นตัวชี้วัดการตอบสนองของผู้ป่วย ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ Cardinal และคณะ<sup>29</sup> ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตของผู้ป่วยที่ 1 ปีหลังจากได้รับไซโรลิมีส ทำให้มีระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยแตกต่างจากการศึกษานี้ที่ติดตามข้อมูลหลังการเปลี่ยนยาเป็นระยะเวลา 6 เดือน

นอกจากนี้อาจมีปัจจัยด้านเชื้อชาติมาเกี่ยวข้องด้วยเห็นได้จากการศึกษา CONVERT<sup>32</sup> ที่พบว่า เชื้อชาติผิวดำเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 2 ปีหลังได้รับไซโรลิมีส อาจทำให้ผลการรักษาของต่างประเทศแตกต่างจากผลการรักษาในคนไทยของการศึกษานี้

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยภาวะปัสสาวะมีโปรตีนที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสกับผลการรักษา CRAD จากการศึกษาครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาเปรียบเทียบพบแนวโน้มว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยามีระดับโปรตีนในปัสสาวะต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยา หากมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างเพียงพออาจจะทำให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นในทางเวชปฏิบัติแล้ว ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะสูงควรได้รับการรักษาและดูแลอย่างใกล้ชิดก่อนที่จะได้รับเอเวโรลิมีส

ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณของการศึกษานี้ได้ค่าสัมประสิทธิ์การพยากรณ์มีค่าน้อย นั่นคือระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสสามารถทำนายร้อยละของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตที่ 6 เดือนเปรียบเทียบกับที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสได้เพียงร้อยละ 17.7 คาดว่าเกิดจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไปทำให้ความสัมพันธ์ไม่ชัดเจน ไม่สามารถเก็บข้อมูลระดับเอนไซม์ LDH ระดับความรุนแรงของ CAN ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ เอชดีแอล และแอลดีแอลคลอเลสเตอรอลที่คาดว่าจะเป็ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD มาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ได้เนื่องจากไม่มีการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยทุกราย รวมทั้งมีปัจจัยอื่นที่สามารถอธิบายความผันแปรของผลการรักษา CRAD ได้ ตัวแปรอิสระและตัวแปรตามมีความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลต่ำ ทำให้สมการพยากรณ์มีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้งานได้น้อย นอกจากนี้ไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสเป็นปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD จากสถิติการวิเคราะห์พหุตัวแปร (Multivariate analysis) ทำให้ไม่สามารถอภิปรายผลเปรียบเทียบกับผลการศึกษานี้ได้

การศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาพบระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเริ่มได้รับเอเวโรลิมีสของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยามีแนวโน้มต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาของการศึกษานี้ สอดคล้องกับหลายการศึกษาในไซโรลิมีส ได้แก่ การศึกษาของ Gutierrez และคณะ<sup>19</sup> พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่พบโปรตีนในปัสสาวะหรือมีระดับโปรตีนในปัสสาวะน้อยที่สุดจะได้รับประโยชน์จากการได้รับไซโรลิมีส โดยมี

หน้าที่การทำงานของไตคงที่หรือดีขึ้น และ Diekmann และคณะ<sup>28</sup> สรุปไว้ว่า ผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในปัสสาวะที่เวลาเปลี่ยนยาค่ำสัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ดีกว่า รวมทั้ง Wang และคณะ<sup>30</sup> ที่พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในซีรัมต่ำกว่า 2.2 มก./ดล. และมีระดับโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่าจะมีการตอบสนองที่ดี ผลการศึกษาเหล่านี้แสดงถึงความรุนแรงของ CRAD เป็นปัจจัยหนึ่งที่กำหนดผลการรักษาของเอเวโรลิมีต ดังนั้นการทำงานของไตจะคงที่หรือดีขึ้นหากผู้ป่วยได้รับการพิจารณาเปลี่ยนจากกลุ่มยาที่ยังแคลซิทรินเป็นเอเวโรลิมีตตั้งแต่ระยะแรกของภาวะโรค

