

การศึกษาผลของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นางสาวผาณิต สุขโท

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

OUTCOME OF KIDNEY TRANSPLANTATION WITH IMMUNOSUPPRESSION



Miss Phanit sookto

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

ผาณิต สุขโท : การศึกษาผลของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ (Outcome of Kidney Transplantation with Immunosuppression) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
หลัก : ผศ. นพ. เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, 70 หน้า.

ที่มา การปลูกถ่ายไตเป็นวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำให้ชีวิตยืนยาวดีกว่า
การรักษาบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีอื่น และการใช้ยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นหัวใจสำคัญโดยจุดมุ่งหมาย
การใช้ยากดภูมิคุ้มกันคือป้องกันและรักษาการเกิดภาวะ acute rejection อย่างไรก็ตามการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้
ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของการปลูกถ่ายไตทั้งระยะสั้นระยะยาวแตกต่างกัน และ
อาจให้ประสิทธิผลในการรักษาแตกต่างกัน ปัจจุบันไม่มียากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชนิดใดหรือสูตรใดที่
มีคุณสมบัติในอุดมคติ ดังนั้นโดยรวมหลักการให้ยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยแต่ละรายโดยพิจารณาเลือกให้ยาแก่
ผู้ป่วยเป็นรายๆตามเหตุและความจำเป็นมากกว่าการใช้ชนิดยาหรือสูตรยาตายตัว การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ
เปรียบเทียบผลของการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดหรือแต่ละสูตรยาเพื่อพิจารณา
ความแตกต่างเกี่ยวกับ patient survival, graft survival, acute rejection, renal function ในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์

วิธีการศึกษา ข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการปลูกถ่ายไต
จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมดจำนวน 177 รายได้ถูกนำมาวิเคราะห์จากฐานข้อมูลหน่วยไตโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์โดย แบ่งกลุ่มผู้ป่วยได้รับยา induction เปรียบเทียบกับไม่ได้รับยา induction, กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา
cyclosporine เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus ,กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine
เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil, เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรแต่ละสูตร
กล่าวคือผู้ป่วยที่ได้รับยา CsA + AZA, CsA+MMF, Tacrolimus+ AZA หรือ MMF, minimize CsA + sirolimus

ผลการศึกษา เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยา induction มี cold ischemic time
(681 ± 542 นาที vs 504 ± 469 นาที; p=0.02) และ expanded criteria donor(36% vs 9% ; p=0.01)
มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction ผู้ป่วย,กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา CsA ,Tacrolimus, AZA, MMF,และ
sirolimus พบว่าไม่มีความแตกต่างของ acute rejection rate ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ cyclosporine และกลุ่ม
ผู้ป่วยที่ได้ tacrolimus (6.1 % vs 13.3 %; p=0.6) และไม่พบความแตกต่างของ การทำงานของไตวัดโดย eGFR,
serum creatinine และ allograft survival ที่ปีที่ 1, 3 และ 5 หลังการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยา

สรุปผลการศึกษา ประสิทธิภาพของยากดภูมิคุ้มกันในแต่ละสูตรไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องการทำงาน
ของไต และ graft survival

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต ผาณิต สุขโท
สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก นพ. เกื้อเกียรติ
ปีการศึกษา 2551

5074801030 ; MAJOR MEDICINE

KEY WORDS : IMMUNOSUPPRESSION PROTOCOL / KIDNEY TRANSPLANTATION / ACUTE REJECTION / ALLOGRAFT SURVIVAL

PHANIT SOOKTO : OUTCOME OF KIDNEY TRANSPLANTATION WITH IMMUNOSUPPRESSION. ADVISOR: KEARKIAT PRADITPORN SILPA, M.D., 70 pp.

Background: Various Immunosuppressive regimens have been used in renal transplantation. There are no consensus what regimen provide the most benefit to the renal transplant recipients. We performed this study to evaluate the renal outcome of different immunosuppressive protocols from our renal transplant database.

Methods : Data of renal-transplant recipients who had renal allograft survival more than 1-year were retrieved from the database and analyzed for comparison of renal transplant outcome namely ; renal allograft function by estimated GFR MDRD, serum creatinine at 1st, 3rd, and 5th yrs post-transplantation, renal allograft survival rate and acute rejection.

Results: Comparison of patients who receives on induction regiment (n=99) and non-induction regiment (n=88) showed no difference on estimate GFR by MDRD, graft survival and acute rejection rate at 1st, 3rd, 5th year. However in induction group has cold ischemic time (681 ± 542 mines vs 504 ± 469 mines; p=0.02) and expanded criteria donor (35.4%vs 9%; p=0.01) more than non-induction group, on cyclosporine (n=162) compare with tacrolimus(n=15)) there is no difference in estimate GFR by MDRD, graft survival and acute rejection rate at 1st, 3rd, 5th year, The acute rejection rate at 12th month post transplantation of cyclosporine based and tacrolimus based protocol were 6.1 %, 13.3 %, on azathiopine (n=108) compare with mycophenolate mofetil (n=58) there is no difference in estimate GFR by MDRD, graft survival and acute rejection rate at 1st, 3rd, 5th year, on prednisone +cyclosporine+azathiopine (n=100) prednisone +cyclosporine+ mycophenolate mofetil (n=49), prednisone+ tacrolimus+azathiopine or mycophenolate mofetil (n=15), or prednisone+ minimize cyclosporine + sirolimus (n=13) estimate GFR by MDRD, graft survival and acute rejection rate at 1st, 3rd, 5th year between difference immunosuppressive protocols. Respectively. There were no acute rejection in patients who received sirolimus based (cyclosporine minimization) protocol.

Conclusion: There were no significant differences of renal allograft outcome of different immunosuppressive protocol in renal-transplant recipients

Department : Medicine

Student's Signature Phanit Sookto

Field of Study : Medicine

Advisor's Signature Kearkiat Praditpornsilpa

Academic year : 2008

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลเหล่านี้
ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งการหาทุน
ทั้งหมดสำหรับงานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อน ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และ
ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทาง
ข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์ ญัฐชัย ศรีสวัสดิ์ ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และ
ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และ
ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ยิงยศ อวิหิงสานนท์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทาง
ข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น
และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และ
ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคไตชั้นปีที่ 2 คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ ทุกท่านที่ให้คำปรึกษาช่วยเหลือ และให้กำลังใจ

ขอขอบคุณ พี่เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตที่เอื้อเฟื้อโถงทำงาน , ห้องทำงาน

ขอขอบคุณ คุณนภาพร แก่นสาร ช่วยเก็บข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์งานวิจัย

ขอขอบคุณนักสถิติคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่านที่ให้คำปรึกษาแนะนำเรื่อง
สถิติที่ใช้ในงานวิจัย

สุดท้ายขอขอบคุณ คุณธนวัฒน์ คุณะวเสน คอยเป็นกำลังใจ และช่วยค้นหาข้อมูลเพื่อประโยชน์ใน
งานวิจัยนี้เพิ่มเติม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ฉ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	4
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	4
1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อ allograft.....	6
2.2 กลไกการออกฤทธิ์ของขาคดภูมิคุ้มกัน.....	7
2.3 กลไกการเกิด acute rejection และ Host-graft adaptation.....	8
2.4 ชนิดขาคดภูมิคุ้มกัน.....	9

บทที่	หน้า
3. วิธีการวิจัย.....	24
3.1 รูปแบบงานวิจัย.....	24
3.2 ประชากร.....	24
3.3 การสังเกตและการวัด.....	24
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	25
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	26
4. ผลการวิจัย.....	27
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด.....	27
4.2 ข้อมูลพื้นฐานและผลการศึกษาเปรียบเทียบของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่มinduction.....	31
4.3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Calcineurin inhibitors.....	37
4.4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Antiproliferative agent.....	43
4.5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละสูตรยา cyclosporine + azathiopine , cyclosporine + mycophenolate mofetil , tacrolimus + azathiopine หรือ mycophenolate mofetil , minimize cyclosporine + sirolimus.....	49
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	58
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	58
5.2 อภิปรายผล.....	60
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	62
รายการอ้างอิง.....	
ภาคผนวก.....	
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1.	ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายเปลี่ยนไต..... 11
ตารางที่ 2.	เปรียบเทียบยาในกลุ่ม calcinulin inhibitors..... 14
ตารางที่ 3.	สรุปยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายไตที่ใช้ในปัจจุบัน..... 22
ตารางที่ 4.	ตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction..... 32
ตารางที่ 5.	ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection), อัตราการอยู่รอดไตใหม่ (graft survival), ค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต.... 33
ตารางที่ 6.	ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction..... 36
ตารางที่ 7.	ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine(CsA) กับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506)..... 38
ตารางที่ 8.	ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection), อัตราการอยู่รอดไตใหม่ (graft survival), ค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine (CsA) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต..... 39
ตารางที่ 9.	ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine (CsA) กับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506)..... 42
ตารางที่ 10.	ตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophelate Mofetil (MMF)..... 44
ตารางที่ 11.	ตารางที่ 4.10 เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection), อัตราการอยู่รอดไตใหม่ (graft survival), ค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับ ผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต..... 45

ตารางที่ 12.	ตารางที่ 4.11 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อน ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF).....	48
ตารางที่ 13.	ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐาน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน แต่ละสูตร cyclosporine + azathiopine , cyclosporine + mycophenolate mofetil , tacrolimus + azathiopine หรือ mycophenolate mofetil และ minimize cyclosporine + sirolimus.....	50
ตารางที่ 14.	ตารางที่ 4.13 เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection), ค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่าง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร คือ cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต.....	51
ตารางที่ 15.	ตารางที่ 4.14 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus.....	55
ตารางที่ 16.	ตารางที่ 4.15 แสดง the Cox regression model of graft survival at 5 th yr.....	56

สารบัญภาพ

		หน้า
รูปที่ 1.	แสดง alloimmune response to allograft ผ่าน “ the tree-signal “.....	7
รูปที่ 2.	แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละตัว.....	10
รูปที่ 3.	แสดง Cyclosporine pharmacokinetic profile. AUC, the area under the concentration - time curve.....	16
รูปที่ 4.	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ ของ mycophenolate mofetil.....	20
รูปที่ 5.	แผนภูมิที่ 4.1 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามสูตรยากดภูมิคุ้มกันเพื่อศึกษาเปรียบเทียบ.....	30
รูปที่ 6.	แผนภูมิที่ 4.2 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยแบ่งตามสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับเพื่อศึกษาเปรียบเทียบ.....	30
รูปที่ 7.	กราฟที่ 4.1 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR by MDRD ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction.....	34
รูปที่ 8.	กราฟที่ 4.2 แสดงการเปรียบเทียบค่า serum creatinin ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction.....	34
รูปที่ 9.	กราฟที่ 4.3เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ที่ 1,3,5 ปี โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction.....	35
รูปที่ 10.	กราฟที่ 4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine(CsA) และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต.....	40
รูปที่ 11.	กราฟที่ 4.5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย serum creatinin ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine(CsA) และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต.....	40
รูปที่ 12.	กราฟที่ 4.6 แสดงKaplan-Meier survival curveของ graft survival ที่ 1,3,5 ปี ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine (CsA) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506).....	41

รูปที่ 13	กราฟที่ 4.7 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต.....	46
รูปที่ 14.	กราฟที่ 4.8 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย serum Creatinine ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต.....	46
รูปที่ 15	กราฟที่ 4.9 เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ที่ 1,3,5 ปี โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF).....	47
รูปที่ 16.	กราฟที่ 4.10 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus ใน 1,3,6,12,18, และ 24 เดือน.....	52
รูปที่ 17	กราฟที่ 4.11 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย serum Creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus ใน 1,3,6,12,18, และ 24 เดือน.....	53
รูปที่ 18.	กราฟที่ 4.12 เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ที่ 1,3,5 ปี โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus.....	54

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

การปลูกถ่ายเปลี่ยนไตในมนุษย์ประสบความสำเร็จเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2497 โดยเป็นการปลูกถ่ายระหว่าง identical twin ในปี 2502 มีการค้นพบยา 6-mercaptopurine ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง antibody (Ab) และ imidazole derivative ของยานี้คือ azathiopine ซึ่งถูกนำมาใช้ร่วมกับ prednisolone ในการปลูกถ่ายไต ต่อมาเมื่อปี พ.ศ. 2523 ได้มีการพัฒนาครั้งสำคัญโดยการค้นพบยา cyclosporine (CSA) ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันและทำให้การปลูกถ่ายไตเป็นวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำให้ชีวิตยืนยาวและให้คุณภาพชีวิตดีกว่าการรักษาบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy : RRT) ด้วยวิธีอื่นและเป็นวิธีการรักษามาตรฐาน โดยมีอัตราการอยู่รอดของ graft มากกว่าร้อยละ 95 ในหนึ่งปีแรก การใช้อยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยและจุดมุ่งหมายการใช้อยากดภูมิคุ้มกันคือป้องกันและรักษาการเกิดภาวะ acute rejection และยังคาดหวังว่าจะช่วยเอื้อหรืออย่างน้อยก็ไม่ขัดขวางการเกิด tolerance การใช้อยากดภูมิคุ้มกันอาจทำให้ภาวะแทรกซ้อนของการปลูกถ่ายไตทั้งระยะสั้นระยะยาว เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะการติดเชื้อและเพิ่มโอกาสการเกิดโรคมะเร็งบางชนิดแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีผลแทรกซ้อนทาง metabolic ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญที่สุดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ในปัจจุบันยังไม่มียากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีคุณสมบัติในอุดมคติ ดังนั้นการให้อยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยแต่ละรายควรพิจารณาเลือกให้ยาแก่ผู้ป่วยเป็นรายๆตามเหตุและความจำเป็นมากกว่าการให้ยาตายตัว การศึกษานี้เพื่อดูผลของการรักษาโดยใช้อยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแต่ละชนิดและแต่ละสูตรในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อศึกษาความแตกต่างของผลของการรักษาได้แก่ อัตราการกรองของเสียของไต (estimate Glomerular filtration rate = eGFR), อัตราการรอดชีพของผู้ป่วย (patient survival), อัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย (graft survival), อัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านเฉียบพลัน (acute rejection), ภาวะการติดเชื้อ (Infections) การเกิดโรคมะเร็ง (Cancers), ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการผ่าตัด (surgical complications), ภาวะแทรกซ้อนไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา (adverse events) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อย่างไร

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

อัตราการกรองของเสียของไต (Estimate Glomerular filtration rate = eGFR) หลังปลูกถ่าย เปลี่ยนไตนานมากกว่า 12 เดือน ในผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดหรือแต่ละสูตรยาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์มีความแตกต่างกันหรือไม่

คำถามรอง

อัตราการรอดชีพของผู้ป่วย (patient survival), อัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย (graft survival), อัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านเฉียบพลัน (acute rejection), ภาวะการติดเชื้อ (Infections) การเกิดโรคมะเร็ง (Cancers), ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการผ่าตัด (surgical complications), ภาวะแทรกซ้อนไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา (adverse events) หลังปลูกถ่ายเปลี่ยนไตนานมากกว่า 12 เดือน ในผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดหรือแต่ละสูตรยาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์มีความแตกต่างกันหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

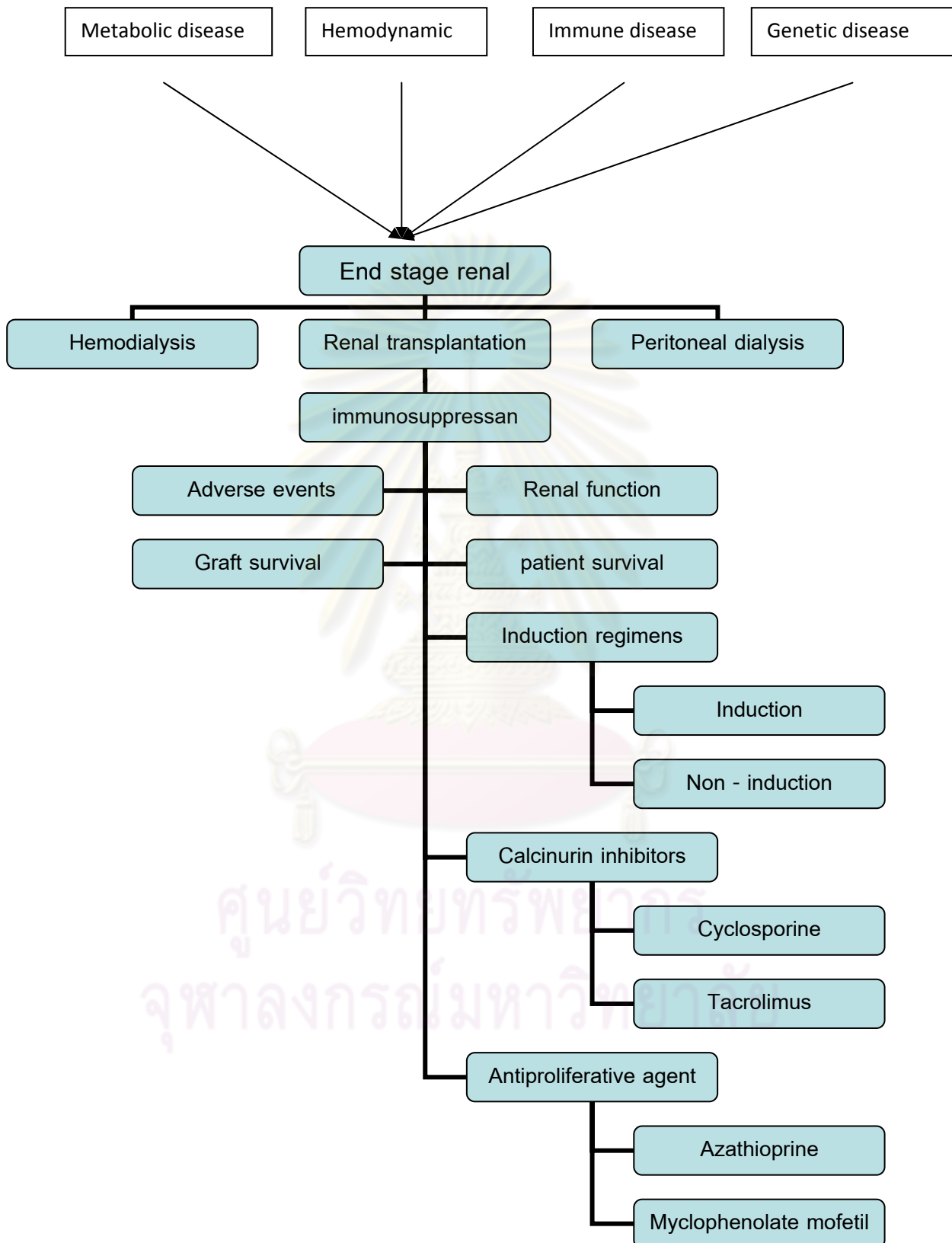
เปรียบเทียบ อัตราการกรองของเสียของไต (Estimate Glomerular filtration rate = eGFR), อัตราการรอดชีพของผู้ป่วย (patient survival), อัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย (graft survival), อัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านเฉียบพลัน (acute rejection), ภาวะการติดเชื้อ (Infections) การเกิดโรคมะเร็ง (Cancers), ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการผ่าตัด (surgical complications), ภาวะแทรกซ้อนไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา (adverse events) หลังปลูกถ่ายเปลี่ยนไตนานมากกว่า 12 เดือน ในผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดหรือแต่ละสูตรยาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

1.4 สมมติฐานของการวิจัย

ไม่มี

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 วิธีการดำเนินการวิจัย

ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ Retrospective study

- กลุ่มผู้ป่วย (Case) คือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการเปลี่ยนไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์คัดเข้า Inclusion

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการเปลี่ยนไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี
3. ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ชนิด
4. ผู้ป่วยไม่ได้รับการเปลี่ยนแปลงสูตรยากดภูมิคุ้มกัน หลังปลูกถ่ายเปลี่ยนไต

เกณฑ์คัดออก Exclusion criteria ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่ข้อมูลไม่ต่อเนื่องหลังปลูกถ่ายไต

ดำเนินการโดย

เก็บข้อมูลของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยใช้แบบบันทึก (Record form) ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ ชื่อ อายุ เลขที่ผู้ป่วยนอก เพศ โรคประจำตัว สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง

ความดันโลหิต

2. ข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ชนิดของยา ขนาดยา ระดับยาในเลือด

3. ข้อมูลเฉพาะเกี่ยวข้องกับผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC FBS lipid profile BUN/Cr electrolyte urine protein 24 hrs UPCI CCr GFR UA

4. ข้อมูลการตรวจทาง Tissue matching และ cross matching

วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกเท่านั้น โดยข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย จะถูกเก็บเป็นความลับ ไม่มีการเปิดเผยชื่อ และใช้ข้อมูลเพื่องานวิจัยนี้เท่านั้น การวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย

ข้อมูลที่อยู่ในเวชระเบียนไม่ครบถ้วนและแก้ไขโดยการนำเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อมูลครบถ้วนมา

ทำการศึกษา

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เปรียบเทียบผลของการรักษา, ภาวะแทรกซ้อนและผลข้างเคียงที่ได้รับจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน แต่ละสูตรยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อเป็นแนวทางในการปรับสูตรยาที่เหมาะสมที่สุดแก่ผู้ป่วยต่อไป



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การปลูกถ่ายไตเป็นวิธีการรักษาภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ดีที่สุด โดยการปลูกถ่ายไตในมนุษย์ประสบความสำเร็จเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2497 โดยเป็นการปลูกถ่ายระหว่าง identical twin และต่อมาในปี 2502 มีการค้นพบยา 6-mercaptopurine ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง antibody (Ab) และ imidazole derivative ของยากลุ่มนี้คือ azathiopine ซึ่งถูกนำมาใช้ร่วมกับ prednisolone ในการปลูกถ่ายไต ต่อมาในปี พ.ศ. 2523 ได้มีการพัฒนาครั้งสำคัญโดยการค้นพบยา cyclosporine (CSA) ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันและทำให้การปลูกถ่ายไตเป็นวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำให้ชีวิตยืนยาว และให้คุณภาพชีวิตดีกว่าการรักษาบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy : RRT) ด้วยวิธีอื่น และเป็นวิธีการรักษามาตรฐาน โดยมีอัตราการรอดของ graft มากกว่าร้อยละ 95 ในหนึ่งปีแรก การใช้ยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยและจุดมุ่งหมายการใช้ยากดภูมิคุ้มกันคือป้องกันและรักษาการเกิดภาวะ acute rejection และยังคงคาดหวังว่าจะช่วยหรืออย่างน้อยก็ไม่ขัดขวางการเกิด tolerance การใช้ยากดภูมิคุ้มกันอาจทำให้ภาวะแทรกซ้อนของการปลูกถ่ายไตทั้งระยะสั้นระยะยาว เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะการติดเชื้อและเพิ่มโอกาสการเกิดโรคมะเร็งบางชนิดแก่ผู้ป่วย ในปัจจุบันยังไม่มียากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีคุณสมบัติในอุดมคติ ดังนั้นการให้ยากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยแต่ละรายควรพิจารณาเลือกให้ยาแก่ผู้ป่วยเป็นรายๆตามเหตุและความจำเป็นมากกว่าการให้ยาตายตัว ในบทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อ allograft และกลไกการออกฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกันในแต่ละกลุ่มที่มีใช้ในปัจจุบัน

2.1 การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อ allograft

The three-signal model

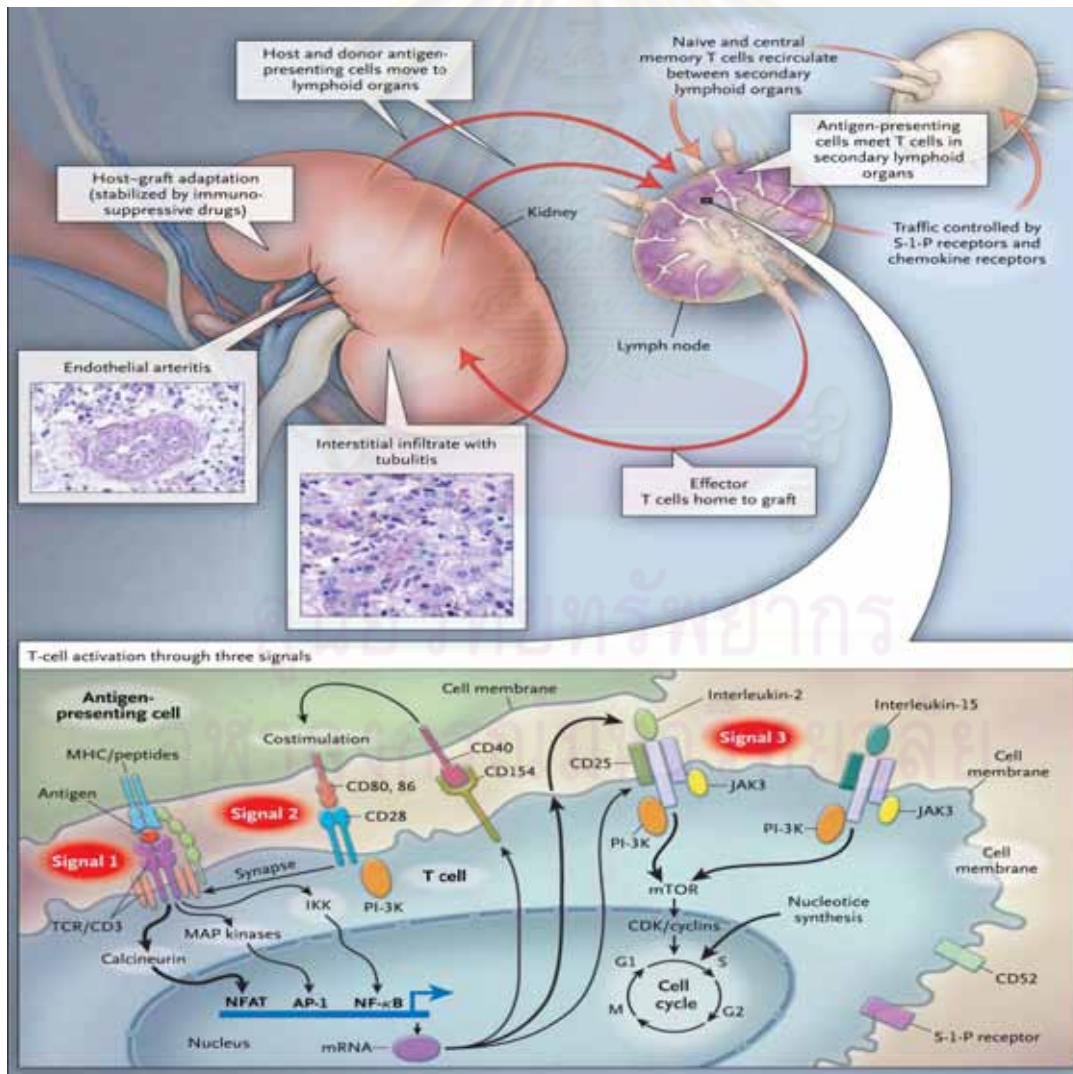
หลังการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตพบว่าจะมี การตอบสนองของ Alloimmune โดยจะเกิดทั้ง naïve และ memory lymphocyte¹ (memory lymphocyte คือ lymphocyte เคยถูกกระตุ้นโดย viral antigens โดยการกระตุ้นผ่าน HLA antigens². ใน allograft และเนื้อเยื่อข้างเคียงจะมี dendritic cell ที่เป็นของทั้งผู้บริจาคไตและผู้รับบริจาคไต จะถูกกระตุ้นและเคลื่อนไปยังอวัยวะที่สร้าง T-cell และ secondary lymphoid โดย antigen-bearing dendritic cell จะทำให้ alloantigen-reactive กระตุ้น naïve T cells และ central memory T cells เข้าสู่ระบบไหลเวียนและจะเข้าสู่อวัยวะ lymphoid เท่านั้นโดยที่ไม่ได้เข้าสู่อวัยวะอื่นๆ³ (รูปที่ 1) . naïve T cells จะถูก dendritic cell ใน secondary lymphoid เป็นตัวกระตุ้นเท่านั้น^{4,5} แต่ในขณะที่ antigen-memory T cells นอกจาก dendritic cell แล้วยังถูกกระตุ้นได้โดย endothelium.⁶

2.2 กลไกการออกฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกัน

Antigen ที่อยู่บนผิว dendritic cells จะกระตุ้น T cell กับ cognate T cell receptor โดยผ่านทาง The three-signal โดย “ signal 1 ” จะ transducer ผ่าน CD3 complex. โดย dendritic cells ยังทำให้เกิด co stimulation, หรือ “signal 2” จะเกิดขึ้นเมื่อ CD80 และ CD86 บนผิวของ dendritic cells จับกับ CD28 บนผิว T cell. เมื่อทั้ง “ signal 1 ” และ “ signal 2 ” ที่ถูก engage จะกระตุ้น signal transduction pathway⁷ ดังนี้

1. the calcium–calcineurin pathway.
2. the RAS–mitogen-activated protein(MAP) kinase pathway.
3. the nuclear factor- κ B pathway.