### 3) การประเมินผลทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอเวโรลิมีต

หลังจากได้รับเอเวโรลิมีต ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีการทำงานของไตดีขึ้น ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลา 1 และ 3 เดือนหลังได้รับยาลดลงจากเวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และอัตราการกรองของไตที่ 1 และ 3 เดือนหลังได้รับยาเพิ่มขึ้นจากเวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาพิษไตเฉียบพลันต่ำ (ร้อยละ 6.6)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มีภาวะความรุนแรงน้อยและเมื่อได้รับการรักษาผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยมีอาการดีขึ้น ภาวะปัสสาวะมีโปรตีนเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมากที่สุด รองลงมาคือความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ ระดับคลอเลสเตอรอลในเลือดสูง ภาวะกรดยูริกเกินในเลือด ภาวะโลหิตจาง ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อย การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น และเกิดแผลในปาก/ลิ้น แต่อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นบางเหตุการณ์เป็นภาวะหรือโรคร่วมที่พบในกลุ่มตัวอย่างก่อนเข้าสู่การศึกษาอยู่ก่อนแล้ว ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน ความดันโลหิตสูง โรคเกาต์ ภาวะโลหิตจาง เบาหวาน ไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ทำให้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบนั้นเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกันคือ อาการไม่พึงประสงค์ของเอเวโรลิมีต ยาที่ได้รับร่วมไม่ว่าจะเป็นยากดภูมิคุ้มกันหรือการให้ยารักษาอาการผิดปกติต่าง ๆ รวมทั้งภาวะโรคเดิมของผู้ป่วย นอกจากนี้การรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยแบบย้อนหลังจากแฟ้มประวัติ อาจมีการบันทึกข้อมูลบางส่วนที่ไม่สมบูรณ์ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอาจไม่ได้บันทึกไว้ในแฟ้มประวัติทั้งหมด ทำให้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบอาจน้อยกว่าความเป็นจริงได้

ผลทางห้องปฏิบัติการ พบระดับฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงและร้อยละของฮีมาโตคริตที่ 3 เดือนหลังได้รับเอเวโรลิมีตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของกลุ่มยาที่ยัง mTOR ในการกวดการทำงานของไตกระดูก และระดับฮีโมโกลบินที่ 6 เดือนหลังได้รับยาเพิ่มขึ้นเปรียบเทียบกับที่ 3 เดือนหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้อง

กับสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนอิริโทรพอยตินเพิ่มขึ้นตลอดการศึกษาและเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 6 เดือนหลังได้รับยา

ระดับคลอเรสเตอรอลเฉลี่ยที่ระยะเวลา 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับยาเพิ่มขึ้นจากเวลาเริ่มได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่มสเตตินที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสเพิ่มขึ้นจากที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ผลการศึกษาส่วนนี้แสดงถึงระดับไขมันในเลือดสูงเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ควรเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากไม่ได้รับการรักษาระดับคลอเรสเตอรอลในเลือดของผู้ป่วยอาจสูงกว่าค่าปกติเป็นอย่างมาก

ปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยา เกิดขึ้นในผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 4.9) โดยจัดเป็นผู้ป่วยไม่ได้รับยาตามแพทย์สั่ง 2 ราย และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทำให้ผู้ป่วยปรับขนาดยาเอง 1 ราย ดังนั้นเภสัชกรควรจะให้ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับความสำคัญของการใช้ยา และการใช้ยาอย่างถูกต้องสม่ำเสมอ ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินและส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาอย่างต่อเนื่องจากทีมสหสาขาวิชาชีพ นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาที่ดี และได้รับการแก้ไข ปัญหาเกี่ยวกับยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเกิดความพึงพอใจและให้ความร่วมมือในการใช้ยามากยิ่งขึ้น

ผลทางคลินิกและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอเวอโรลิมีสในการศึกษานี้ สอดคล้องกับหลายผลการศึกษาในต่างประเทศ<sup>14,27,29,31,32</sup> กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของไตดีขึ้นและคงที่ตลอดระยะเวลาทำการรักษา อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาปฏิกิริยาไตเฉียบพลันต่ำ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้มีบางส่วนที่ขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Wu และคณะ<sup>18</sup> ที่พบว่า ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังจากได้รับไซโรลิมีสดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ Wu และคณะพบผลนี้เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จต่อการเปลี่ยนยาเท่านั้น ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการเปลี่ยนยาระดับฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงไม่เปลี่ยนแปลง นอกจากนี้หลายการศึกษาพบระดับโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นหลังได้รับเอเวอโรลิมีส ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของเอเวอโรลิมีสแตกต่างจากการศึกษานี้ที่ระดับโปรตีนในปัสสาวะคงที่ตลอดระยะเวลาทำการรักษา ความแตกต่างนี้อาจเกิดจากกลุ่มตัวอย่างได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับความดันโลหิตเพื่อลดระดับโปรตีนที่รั่วออกมาในปัสสาวะ สังเกตได้จากสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่ 3 และ 6 เดือนหลังได้รับเอเวอโรลิมีสเพิ่มขึ้นจากที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 5.2 สรุปผลการศึกษา

ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีภาวะ CRAD และได้รับการเปลี่ยนแผนการรักษาโดยการลดขนาดยาหรือหยุดการใช้กลุ่มยาขับยั้งแคลซิทรินและใช้เอเวอโรลิมีตเป็นหลักในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ระดับครีเอตินินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีตเป็นปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD เอเวอโรลิมีตมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยมีอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาพิษไตเฉียบพลันต่ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการทำงานของไตที่ดีขึ้นและคงที่ตลอดการศึกษา