โดย signal transduction pathway ที่ถูกกระตุ้นจะทำให้เกิด expression ของ interleukin-2, CD154, และ CD25.



รูปที่ 1 แสดง alloimmune response to allograft ผ่าน “ the tree-signal “

interleukin-2 และ cytokine อื่นๆ จะกระตุ้น “target of rapamycin” pathway หรือ “signal 3” ทำให้เกิด cell proliferation. โดย Lymphocyte proliferation ต้องอาศัยขบวนการ nucleotide synthesis. ขบวนการเกิด Proliferation และ differentiation จะทำให้เกิด effector T cells จำนวนมาก. ในขณะที่ B cells จะถูกกระตุ้นเมื่อ antigen จับ antigen receptors, ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่ที่ lymphoid follicles หรือ extrafollicular เช่น red pulp of spleen⁸ หรือ อาจจะอยู่ที่ transplant⁹ เพื่อสร้าง alloantibody against donor HLA antigens. โดยพบว่าเพียงแค่เวลาภายในหนึ่งวัน การตอบสนอง ของ immune สามารถทำให้เกิด allograft rejection, effector T cells และ alloantibody

2.3 Effectors and lesions of rejection

Effector T cells ที่ถูกสร้างจาก lymphoid organs ที่พบใน graft จะทำให้เกิดขบวนการ “orchestrate an inflammatory” ทำให้เกิดภาวะปฏิเสธไต (rejection) ดังนี้

1) T-cell-mediated rejection พบว่า graft จะถูก infiltrate โดย effector T cell , activated macrophages, B cells, plasma cells และ displays interferon- γ effects, พบมีการเพิ่มขึ้นของ chemokine expression, มีการเปลี่ยนแปลงของ capillary permeability และ extracellular matrix, และทำให้ parenchyma มีการทำงานลดลง การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจทางพยาธิซึ่งจะพบว่ามี mononuclear cells จะ infiltrate ใน kidney tubules (tubulitis) และ the intima of small arteries (arteritis) , macrophages ซึ่งจะถูกกระตุ้น โดย T cells participate ผ่านกลไกของ delayed type hypersensitivity¹⁰ มีการศึกษาพบว่า typical lesions มักจะเกิดใน mice ที่ขาด cytotoxic T-cell lytic molecules¹¹ นอกจากนี้ Alloantibody against donor antigens ถูกสร้างอาจจะเป็นแบบ systemically หรือ locally ภายใน graft targets capillary endothelium.¹²

2) Antibody-mediated rejection สามารถวินิจฉัยได้โดยอาศัย อาการ¹³ , immunologic,¹⁴ และ histologic criteria โดยจะพบว่ามี complement factor C4d ใน capillaries.¹⁵

Host-graft adaptation

คือภาวะการลดลงของทั้ง การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ donor-specific และความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ rejection ซึ่งมักจะใช้เวลาเป็นเดือนหลังจากได้รับการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตร่วมกับได้รับยากดภูมิคุ้มกัน¹⁶

โดยการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นคือ มีการสูญเสียของ donor dendritic cells ร่วมกับมีภาวะ resolution ของ injury ซึ่งนำไปสู่ภาวะ adaptation. โดยมีสมมุติฐานว่า Regulatory T cells อาจจะทำหน้าที่ควบคุมการตอบสนองของ alloimmune โดยอาศัย analogy และความสามารถ ที่จะกดขบวนการ autoimmunity,¹⁷ แต่สมมุติฐานนี้ยังไม่ได้รับการพิสูจน์ และที่สำคัญคือภาวะ adaptation จะเกิดเมื่อมีการลดลงของการตอบสนองของ host T cells ที่มีต่อ donor antigens แม้ว่าจะยังคงมี antigen อยู่ในระบบ

ไหลเวียนเป็นตัวกระตุ้นก็ตาม ร่วมกับมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันตลอดในช่วง maintenance “adaptive tolerance” (หรือ “in vivo anergy”)

คือภาวะที่มีการลดลงของ tyrosine kinase activation และ calcium mobilization (signal 1) และมีการลดลงของ การตอบสนองต่อ interleukin-2 (signal 3). Adaptation ที่เกิดขึ้นในการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตจะเหมือนใน vivo anergy เช่นสามารถเกิดได้เมื่อมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitors. หลักในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในช่วง maintenance อาจจะช่วยให้มีการคงอยู่ของภาวะadaptation เนื่องจากยากดภูมิคุ้มกันสามารถช่วยลดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันได้ร่วมกับการลด antigen presentation แต่ในบางการศึกษาแบบ experimental พบว่าการเกิด adaptations จะถูกยับยั้งใช้ยากดภูมิคุ้มกัน calcineurin inhibitors¹⁸ จึงมีความเห็นว่า calcineurin inhibitors ช่วยป้องกัน adaptations . ในการปลูกถ่ายเปลี่ยนไต แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่ได้ข้อสรุปชัดเจน

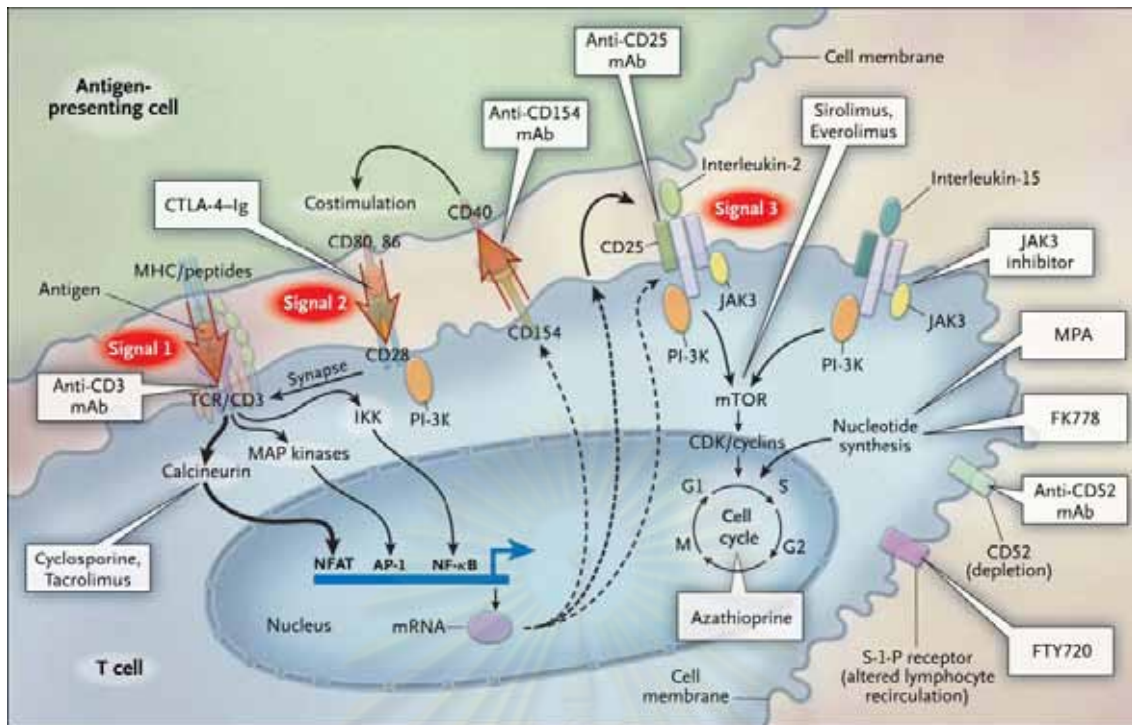
2.4 ชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug)

การกดภูมิคุ้มกันสามารถทำได้โดยการลด lymphocytes, diverting lymphocyte traffic, หรือยับยั้งการตอบสนองของ lymphocyte response pathways ต่างๆ (รูปที่ 2).

ยากดภูมิคุ้มกันจะมีผล 3 อย่าง คือ

- 1) the therapeutic effect (suppressing rejection),
- 2) undeimmunosuppressive consequences of immunodeficiency (infection or cancer)
- 3) nonimmune toxicity to other tissues.

เมื่อเกิดภาวะที่ภูมิคุ้มกันลดลงจะทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อ, มะเร็ง เช่น post transplantation lymphoproliferative disease,¹⁹ และมักจะสัมพันธ์กับปริมาณ ความแรงของยากดภูมิคุ้มกันมากกว่าชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการใช้ยากดภูมิคุ้มกันต้องเฝ้าระวังการเกิดการติดเชื้อที่พบไม่บ่อยในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติทั่วไปเช่น BK-related polyomavirus nephropathy.²⁰ ซึ่งจะตรวจพบ ว่ามี tubular injury จากการติดเชื้อ virus โดยตรงและสามารถเป็นสาเหตุของ graft loss. แต่ในปัจจุบันพบว่าการใช้ยากดภูมิคุ้มกันตัวใหม่ที่มีข้อมูลว่าสามารถลดการติดเชื้อและมะเร็ง อาจเป็นเพราะใช้ยาเพื่อลดการเกิด acute rejection ทำให้ลดปริมาณ และความแรงของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในช่วง maintenance ได้ ผลข้างเคียง Nonimmune toxicity จะขึ้นกับชนิดของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละกลุ่มซึ่งมักจะสัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ซึ่งจะมี targets molecules กับ nonimmune tissues แตกต่างกัน เช่น nephrotoxicity ของ calcineurin inhibitors อาจเกิดเนื่องมาจากมี calcineurin อยู่ที่ตำแหน่ง renal vasculature ได้ จัดแบ่งประเภทของ immunosuppressive drugs ดังนี้ (ตารางที่ 1)



รูป 2. แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละตัว โดย Anti-CD154 antibody ถูกถอนออก
จาก clinical trials แล้วแต่ยังคงรอการศึกษาเพิ่มเติม. FTY720 engagement จับ sphingosine-1-
phosphate (S-1-P) receptors และ เป็นสาเหตุทำให้เกิด lymphopenia. MPA คือ mycophenolic acid.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. Glucocorticoids

2. Small-molecule drugs

- Immunophilin-binding drugs

1) Calcineurin inhibitors

(1.1) Cyclophilin-binding drugs: cyclosporine, ISA(TX)247†

(1.2) FKBP12-binding drugs: tacrolimus, modified release tacrolimus‡

2) Target-of-rapamycin inhibitors: sirolimus, everolimus

- Inhibitors of nucleotide synthesis

1) Purine synthesis (IMPDH) inhibitors

(1.1) Mycophenolate mofetil

(1.2) Enteric-coated mycophenolic acid

(1.3) Mizoribine§

2) Pyrimidine synthesis (DHODH) inhibitors

(2.1) Leflunomide¶

(2.2) FK778†

- Antimetabolites:

azathioprine

- Sphingosine-1-phosphate-receptor antagonists:

FTY720‡

3. Protein drugs

- Depleting antibodies (against T cells, B cells, or both)

1) Polyclonal antibody: horse or rabbit antithymocyte globulin

2) Mouse monoclonal anti-CD3 antibody (muromonab- CD3)

3) Humanized monoclonal anti-CD52 antibody (alemtuzumab)¶

4) B-cell-depleting monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab)¶

- Nondepleting antibodies and fusion proteins

1) Humanized or chimeric monoclonal anti-CD25 antibody (daclizumab, basiliximab)

2) Fusion protein with natural binding properties: CTLA-4-Ig (LEA29Y†)

4. Intravenous immune globulin

ตารางที่ 1 ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายเปลี่ยนไต

* FKBP12 denotes FK506-binding protein 12, IMPDH inosine monophosphate dehydrogenase, DHODH dihydroorotate

dehydrogenase, and CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4.

† This treatment is being used in phase 2 trials in renal transplantation.

‡ This treatment is being used in phase 3 trials in renal transplantation.

§ Mizoribine is being used as an immunosuppressive drug in Japan.

¶ This drug is being evaluated for off-label use as an immunosuppressive agent.

Intravenous immune globulin มีผลในการรบกวนการตอบสนองของ alloantibody²¹

ยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม Depleting protein immunosuppressive agents เป็น antibodies ซึ่งได้มาจาก destroy T cells, B cells, อย่างใดอย่างหนึ่งหรือทั้งสอง โดยทั่วไปการเกิด T-cell depletion มักจะมีการหลั่ง cytokines จำนวนมากทำให้มีผลต่อ systemic symptoms โดยเฉพาะ หลังจากได้รับยาครั้งแรก ยาในกลุ่มนี้สามารถลดการเกิด early rejection ในช่วงแรกแต่ก็ทำให้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและเกิดภาวะ post-transplantation lymphoproliferative disease รวมทั้งเกิดภาวะ late rejection ได้ถ้าระบบภูมิคุ้มกันกลับเข้าสู่ภาวะปกติซึ่งมักจะใช้เวลาเป็นเดือน ถึงปี หรืออาจจะไม่สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้ในผู้ป่วยสูงอายุ แต่การลด antibody-producing cells จะดีกว่า T-cell depletion เพราะไม่มีการหลั่ง cytokines จำนวนมาก รวมทั้งระดับของ immunoglobulin มักจะคงระดับได้นานกว่า แต่อย่างไรก็ตามการลดลงของ antibody-producing cells มักจะทำได้ไม่สมบูรณ์เพราะมี plasma cells จำนวนหนึ่งที่ต่อต้าน antibodies เหล่านั้นโดยเฉพาะที่เป็นชนิด B cells เช่น anti-CD20 antibody.

ยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม Nondepleting protein drugs เป็น monoclonal antibodies หรือ fusion proteins ซึ่งจะทำให้ลดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันโดยไม่ทำให้เกิดภาวะ compromising lymphocyte เช่น CD25 พบผลข้างเคียงของยาแบบ nonimmune toxicity ได้น้อยเพราะยากกลุ่มนี้มี target proteins ที่แสดงอยู่บน immune cells เท่านั้น และยังกระตุ้นการหลั่ง cytokines เพียงเล็กน้อย

1. **Corticosteroids** เป็นยากกลุ่ม anti - inflammatory ที่นำมาใช้กันแพร่หลายและใช้มานานหลายทศวรรษ โดยกลไกการออกฤทธิ์จะออกฤทธิ์กระตุ้น glucocorticoid receptors ทำให้เกิด transcriptional ผ่านไปยัง DNA-binding และ protein-protein interactions ของ steroid-receptor complex และ targeting transcription factors เช่น activator protein 1 และ nuclear factor κ B.²² แต่ในขนาดที่สูงผลของยาจะเป็น receptor-independent effects. Pioneer Studies โดย Wood และคณะพบว่าเมื่อใช้ high dose ของ steroid จะพบภาวะ lympholysis และ lymphopenia²³, นอกจากนี้ Fauci และคณะยังพบ sequestration ของ lymphocyte ในระบบ reticuloendothelial หลังจากให้ high dose ของ steroid.²⁴ ในปี 1990 หน้าที่หลักของ steroid คือ การหยุดกระบวนการของ gene expression สำหรับ lymphokine และ cytokin ที่มีความจำเป็นในกระบวนการการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน²⁵⁻²⁶ ซึ่งเป็นข้อมูลนำไปสู่การ

ยับยั้งการทำงานของ protein - 1 และ nuclear factor - B ร่วมกันยับยั้งกระบวนการการนำ proinflammatory genes ในขบวนการการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน²⁷⁻²⁸, นอกจากนี้ steroid ยับยั้ง interleukin (IL) - 1 และ interleukin (IL) - 6 ซึ่งเป็นผลต่อการทำงานของ macrophage และ dendritic antigen - presenting cell²⁹⁻³² Steroid ยังกดการทำงานทั้ง cellular และ humoral immune system , เพราะ IL - 1 เป็น co - stimulus ของ T - helper cell activation ในขณะที่ IL - 6 จะเป็น B - cell inducer. Steroid ยับยั้ง IL - 6 , tumor necrosis factor (TNF) , และ interferon (IF N) gamma³³⁻³⁴ Steroid ผ่านเข้าไปใน cell ผ่าน receptor และเข้าสู่ nucleus เข้าไปจับกับ regulatory regions ของ DNA ทำให้มีการลดลงของการกระตุ้น IL - 2 gene.

2. **small-molecule drugs** ยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม small-molecule agents ส่วนใหญ่จะได้มาจาก microbial products และการออกฤทธิ์โดยการจับกับตำแหน่งเป้าหมายเพียงบางส่วนก็สามารถออกฤทธิ์ได้ เช่น การออกฤทธิ์ของ cyclosporine ซึ่งจะออกฤทธิ์ยับยั้ง calcineurin เพียงบางส่วนเท่านั้นก็มีผลทาง clinical³⁵ ผลการออกฤทธิ์จะขึ้นกับ ขนาดยา ดังนั้นจึงต้องมีการ monitoring ระดับยาเพื่อปรับขนาดยา แบ่งกลุ่มดังนี้

(2.1) Immunophilin-binding drugs

(2.1.1) Calcineurin inhibitors

มี 2 ชนิด คือ Cyclosporine และ tacrolimus และถือเป็น “backbone of solid - organ transplant” ของการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ที่ถูกนำมาใช้นานถึง 20 ปี ซึ่ง Cyclosporine และ tacrolimus มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกัน แต่ความแตกต่างกันในด้าน biochemically, ประสิทธิภาพของการรักษา , ผลข้างเคียงของยา (ดังตารางที่ 2)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบยาในกลุ่ม calcinulin inhibitors

	Cyclosporine	Tacrolimus
Mode of action	Inhibition of calcineurin	Inhibition of calcineurin
Daily maintenance dose	~3-5 mg/kg	~0.15-0.3 mg/kg
Administration	PO and IV	PO and IV ^a
Absorption bile dependent	Sandimmune, yes; Neoral, no	No
Oral dose available (capsules)	100 mg; 25mg	5 mg; 1mg; 0.5 mg
Drug interactions	Similar	Similar
Capacity to prevent rejection	+	++?
Use with MMF	+	+ ^b
Use with sirolimus	+ ^c	+ ^c
Nephrotoxicity	+	+
Steroid sparing	+	++?
Hypertension and sodium retention	++	+
Pancreatic islet toxicity	+	++
Neurotoxicity	+	++
Hirsutism	+	-
Hair loss	-	+
Gum hypertrophy	+	-
Gastrointestinal side effects	-	+
Gastric motility	-	+
Hyperkalemia	+	+
Hypomagnesemia	+	+
Hypercholesterolemia	+	-
Hyperuricemia/gout	++	+

^a IV rarely needed because oral absorption is good. ^b Dose of MMF may be less when used with tacrolimus.

^c Nephrotoxicity may be exaggerated when used in full dose. Data are based on available literature and clinical experience. -, No or little effect; +, known effect; ++, effect more pronounced; ++?, probable greater effect; IV, intravenous; MMF, mycophenolate mofetil; PO; by mouth.

Cyclosporine เป็น Cyclic polypeptide ขนาดเล็กที่มาจากเชื้อรา ประกอบไปด้วย 11 กรดอะมิโนแอซิด และมีน้ำหนักโมเลกุล 1,203 ไม่ละลายน้ำ แต่ละลายในไขมัน โดยกรดอะมิโนแอซิดที่อยู่ตำแหน่ง 11,1,2 และ 3 จะเป็นตำแหน่งที่ออกฤทธิ์

Tacrolimus มีอีกชื่อคือ “Eff - Kay” (FK506) เป็น macrolide antibiotic compound ที่แยกจาก streptomyces tsukubaensis.

ประสิทธิภาพของการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม calcineurin จะขึ้นกับการจับกันของ complex กับ cytoplasmic receptors protein โดย Cyclosporine จะเรียก “cyclophilin” แต่ tacrolimus จะเรียก Tacrolimus - binding protein (FKBP)

การยับยั้งที่เกิดจากยากลุ่ม calcineurin จะทำให้เกิดการลดลงในการแสดงของ critical cytokine genes (ซึ่งจะเป็นตัว promote - T - cell activation) ทำให้ลดการหลั่ง IL-2 , IL-4 , Interferon - γ (IFN - γ) และ TNF - α นอกจากนี้ยังเกิด transcription ของ gene อื่น เช่น CD40 ligand และ protooncogenes H - ras และ C - myc

Cyclosporine จะกระตุ้นให้มีการแสดงของ transforming growth factor - β (TGF - β) ซึ่งจะเป็นตัวยับยั้ง IL - 2 และกระตุ้นการสร้าง Cytotoxic T lymphocytes จะทำให้เกิดภาวะ interstitial fibrosis ซึ่งพบในภาวะ calcineurin inhibitor nephrotoxicity และยังพบว่า TGF - β เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิด proliferation ของ tumor cells ซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับ post transplant neoplasias และพบว่าใน vivo การออกฤทธิ์ของ cyclosporine ถูกยับยั้งโดย anti - TGF - β

Formulation และ Phamacokinetics

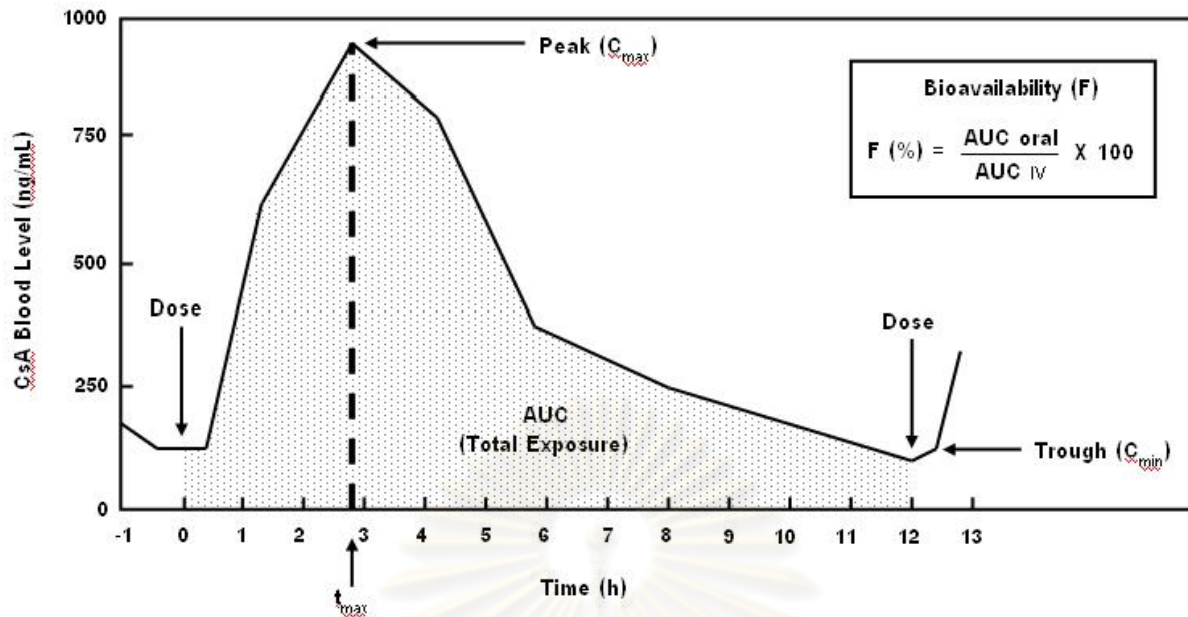
Cyclosporine เป็น oil – based sandimmune แต่ต่อมาพัฒนาเป็น microemulsion formulation (Neoral) ซึ่งมี 2 forms คือ 1) ยาน้ำ ขนาด 100 มก/มิลลิลิตร.

2) Soft - gelatin capsules ขนาด 25 มก. และ 100 มก.

แบ่งรับประทาน วันละ 2 ครั้ง

การดูดซึมของ Sandimmune cyclosporine ต้องอาศัยน้ำดี และผู้ป่วย diabetic gastroparesis , biliary diversion , cholelasis และ malabsorption จะมีการดูดซึมของยาลดลง

การดูดซึมหลังจากทานยา จะพบความเข้มข้นของยาดังรูปที่ 3 โดยจะพบว่าความเข้มข้นของยาจะสูงสุดที่เวลาประมาณ 4 ชม.หลังการดูดซึม



รูปที่ 3 Cyclosporine pharmacokinetic profile. AUC, the area under the concentration - time curve, which approximates a patient's total exposure to cyclosporine over a dosage interval; C_{max} , the maximum cyclosporine concentration; C_{min} , the minimum cyclosporine concentration, or trough level; F, percentage bioavailability of orally administered cyclosporine over a dosage interval; t_{max} , the time to reach maximum cyclosporine concentration. (From Grevel J, Kahan BD. Area under the curve monitoring of cyclosporine therapy: the early posttransplant period. *Ther Drug Monit* 1991;13:89 - 95, with permission.)

Neoral จะมี bioavailability ดีกว่า sandimmune แต่จะมี pharmacokinetics ไม่คงที่กว่า sandimmune

บางการศึกษาพบว่า Neoral สามารถลดอัตราการเกิด acute rejection มากกว่า sandimmune ถึง 15 เปอร์เซ็นต์ และพบว่าขนาดยาที่ใช้ เพื่อให้ได้ trough level ที่ระดับที่เท่ากัน Neoral จะใช้ขนาดยาที่น้อยกว่า Sandimmune 10 เปอร์เซ็นต์ ภาวะ Chronic allograft loss พบว่าไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม³⁹

Tacrolimus มีอีกชื่อคือ prograf จะมีรูปแบบให้ทางระบบหลอดเลือด และแบบ capsules 0.5 มก. , 1 มก. , 5 มก. แบ่งรับประทาน 2 เวลาต่อวัน

การดูดซึมจะไม่จำเป็นต้องอาศัยน้ำดี และสามารถให้ทางสายอาหารทางจมูกได้ ยาจะดูดซึมที่ลำไส้เล็ก ดังนั้นถ้าผู้ป่วยที่มี gastric emptying ล้น หรือมี gastric motility ผิดปกติ ควรที่จะใช้ยา Tacrolimus มากกว่า Cyclosporines

Distribution และ Metabolism

1 ใน 3 ของยาที่ถูกดูดซึมจะอยู่ในเลือด และจะจับกับ lipoproteins ส่วนยาที่เหลือจะจับกับ erythrocytes ซึ่งพบมากเป็น 3 เท่าของระดับยาใน plasma. ยาในส่วนที่จับกับ lipoproteins จะสามารถผ่าน phasma membranes เพื่อไปออกฤทธิ์ในตำแหน่งเป้าหมายได้ ดังนั้นจะพบว่า ผลข้างเคียงของยาจะลดลงเมื่อมีระดับ cholesterol ในเลือดต่ำ

Tacrolimus จะจับกับ blood elements และจับกับ protein ดังนั้นจะไม่สัมพันธ์กับ lipoproteins

Calcineurin inhibitors จะมี half - life ประมาณ 8 ชม. และจะเมตาบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 IIIA (CYP3A) ซึ่งพบในระบบทางเดินอาหารและตับ และขับทางน้ำดีเป็นหลัก และบางส่วนขับทางไต

Drug interactions

(1) ยาที่มีผลลดระดับยา Calcineurin inhibitor โดย induction ของ P450 activity

(1.1) Antituberculous drugs

- Rifampin จะลดระดับของ Cyclosporine และ Tacrolimus

(1.2) Anticonvulsants

- Barbiturates อาจต้องเพิ่มขนาดยา Cyclosporine และ Tacrolimus เป็น 2 – 3 เท่า และแบ่งรับประทาน 3 ครั้ง/วัน
- Phenytoin เพิ่มขนาดยาประมาณ 2 เท่า
- Carbamazepine แต่ valproic acid และ Benzodiazepines ไม่มีผลกับระดับยา

(1.3) ยาอื่นๆ

- antibiotics : nafcillin , intravenous trimethoprim intravenous sulfadimidine , imipenem , cephalosporins , terbinafine
- Antidepressant herbal preparation : Hypericum perforatum
- Ticlopidine
- Cholestyramine อาจลด โดยลดการดูดซึมของยา

(2) ยาที่มีผลเพิ่มระดับ Calcineurin inhibitor โดยการยับยั้งของ P450 หรือโดย Competition

(2.1) Calcium channel blockers : Verapamil , diltiazem , amlodipine และ nifedipine

(2.2) Antifungal agents : ketoconazole , fluconazole และ itraconazole

(2.3) Antibiotics : erythromycin , และยาในกลุ่ม macrolide ตัวอื่น , Protease inhibitors.