## 5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา

- 1) การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตแบบย้อนหลังจากเพิ่มประวัติ ดังนั้นการบันทึกข้อมูลบางส่วนอาจไม่สมบูรณ์ เช่น ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอาจไม่ได้บันทึกไว้ในเพิ่มประวัติทั้งหมด ทำให้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยกว่าความเป็นจริงได้
- 2) ไม่สามารถเก็บข้อมูลบางส่วนเพื่อนำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ได้เนื่องจากไม่มีการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยทุกราย เช่น ระดับเอนไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนส ระดับความรุนแรงของ CAN ระดับไตกรลีเซอไรด์ เอชดีแอล และแอลดีแอลคลอเรสเตอรอล
- 3) จำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยเกินไป และมีความหลากหลายทั้งในด้านอายุ ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต และยาที่ได้รับร่วมกับเอเวอโรลิมีต ทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลพบความแตกต่างที่ไม่ชัดเจน หากมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างครบตามจำนวนที่ต้องการคาดว่าอาจพบปัจจัยอื่น ๆ เช่น ระดับโปรตีนในปัสสาวะ หรือการได้รับยาลดระดับความดันโลหิตที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีต ที่อาจเป็นปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา CRAD
- 4) ระยะเวลาในการเก็บข้อมูล 6 เดือน อาจน้อยเกินไป จึงทำให้เห็นความแตกต่างแต่ไม่ชัดเจนเท่าที่ควร ทั้งในเรื่องการทำงานของไต ผลลัพธ์ทางคลินิกและความปลอดภัยของเอเวอโรลิมีตซึ่งจำเป็นต้องใช้ระยะเวลาในการเปลี่ยนแปลงและสังเกตผล

## 5.4 ข้อเสนอแนะในการนำผลการศึกษาไปใช้ประโยชน์

- 1) ผลการศึกษาที่ได้นี้สามารถนำไปใช้ประโยชน์เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาใช้ยาสำหรับแพทย์ในการประเมินผู้ป่วยก่อนการให้เอเวอโรลิมีต ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม โดยควรพิจารณาระดับครีเอตินินในซีรัมก่อนให้ยา และควรเริ่มเอเวอโรลิมีตตั้งแต่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตเริ่มลดลง ระดับครีเอติ

นินในซีรัมที่เวลาเริ่มได้รับเอเวอโรลิมีตไม่ควรเกิน  $2.35 \pm 0.97$  มก./ คล. เนื่องจากผู้ป่วยจะมี การตอบสนองต่อการเปลี่ยนยาที่ดี และมีการทำงานของไตที่ดีขึ้น

- 2) ทีมสหสาขาวิชาชีพควรเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาของผู้ป่วย รวมทั้งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ อย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับเอเวอโรลิมีต ได้แก่ ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดผิดปกติ และระดับไขมันในเลือดสูง เพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยา
- 3) เกสซกรควรมีบทบาทสำคัญในการระบุปัญหา ป้องกันและแก้ไขปัญหาที่เกี่ยวกับยาของผู้ป่วยอย่างเป็นระบบ รวมทั้งส่งเสริมความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยการให้ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับความสำคัญของการใช้ยาและการใช้ยาอย่างถูกต้องสม่ำเสมอ เพื่อให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตเห็นความสำคัญของการรักษา เข้าใจวิธีใช้ยาที่ถูกต้อง โดยร่วมกับบุคลากรสาธารณสุขอื่น ๆ ในการวางแผน กำหนดการปฏิบัติ การติดตามผล การใช้ยาสำหรับผู้ป่วยทุกราย เพื่อให้ผลการรักษาที่ถูกต้องและก่อให้เกิดคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย

#### 5.5 ข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไป

- 1) การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแบบย้อนหลัง จากแฟ้มประวัติผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ทำให้ไม่สามารถเก็บรวบรวมข้อมูลบางอย่างที่ไม่ได้บันทึกไว้ในแฟ้มประวัติได้ ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อผลการศึกษ ดังนั้นในการศึกษาครั้งต่อไปน่าจะใช้วิธีการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์ยิ่งขึ้น
- 2) ในการศึกษาครั้งต่อไป ควรเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างให้มากขึ้น เพื่อให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและความแตกต่างที่ชัดเจนของผลการศึกษา เมื่อนำมาวิเคราะห์สถิติการถดถอยพหุคูณอาจพบความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่น ๆ ที่สามารถพยากรณ์ผลการรักษา CRAD ได้มากยิ่งขึ้น หรืออาจขยายการศึกษาไปในคลินิกโรคไตในโรงพยาบาลอื่นที่มีลักษณะใกล้เคียงกันเพื่อเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างและความหลากหลายของข้อมูล
- 3) ควรศึกษาติดตามผลของการใช้เอเวอโรลิมีตในระยะยาว โดยเพิ่มระยะเวลาในการติดตามเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนและน่าเชื่อถือยิ่งขึ้น รวมทั้งนำมาวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และอัตราการอยู่รอดของอวัยวะ