(2.4) Histamine blockers : cimetidine , ranitidine และ omeprazole

(2.5) Hormones : corticosteroids อาจลด clearance ของ cyclosporine metabolites.

- (2.6) ยากลุ่มอื่น : Amiodarone , carvedilol , allopurinol , bromocriptine และ chloroquine , Metoclopramide และ grapefruit จะเพิ่มการดูดซึมของ calcineurin inhibitors.
- (3) ยาที่อาจกระตุ้นให้เกิด Calcineurin inhibitor Nephrotoxicity : Amphotericin , Aminoglycosides , NSAIDS , ACEI , ARBs

ผลข้างเคียงของยา

- Nephrotoxicity
- Gastrointestinal : Hepatic dysfunction , Abdominal discomfort
- Cosmetic : Hyper trichosis , Gingival hyperplasia , gynecomastia ในผู้ชาย
- Hyperlipidemia
- Glucose intolerance : New - onset diabetes mellitus (NODM)
- Neurotoxicity : tremor , dysesthesias , headache , insomnia
- Cardiotoxicity : prolongation ของ QT interval , arrhythmias
- Infection และ Malignancy
- Thromboembolism โดยการเพิ่ม adenosine diphosphate - induced platelet aggregation
- Hyperuricemia และ Gout

พบอัตราการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยที่ได้ tacrolimus น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้ cyclosporine^{36,37} แต่มีการศึกษาใน randomised control trial ทำในคนใช้ cadaveric kidney transplant จำนวน 223 คน พบว่า safety และ efficacy ไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มผู้ป่วยที่มี delayed graft function หรือมี acute tubular necrosis แล้วได้รับ tacrolimus จะมี renal function เมื่อติดตามที่ 2 ปีดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclosporine^{38,37} ผลข้างเคียง ของ tacrolimus และ cyclosporine คือ tacrolimus สามารถเกิด ภาวะ nephrotoxic และ hemolytic uremic syndrome เหมือน cyclosporine คือ แต่ tacrolimus จะพบภาวะ hyperlipidemia, hypertension, and cosmetic problems น้อยกว่า cyclosporine แต่กลับพบว่า ภาวะ post-transplantation diabetes มากกว่า cyclosporine และพบว่าภาวะ BK-related polyomavirus nephropathy มากกว่า cyclosporine โดยจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อใช้ tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil แต่พบว่า renal function ดีกว่าในผู้ป่วยที่ใช้ tacrolimus^{38,39} ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ชนิดยาในกลุ่มนี้จะขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ rejection, hypertension, hyperlipidemia post-transplant diabetes (เช่น อายุมาก, อ้วน) ของผู้ป่วยแต่ละราย

(2.1. 2) Target-of-rapamycin inhibitors

Sirolimus (Rapamycin)

ในการสำรวจ fugi จาก Rapanui Island ทำให้สามารถแยก fungal product ที่เรียกว่า rapamycin และพบว่ามีผลทำให้เกิด immunosuppressive. โดย Sirolimus ไม่มีผลต่อ calcineurin pathway และไม่มีผลต่อการสร้าง IL - 2 , Cytokine แต่กลับพบว่า T - cell ไม่ตอบสนองต่อ IL - 2⁴⁰ โครงสร้างประกอบด้วย macrolide และจับกับ FKBP12 ซึ่ง Sirolimus - FKBP12 Complex จะจับกับ protein เรียกว่า “mammalian target of Rapamycin” (mTOR) เป็น large complex “Sirolimus - FKBP12 - mTOR” ซึ่งจับและยับยั้ง phosphorylation ของ p70S6 kinase , ทำให้ cell cycle activity ถูกยับยั้ง และ Sirolimus สามารถลด B - cell proliferation และ fibroblast proliferation. เนื่องจาก Sirolimus มี half - life ที่ยาว ทำให้สามารถให้ทานวันละ 1 ครั้งได้ มีการศึกษา randomize control trial ศึกษาในผู้ป่วย living donor kidney transplant 576 ราย พบว่าการให้ Sirolimus ร่วมกับ cyclosporine ทำให้ค่าซีรั่มครีอะตินินสูงมากขึ้น⁴¹ โดยที่ไม่ได้เพิ่ม ผลข้างเคียงจากยา เช่น infection และ malignancy มีการศึกษา Sirolimus เมื่อให้ร่วมกับ cyclosporine ทำให้ลดอัตราการเกิด acute rejection improved graft function⁴¹⁻⁴³

ผลข้างเคียงของ sirolimus คือ ชีต , เกิดเลือดต่ำ , แผลในปาก , ไชมันในเลือดสูง และภาวะแผลผ่าตัดหายช้า

ควรวัดระดับยาเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี และมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

(2.2) Antimetabolites: azathioprine

Azathioprine เป็น purine analog ซึ่ง derived จาก 6-mercaptopurine สามารถยับยั้ง nucleotide synthesis เป็นยากดภูมิคุ้มกันตัวแรกที่เป็นที่ยอมรับกันแพร่หลายในการนำมาใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะ⁴⁴ Gertrude Elion and George Hitchings เป็นผู้ค้นพบและพัฒนายา azathioprine โดยได้รับรางวัล Nobel Prize ในปี 1988 กลไกการออกฤทธิ์โดยการหลัง 6-mercaptopurine ซึ่งจะรบกวนขบวนการ DNA synthesis นอกจากนี้อาจเกี่ยวข้องกับ converting costimulation ของ apoptotic signal⁴⁵ หลังจาก cyclosporine ถูกนำมาใช้มากขึ้นทำให้ azathioprine จัดอยู่ในกลุ่ม second- line drug จะถูก metabolism ที่ตับ ดังนั้นไม่ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ไม่ต้องวัดระดับยา แต่จะต้องเจาะดูระดับเม็ดเลือดขาว เพื่อปรับขนาดยา

ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ กดการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้ โดยเฉพาะควรหลีกเลี่ยงการให้ยา Azathioprine ร่วมกับ ยา allopurinol ซึ่งอาจทำให้ half - life ของ Azathioprine นานขึ้น เป็นผลให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง

Azathioprine ในปัจจุบันถูกใช้น้อยลง เนื่องจากมียาตัวใหม่เข้ามาแทน แต่ยังคงเป็นยาที่สามารถใช้ร่วมกับ Steroid และ Cyclosporine ใน maintenance regimen

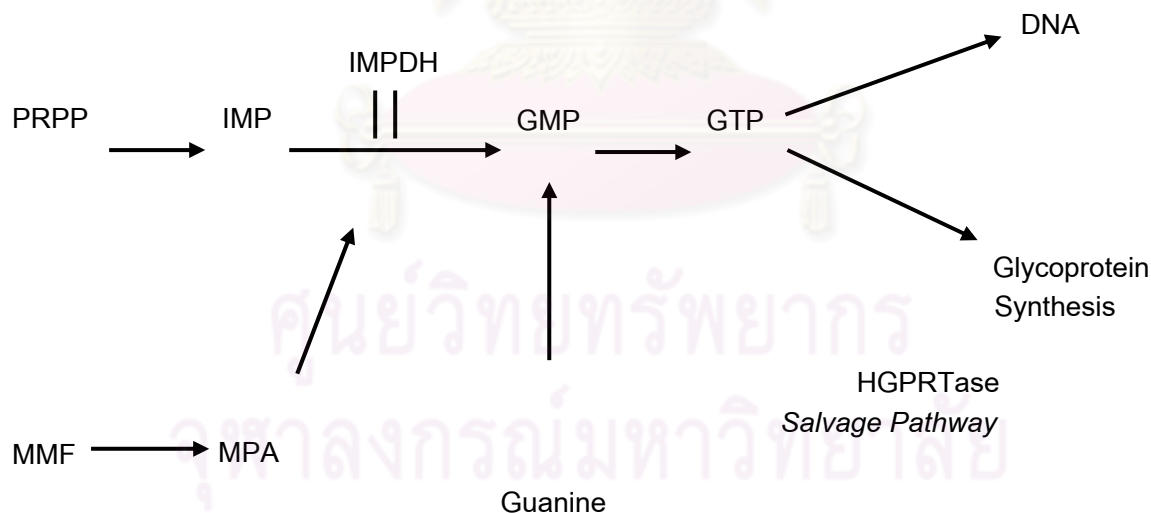
(2.3) Inhibitors of nucleotide synthesis

Mycophenolate mofetil (MMF) ชื่อหนึ่งเรียกว่า CellCept ถูกนำมาใช้ในการเปลี่ยนไตครั้งแรกในปี ค.ศ.1995 หลังจากมีการศึกษาของ Herwig-Ulf Meier-Kriesche และคณะที่ทำในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 47,693 รายใน United States Renal Data System (USRDS) พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่า Azathioprine ในการป้องกันภาวะ late acute rejection ในผู้ป่วยเปลี่ยนไตที่ได้รับไตจากผู้บริจาค เมื่อใช้ร่วมกับ cyclosporine และ prednisolone⁴⁶. Mycophenolate mofetil เป็น prodrug แต่ตัวที่ออกฤทธิ์คือ mycophenolic acid (MPA) ซึ่งเป็น fermentation product ของ *Penicillium* species และมีการพัฒนาในรูปแบบของ Enteric - coated form ของ MPA (ERL - 80 , myforlic) ถูกพัฒนาขึ้นในปี ค.ศ.2004 เพื่อเพิ่ม Oral bioavailability

กลไกการออกฤทธิ์

- 1) MPA เป็น reversible inhibitor ของ enzyme inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)
- 2) IMPDH เป็น late - limiting enzyme ในขบวนการ de novo pathway ของ purines และ catalyzes ของขบวนการ formation ของ guanosine nucleotide จาก inosine ดังรูปที่ 4

De novo Pathway



รูปที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ ของ mycophenolate mofetil โดยจะยับยั้งกระบวนการ de novo purine synthesis. GMP, guanosine monophosphate; GTP, guanosine triphosphate; HGPRTase, hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase; IMP, inosine monophosphate; IMPDH, inosine monophosphate dehydrogenase; MPA, mycophenolic acid; PRPP, 5 - phosphoribosyl - 1 - phosphate.

การลดลงของ guanosine nucleotides โดย MPA ทำให้เกิด Antibody preparations for renal transplant immunosuppression

มีผลข้างเคียงในการทำงานของไขกระดูกน้อยกว่า Azathioprine และนำมาใช้แทน Azathiopine ในผู้ป่วยที่ต้องใช้ allopurinol ในการรักษา Gout.

MMF จะถูกเปลี่ยนเป็น mycophenolic acid (MPA) ไปยับยั้ง inosine monophosphate dehydrogenase ผลที่ตามมาคือ มีการสร้าง guanosine nucleotides และ nucleosides ลดลง หยุด ขบวนการ T cell และ B cell proliferation

MMF ในการศึกษาพบว่า สามารถที่จะลดอัตราการเกิด Acute rejection และสามารถรักษาระดับ glomerular filtration rate ไว้ได้ และเมื่อติดตามการรักษาพบว่า มีผลของอัตราการรอดของไต และ อัตราการรอดของผู้ป่วยมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ^{47,48}

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ ระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะภาวะท้องเสีย และสัมพันธ์กับขนาดของยา , เม็ดเลือดขาวต่ำ

เนื่องจากมี pharmacokinetics ไม่แน่ชัด ดังนั้นไม่ต้องจัดระดับยาในเลือด.

3. Protein drugs จะกล่าวถึงยาที่ใช้กันแพร่หลายในปัจจุบันคือ Nondepleting antibodies and fusion proteins โดยเฉพาะ ยากลุ่ม Humanized or chimeric monoclonal anti-CD25 antibody (daclizumab, basiliximab)

Anti CD25 monoclonal antibodies⁵⁰⁻⁵³

เป็น monoclonal antibody ต่อ α - chain ของ interleukin-2 , IL-2 receptor ซึ่งมีบทบาทในการ ขบวนการเกิด T-cell activation ตอบสนองต่อ alloantigen , โดย Anti CD25 monoclonal antibody จะ ยับยั้งขบวนการนี้ และเป็นแบบเฉพาะเจาะจงเนื่องจาก CD25 จะปรากฏเฉพาะบนผิวเซลล์ของ activated T cell , ปัจจุบัน Anti CD25 monoclonal antibodies มี 2 ชนิดได้แก่ Basiliximab, Daclizumab ซึ่งได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกา และคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทยในการใช้เป็นยา induction สำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะ

Daclizumab เป็น molecularly engineered human IgG1 ซึ่งจะจับกับ antigen-binding regions ของ parent murine monoclonal antibody, ที่ถูกใช้เป็น interleukin-2-receptor blockade. Daclizumab (Zenapax, Hoffmann-LaRoche) ให้ทางหลอดเลือดขนาด 1 mg per kg of body weight, ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 100 mg per dose) ให้ยา ครั้งที่ 1 ภายในเวลา 24 ชม. ก่อนได้รับผ่าตัดเปลี่ยนไต, และครั้งที่ 2 หลังผ่าตัดเปลี่ยนไต 2 อาทิตย์

การศึกษาพบว่า การ induction ด้วย Daclizumab จำนวน 5 ครั้ง โดยมีขนาด 1 มก/กก./ขนาด ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับการให้ cyclosporine, azathioprine, และ prednisolone สามารถลดอุบัติการณ์เกิด acute rejection จากร้อยละ 43 เหลือร้อยละ 28 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเฉพาะ cyclosporine, azathioprine, และ prednisolone อย่างเดียว

Basiliximab (simulect) ให้ทางหลอดเลือดขนาด 10 mg ในผู้ป่วยที่มี น้ำหนัก น้อยกว่า 35 kg , 20 mg ในผู้ป่วยที่มี น้ำหนักมากกว่า 35 kg ให้ยา ครั้งที่ 1 ภายในเวลา 2 ชม. ก่อนได้รับผ่าตัดเปลี่ยนไต, และครั้งที่ 2 หลังผ่าตัดเปลี่ยนไต 4 วัน⁵⁴⁻⁵⁷

การศึกษาการใช้ Basiliximab จำนวน 2 ครั้ง โดยมีขนาด 20 มก. ก่อนผ่าตัดและวันที่ 14 หลัง ผ่าตัด ร่วมกับการให้ cyclosporine, และ prednisolone สามารถลดอุบัติการณ์เกิด acute rejection จากร้อยละ 48 เหลือร้อยละ 33 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเฉพาะ cyclosporine, และ prednisolone อย่าง เดียว

ผลแทรกซ้อนของยากลุ่มนี้น้อยมาก พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อไม่สูงขึ้น การศึกษานี้ได้ศึกษาถึง ประสิทธิภาพ ของ Daclizumab เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Basiliximab และ เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยไม่ได้ยา ในการลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ acute rejection

สรุปยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายไตที่ใช้ในปัจจุบันดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Characteristics of Small-Molecule Immunosuppressive Drugs Used in Organ Transplantation or in Phase 2–3 Trials.*			
Drug	Description	Mechanism	Nonimmune Toxicity and Comments
Cyclosporine	11-amino-acid cyclic peptide from <i>Tolypocladium inflatum</i>	Binds to cyclophilin; complex inhibits calcineurin phosphatase and T-cell activation	Nephrotoxicity, hemolytic-uremic syndrome, hypertension, neurotoxicity, gum hyperplasia, skin changes, hirsutism, post-transplantation diabetes mellitus, hyperlipidemia; trough monitoring or checking levels two hours after administration required
Tacrolimus (FK506)	Macrolide antibiotic from <i>Streptomyces tsukubaensis</i>	Binds to FKBP12; complex inhibits calcineurin phosphatase and T-cell	Effects similar to those of cyclosporine but with a lower incidence of hypertension, hyperlipidemia, skin changes,

	59,60	activation	hirsutism, and gum hyperplasia and a higher incidence of post-transplantation diabetes mellitus and neurotoxicity; trough monitoring required
Sirolimus (rapamycin)	Triene macrolide antibiotic from <i>S. hygroscopicus</i> from Easter Island (Rapa Nui) 61	Binds to FKBP12; complex inhibits target of rapamycin and interleukin-2-driven T-cell proliferation	Hyperlipidemia, increased toxicity of calcineurin inhibitors, thrombocytopenia, delayed wound healing, delayed graft function, mouth ulcers, pneumonitis, interstitial lung disease; lipid monitoring required; recipients whose risk of rejection is low to moderate can stop cyclosporine treatment two to four months after transplantation
Everolimus	Derivative of sirolimus		
Mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate	Mycophenolic acid from penicillium molds 62-64	Inhibits synthesis of guanosine monophosphate nucleotides; blocks purine synthesis, preventing proliferation of T and B cells	Gastrointestinal symptoms (mainly diarrhea), neutropenia, mild anemia; blood-level monitoring not required but may improve efficacy; absorption reduced by cyclosporine
Azathioprine	Prodrug that releases 6-mercaptopurine	Converts 6-mercaptopurine to tissue inhibitor of metalloproteinase, which is converted to thioguanine nucleotides that interfere with DNA synthesis; thioguanine derivatives may inhibit purine synthesis	Leukopenia, bone marrow depression, macrocytosis, liver toxicity (uncommon); blood-count monitoring required

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 รูปแบบงานวิจัย Retrospective study

3.2 ประชากร

3.2.1 ประชากรเป้าหมาย

กลุ่มผู้ป่วย (Case) คือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการเปลี่ยนไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เริ่มมีการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตจนถึง 31 ธ.ค. 2550

3.2.2 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยอายุ ≥ 18 ปี
2. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการเปลี่ยนไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี นับจากเริ่มต้นการเปลี่ยนไตจนถึง 31 ธ.ค. พ.ศ. 2550
3. ใช้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 3 ชนิดในการรักษาระยะยาว
4. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสูตรยากดภูมิคุ้มกัน หลังปลูกถ่ายเปลี่ยนไต ≥ 2 เดือน

3.2.3 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่ข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกไม่ครบถ้วน

3.2.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการเปลี่ยนไตทุกคนและติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี นับจากเริ่มต้นการเปลี่ยนไตจนถึงปี พ.ศ. 2550

3.3 การสังเกตและการวัด

3.3.1 ตัวแปรในการวิจัย

1. ลักษณะของ donor (living donor คือผู้บริจาคไตที่ยังมีชีวิต, cardaveric donor คือ ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต),

2. Cold ischemic time คือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแช่แข็ง flush ล้างไต จนกระทั่งวางไตในตัวผู้ป่วย
3. ลักษณะของ Recipient , อายุ (age), โรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (underlying renal disease)
4. ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร
5. การตรวจสอบการเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ (Tissue matching : ร่างกายสามารถยอมรับความแตกต่างของชนิดเนื้อเยื่อ (HLA-mismatch), cross matching : ค่าสัมพัทธ์ของระดับ Ab ใน serum ของผู้ป่วย (panel-reactive antibody(PRA))
6. Estimate glomerular filtration rate (eGFR) คำนวณโดยใช้สูตร MDRD eGFR , in ml/mine per 1.73 m² = 186.3 * (SCr[mg/dL]exp[-1.154] * (Age)exp[-0.203] * (0.742 if female) * (1.21 if black) โดย SCr = serum creatinine concentration, BUN = the blood urea nitrogen concentration, exp = exponential,
7. ผลตรวจชิ้นเนื้อทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยภาวะ ปฏิกริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection) , ภาวะติดเชื้อ (infection)t
8. การวัดครีอะตินินในเลือด (serum Creatinine) หน่วยเป็น มก./ ดล.

3.3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
2. แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (record form)

สิ่งแทรกแซง

เนื่องจากการศึกษานี้เป็น retrospective study โดยแหล่งข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายจะได้จากเวชระเบียนซึ่งพบว่ามีสิ่งแทรกแซงที่พบในการศึกษานี้คือผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและข้อมูลที่ศึกษาที่บันทึกในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน และในผู้ป่วยช่วงแรกการใช้ยากดภูมิคุ้มกันยังใช้สูตรมาตรฐานยากดภูมิคุ้มกันเพียง 2 ชนิด

3.4 การรวบรวมข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ได้แก่ ชื่อ โรคประจำตัว เพศ ชนิดของ donor สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง cross matching ชนิดยากดภูมิคุ้มกัน ระยะเวลา cold ischemic time

2. ข้อมูลที่ศึกษา

การทำงานของไต (eGFR) การวัดครีเอตินินในเลือด (serum creatinin) อัตราการอยู่รอดผู้ป่วย (patient survival) อัตราการอยู่รอดไตใหม่ (graft survival) โรคติดเชื้อ (infection) โรคมะเร็ง(cancer) ผลข้างเคียงของยาทั้งทางอายุรกรรมและทางศัลยกรรม (medical and surgical complication) acute rejection

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐาน ที่ได้จะถูกวิเคราะห์และนำเสนอในรูปค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และของยาคดภูมิคุ้มกัน 2 ตัวใช้ Independent T-test และเปรียบเทียบยาคดภูมิคุ้มกันมากกว่า 2 ตัวใช้ ANOVA

คำถามหลัก. ในการเปรียบเทียบค่า Estimated glomerular filtration rate (GFR) ของยาคดภูมิคุ้มกัน 2 ตัวใช้ Independent T-test และเปรียบเทียบยาคดภูมิคุ้มกันมากกว่า 2 ตัวใช้ ANOVA

คำถามรอง เปรียบเทียบภาวะ acute rejection และผลข้างเคียงของยาคดภูมิคุ้มกัน 2 ตัวใช้ Independent T-test และเปรียบเทียบยาคดภูมิคุ้มกันมากกว่า 2 ตัวใช้ ANOVA

Survival Analysis. ใช้ Kaplan-Meier survival curves เพื่อแสดงอัตราการอยู่รอดของ Graft และอัตราการอยู่รอดผู้ป่วย, ใช้ Cox regression models เพื่อ analyze time to event เพราะแต่ละช่วงเวลาที่แตกต่างกันจะมีความแตกต่างของ protocols (โดยช่วงแรกของการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตจะใช้ยาคดภูมิคุ้มกันสูตร prednisolon + cyclosporine+azathiopine แต่ช่วงหลังมีการใช้ยาคดภูมิคุ้มกันสูตร prednisolon+tacrolimus + azathiopine หรือ mycophenolate mofetil มากขึ้น)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานและผลการศึกษาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 177 ราย เป็นผู้ป่วยเพศหญิง 75 ราย ผู้ป่วยเพศชาย 102 ราย อายุเฉลี่ย 42.5 ± 10.4 ปี อายุมากที่สุด 67 ปี อายุน้อยที่สุด 17 ปี สาเหตุของไตวายเรื้อรัง (underlying disease) พบว่า ไม่ทราบสาเหตุ (unknown) จำนวน 68 ราย (38.4 เปอร์เซ็นต์) ไตเสื่อมเรื้อรัง (chronic glomerulonephritis) จำนวน 34 ราย (19.2 เปอร์เซ็นต์) ไตเสื่อมในผู้ป่วยเบาหวาน (diabetic nephropathy) จำนวน 25 ราย (14.1 เปอร์เซ็นต์) โรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ (IgA nephropathy) จำนวน 18 ราย (10.2 เปอร์เซ็นต์) โรคไตเป็นถุงน้ำชนิดที่มีการถ่ายทอดแบบลักษณะเด่น (ADPKD) จำนวน 12 ราย (6.8 เปอร์เซ็นต์) สาเหตุอื่นๆจำนวน 20 ราย (11.3 เปอร์เซ็นต์) ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต cadaveric donor จำนวน 109 ราย (62.3 เปอร์เซ็นต์) ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่ยังมีชีวิต (living donor) จำนวน 68 ราย (38.4 เปอร์เซ็นต์) expanded criteria donor จำนวน 42 ราย (23.7 เปอร์เซ็นต์) ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแช่แข็ง flush ล้างไต จนกระทั่งวางไตในตัวผู้ป่วย (cold ischemic time) ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 603 ± 517 นาที ค่าสัมพัทธ์ของระดับ Ab ใน serum ของผู้ป่วย (panel reactive antibody (PRA)) ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.4 ± 1.3 เปอร์เซ็นต์, ร่างกายสามารถยอมรับความแตกต่างของชนิดเนื้อเยื่อ (HLA-mismatch) ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.6 ± 1.4 , ผู้ป่วยที่ต้องทำ hemodialysis ภายใน 2 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต (delay graft function (DGF)) จำนวน 15 ราย (8.5 เปอร์เซ็นต์), การเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection (AR)) จำนวน 12 ราย (6.8 เปอร์เซ็นต์), ค่าเฉลี่ยครีอะตินินในเลือด (serum Cr) ที่ 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 60 เดือน เท่ากับ 1.54 ± 0.46 , 1.50 ± 0.48 , 1.49 ± 0.47 , 1.42 ± 0.40 , 1.36 ± 0.37 , 1.37 ± 0.38 , 1.50 ± 0.67 , 1.51 ± 0.94 มก.ต่อดล. ตามลำดับ และประเมินการทำงานของไตด้วยวิธี MDRD GFR ที่ 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 60 เดือน พบว่ามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 43.01 ± 13.99 , 45.22 ± 13.85 , 45.09 ± 14.34 , 46.61 ± 14.0 , 48.59 ± 13.23 , 48.55 ± 14.41 , 40.04 ± 21.82 , 46.07 ± 17.59 มล.ต่อนาที/1.73 ตร.ม. ภาวะแทรกซ้อนพบว่า ภาวะติดเชื้อ cytomegalovirus CMV disease (interstitial pneumonia, bone marrow suppression และ graft failure) จำนวน 7 ราย, ภาวะติดเชื้อที่ไม่ใช่ cytomegalovirus (other infection) 33 ราย, พบภาวะไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) จำนวน 103 ราย, ค่าความเข้มข้นเลือด > 50% หลังปลูกถ่ายไต post-transplant erythrocytosis (PTE) 21 ราย, พบภาวะโรคเบาหวานหลังปลูกถ่ายไต (post-transplant diabetes mellitus (PTDM)) จำนวน 17 ราย, พบ

ภาวะมะเร็ง (Malignancy) จำนวน 1 ราย, พบภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม (Surgical complication) จำนวน 9 ราย ดังแสดงตารางที่ 4.2

ตาราง 4.2 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

Characteristics	
Sex Male	102
female	75
Age (mean SD)	42.5 10.4
Underlying renal disease	
1. Unknown	68 (38.4%)
2. CGN	34(19.2%)
3. Diabetic nephropathy	25(14.1%)
4. IgA nephropathy	18(10.2%)
5. ADPKD	12(6.8%)
6. Other	20(11.3%)
Donor source	
Living donor	68(38.4%)
Cadaveric donor	109(63.2%)
Expanded criteria donor	42(23.7%)
Cold ischemic time(mins)	603 517
Panel reactive antibody (PRA)	1.4 1.3
HLA-mismatch (no MM SD)	2.6 1.4
Delay graft function	15(8.5%)
Acute rejection rate	12(6.8%)
GFR by MDRD /Serum Creatinine	
At 1 mo	43.01 ± 13.99 /1.54 ± 0.46
At 3 mo	45.22 ± 13.85 / 1.50 ± 0.48
At 6mo	45.09 ± 14.34 / 1.49 ± 0.47
At 12 mo	46.61 ± 14.0 /1.36 ± 0.37
At 18 mo	46.61 ± 14.0 / 1.36 ± 0.37
At 24 mo	48.55 ± 14.41 / 1.37 ± 0.38
At 36 mo	40.04 ± 21.82 / 1.50 ± 0.67

At 60 mo	46.07 ± 17.59 / 1.51 ± 0.94
CMV disease (n)	7
Dylipidemia (n)	103
Post-transplant erythrocytosis (n)	21
Post-transplant diabetes mellitus(n)	17
Malignancy (n)	1
Surgical complication (n)	9

จากการศึกษาพบว่าไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตขณะติดตามการรักษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มต่างๆ (ดังแผนภูมิที่ 4.1)

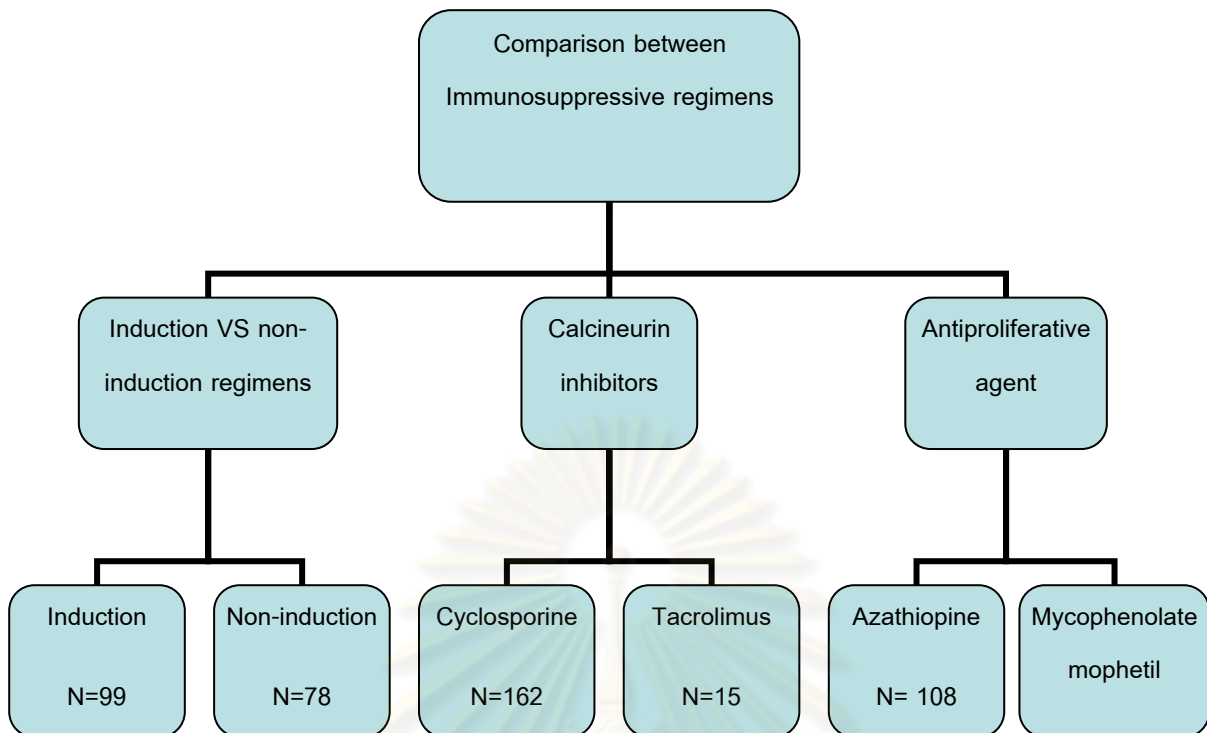
1. Induction regimen

โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction จำนวน 99 คน กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction จำนวน 78 คน

2. Maintenance regimen โดยแบ่งเป็น

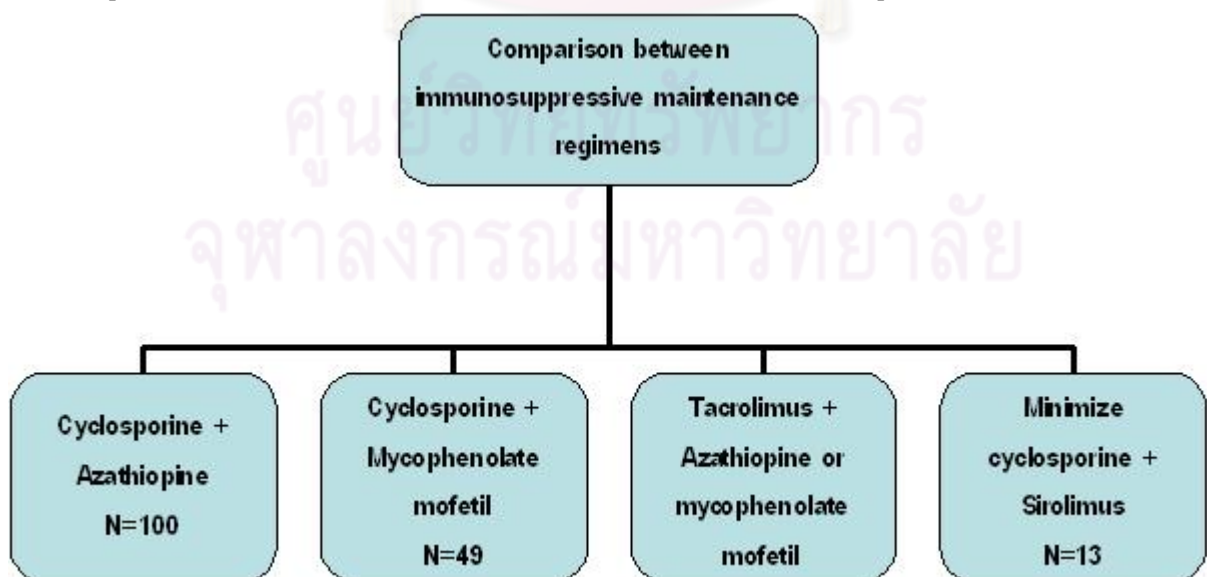
2.1 Calcineurine inhibitors โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine จำนวน 162 คนกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Tacrolimus จำนวน 15 คน

2.2 Antiproliferative agent โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine จำนวน 108 คน กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophetilphenolate mofetil จำนวน 58 คน



แผนภูมิที่ 4.1 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามสูตรยากดภูมิคุ้มกันเพื่อศึกษาเปรียบเทียบ

3. Immunosuppressive drug regimen โดยศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร แบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร Cyclosporine + Azathiopine จำนวน 100 คน, กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร Cyclosporine + Mycophenolate mophetil จำนวน 49 คน, กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร Tacrolimus + Azathiopine หรือ Mycophenolate mophetil จำนวน 15 คน และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร minimize Cyclosporine + Sirolimus จำนวน 13 คน (ดังแผนภูมิที่ 4.2)



แผนภูมิที่ 2 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยแบ่งตามสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับเพื่อศึกษาเปรียบเทียบ

4.2 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม induction กับ ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยากลุ่ม induction ข้อมูลพื้นฐานและผลการศึกษาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

จากการศึกษา มีผู้ป่วยร่วมการศึกษารวมทั้งหมด 177 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction จำนวน 99 ราย และ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction จำนวน 78 ราย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มดังแสดงใน ตาราง 4.3 โดยพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมี เพอร์เซ็นต์ของผู้บริจาคไตเพศชาย (Recipient male (% case)), ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (body mass index (mean \pm SD: kg/m²)), ร่างกายสามารถยอมรับความแตกต่างของชนิดเนื้อเยื่อ (HLA-mismatch), เพอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต (Cadaveric donor(% case)) , ค่าสัมพัทธ์ของระดับ Ab ใน serum ของผู้ป่วย (panel reactive antibody (PRA)), เพอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเบาหวาน (DM (% case)), เพอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุไตวายเรื้อรังแต่ละสาเหตุ (underlying disease (%case)) ไม่พบความแตกต่าง กันอย่างมีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ induction มี เพอร์เซ็นต์ผู้บริจาคไตที่มีอายุมากกว่า 60 ปี หรือ 50 ปีรวมกับมี 2 ภาวะคือความดันโลหิตสูง, serum creatinine > 1.5 ,สาเหตุการตายจาก CVA (expanded criteria donor) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction อย่างมีนัยสำคัญ (36 เพอร์เซ็นต์ vs 9 เพอร์เซ็นต์; p=0.01) และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ induction มี ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแช่แข็ง flush ล้างไต จนกระทั่งวางไตในตัวผู้ป่วย (cold ischemic time)มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction อย่างมีนัยสำคัญ (681 \pm 542 นาที vs 504 \pm 469 นาที ; p=0.02) นอกจากนี้ยังพบว่าพบว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction มี ค่าเฉลี่ยระยะเวลาติดตามการรักษา(mean follow up (months)) ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา induction อย่างมีนัยสำคัญ (40.1 \pm 15.9 เดือน vs 21.3 \pm 9.6 เดือน ; p= 0.01)

ตาราง 4.3 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction

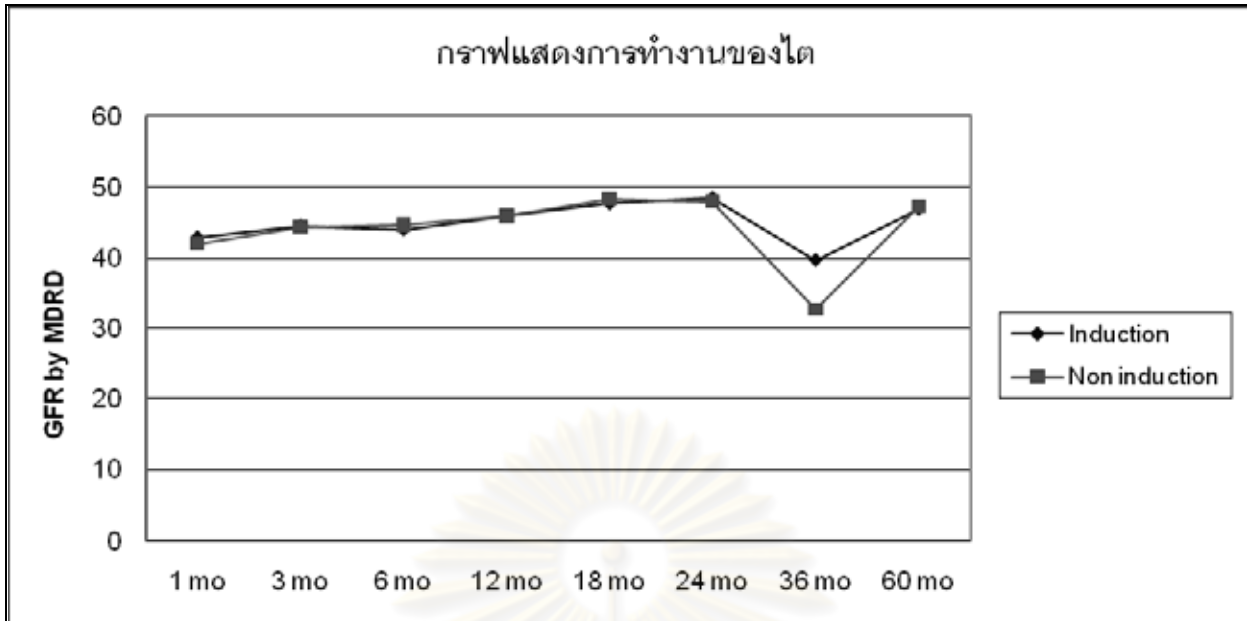
Characteristics	Induction (n=99)	Non-induction (n = 78)	p-value
Gender; Male/Female (%Case)	55.6/ 44.4	60.3/39.7	0.63
Body mass index (mean \pm SD: kg/m ²)	21.8 \pm 4.1	21.6 \pm 3.4	0.70
Expanded criteria donor (%Case)	35.4	9.0	0.01
HLA-mismatche (no MM \pm SD)	2.54 \pm 1.5	2.7 \pm 1.4	0.33
Living / Cadaveric kidney transplant (% case)	34.3 / 65.7	43.6 / 56.4	0.27
Cold ischemia time (mins)	681 \pm 542	504 \pm 469	0.02
PRA	1.49 \pm 8.9	1.50 \pm 6.55	0.99
CSA/FK506 (%Case)	89 / 10	73 / 5	0.54
AZA/MMF (%Case)	61.6 / 25.3	57.7 / 42.3	0.11
Mean follow up (months)	21.3 \pm 9.6	40.1 \pm 15.9	0.01
DM (%Case)	21.2	11.5	0.89
Underlying kidney disease (%Case)			
Unknown	54(54.5)	47(60.2)	0.89
DN	19(19.2)	6(7.7)	0.78
Other	26(26.3)	45(32.1)	0.95

ค่า eGFR by MDRD และ ค่า serum creatinine

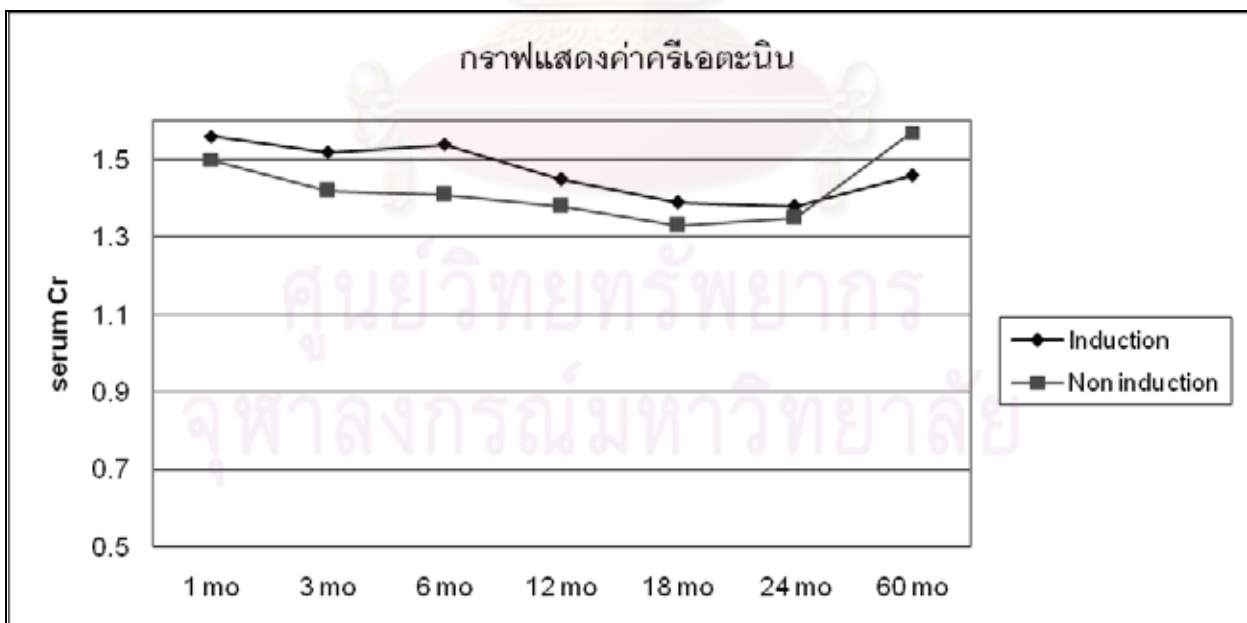
เมื่อนำข้อมูลวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ดังแสดงตารางที่ 4.4 , กราฟที่ 4.1 , 4.2)

ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection), อัตราการอยู่รอดไตใหม่ (graft survival), ค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต

Outcome	induction	Non induction	p-value
Acute rejection rate (after transplant more than 1 year)	10(10%)	2 (2.5%)	0.09
Graft survival (% case)			
At 18 mo	98.9	100	> 0.9
At 24 mo	100	100	> 0.9
At 36 mo	98.7	100	> 0.9
At 60mo	94.2	95.7	> 0.9
eGFR by MDRD (ml/min/1.73m ²)			
At 1 mo	42.9 ± 15.0	42.1 ± 11.9	0.65
At 3 mo	44.6 ± 14.4	44.4 ± 11.7	0.35
At 6 mo	44.0 ± 15.4	44.7 ± 13.8	0.22
At 12 mo	45.9 ± 14.8	46.0 ± 14.2	0.35
At 18 mo	47.7 ± 14.2	48.4 ± 14.4	0.44
At 24 mo	48.5 ± 15.7	48.1 ± 16.7	0.99
At 36 mo	39.7 ± 23.3	32.7 ± 25.3	0.79
At 60 mo	46.9 ± 20.88	47.3 ± 18.9	0.65
Serum creatinine (mg/dl ± SD)			
At 1 mo	1.56 ± 0.51	1.50 ± 0.39	0.38
At 3 mo	1.52 ± 0.56	1.42 ± 0.34	0.14
At 6 mo	1.54 ± 0.56	1.41 ± 0.36	0.07
At 12 mo	1.45 ± 0.46	1.38 ± 0.33	0.21
At 18 mo	1.39 ± 0.40	1.33 ± 0.32	0.31
At 24 mo	1.38 ± 0.44	1.35 ± 0.31	0.54
At 60 mo	1.46 ± 0.61	1.57 ± 1.17	0.53



กราฟที่ 4.1 แสดงการเปรียบเทียบค่า eGFR by MDRD ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction



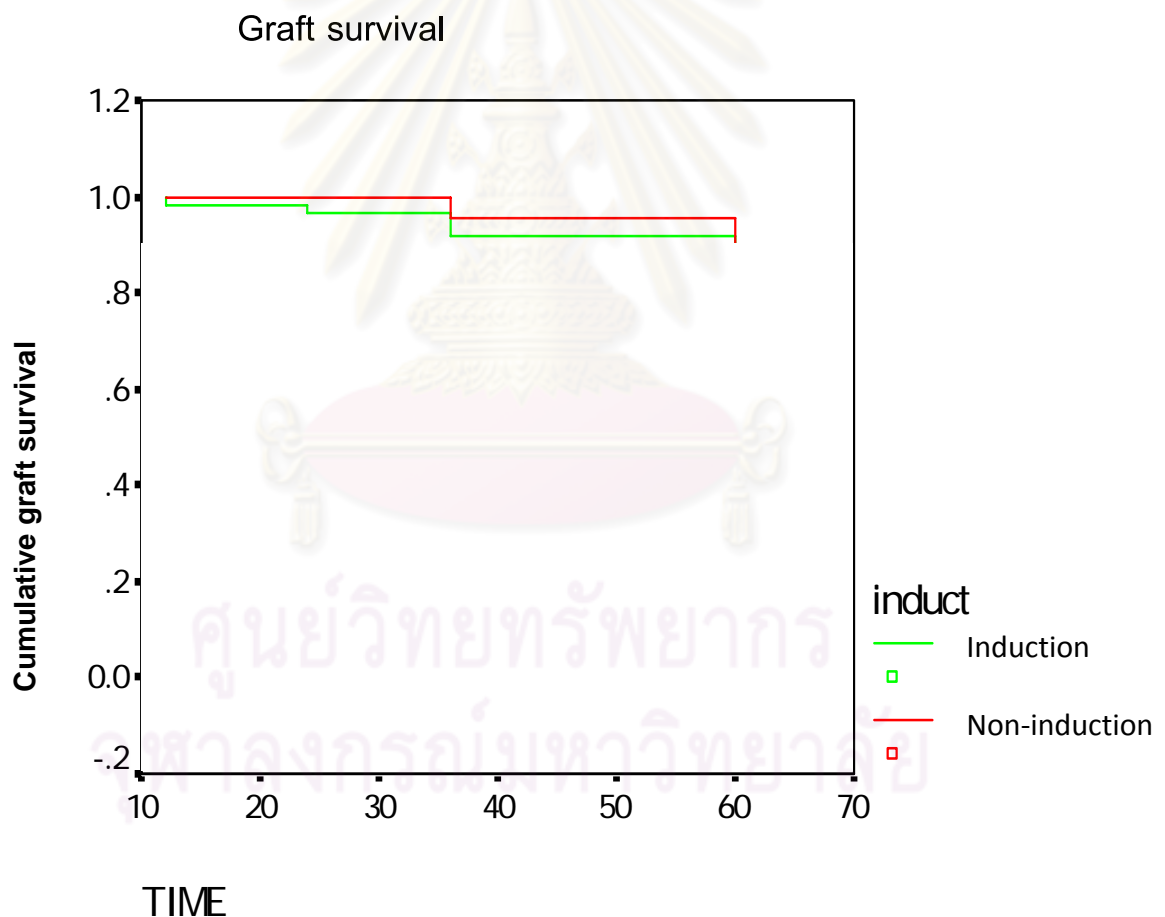
กราฟที่ 4.2 แสดงการเปรียบเทียบค่า serum creatinin ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction

Acute rejection rate

เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมาวิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection rate) พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (induction 10% vs non-induction 2.5% ; $P = 0.09$)

Graft and Patient survival

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา induction โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve เปรียบเทียบ graft survival ที่ 1,3,5 ปี พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 1.0$) (ดังแสดงกราฟที่ 4.3) และไม่พบการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มการศึกษา



กราฟที่ 4.3 เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ที่ 1,3,5 ปี โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา induction

ภาวะแทรกซ้อน

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV disease (interstitial pneumonia, bone marrow suppression และ graft failure)) , เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อชนิดอื่นที่ไม่ใช่เชื้อ Cytomegalovirus (other infection), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง(Dyslipidemia), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มี ค่าความเข้มข้นเลือด > 50% หลังปลูกถ่ายไต post-transplant erythrocytosis (PTE) เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะโรคเบาหวานหลังปลูกถ่ายไต (post-transplant diabetes mellitus (PTDM)), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็ง (Malignancy), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม (Surgical complication) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 4.5)

Complication	Induction (n=99)	Non – induction (n=78)	p-value
CMV disease (% case)	3(3.0)	4(5.1)	0.47
Other infection(% case)	23(23.3)	10(12.8)	0.45
Dyslipidemia (% case)	58(58.6)	45(57.5)	0.95
post-transplant erythrocytosis (PTE) (% case)	9(9.1)	12(15.4)	0.19
PTDM (% case)	12(12.1)	5(6.4)	0.36
Malignancy (% case)	1(1.3%)	0	0.95
Surgical complication (%case)	3(3.1%)	6(6.7%)	0.29

ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction

**เปรียบเทียบยากกลุ่ม Calcineurin inhibitors โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine (CsA) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506)
ข้อมูลพื้นฐานและผลการรักษาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา**

จากการศึกษา มีผู้ป่วยร่วมการศึกษารวมทั้งหมดจำนวน 177 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine จำนวน 162 ราย และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จำนวน 15 ราย

ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine(CsA) และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) (ดังแสดงใน ตาราง 4.6) โดยพบว่ามี เปอร์เซ็นต์ของผู้บริจาคไตเพศชาย(Recipient male (% case)), ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (body mass index (mean \pm SD: kg/m²)), ร่างกายสามารถยอมรับความแตกต่างของชนิดเนื้อเยื่อ (HLA-mismatche) , เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต (Cadaveric donor(% case)) , ค่าสัมพัทธ์ของระดับ Ab ใน serum ของผู้ป่วย (panel reactive antibody (PRA)), เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเบาหวาน (DM (% case)),เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุไตวายเรื้อรังแต่ละสาเหตุ (underlying disease (%case)) เปอร์เซ็นต์ผู้บริจาคไตที่มีอายุมากกว่า 60 ปี หรือ 50 ปีรวมกับมี 2 ภาวะคือความดันโลหิตสูง,serum creatinine > 1.5 ,สาเหตุการตายจาก CVA (expanded criteria donor) , ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแช่แข็ง flush ล้างไต จนกระทั่งวางไตในตัวผู้ป่วย (cold ischemic time(mins)) , เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม induction , ค่าเฉลี่ยระยะเวลาติดตามการรักษา(mean follow up (months)), เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ต้องทำ hemodialysis ภายใน 2 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต (delay graft function (DGF)) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

แต่อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine มีเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil (MMF) ร่วมในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ (32.9 เปอร์เซ็นต์ vs 60 เปอร์เซ็นต์; p=0.03)

ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine(CsA) กับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506)

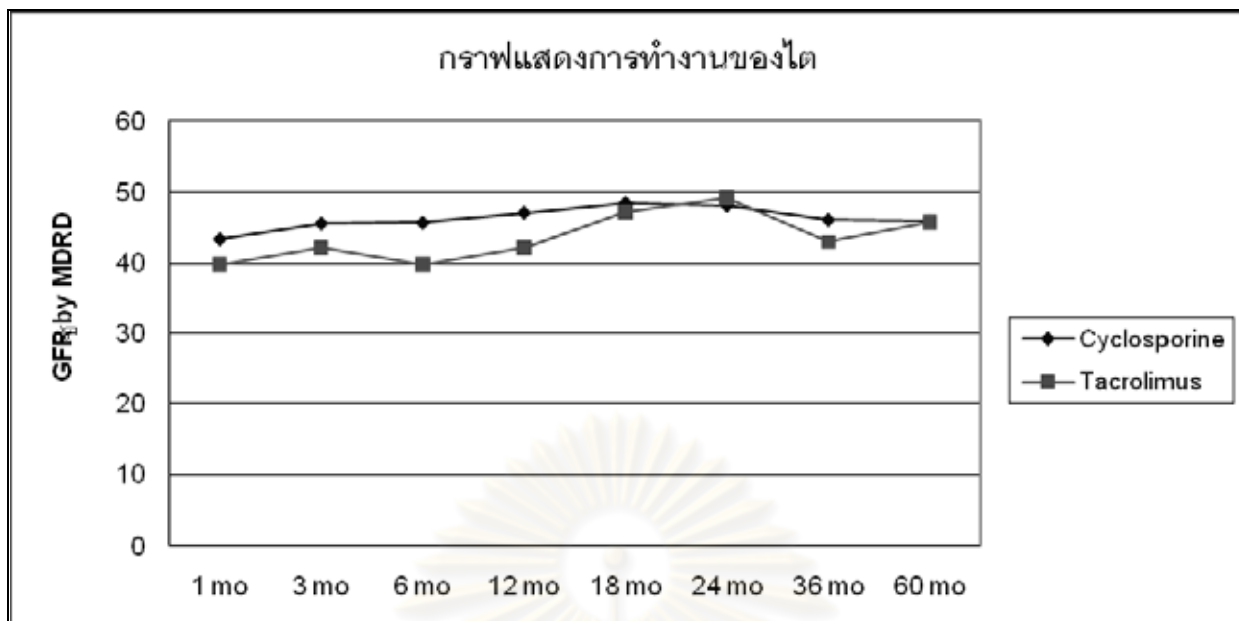
Characteristic	Cyclosporine (n=162)	Tacrolimus (n = 15)	p-value
Gender; Male/Female (%Case)	95(58.6)	7(46.7)	0.53
Body mass index (mean \pm SD:kg/m ²)	21.8 + 3.4	21.0 + 3.7	0.46
Expanded criteria donor (%Case)	38(23.5)	4(26.7)	0.78
HLA-mismatche (no MM \pm SD)	2.7 \pm 1.4	2.33 \pm 1.54	0.32
Living/Cadaveric kidney transplant (% case)	37.6/62.4	40/60	0.17
Cold ischemia time (mins)	616 \pm 517	478 \pm 503	0.32
PRA	1.8 \pm 8.6	0	0.43
induction (%Case)	89(55)	10(66)	0.54
AZA/MMF (%Case)	100(67.1)/62(32.9)	6(40)/9(60)	0.03
Mean follow up (months)	29.6 \pm 16.3	29.1 \pm 7.7	0.88
DM (%Case)	29(17.9)	1(6.7)	0.45
DGF (%Case)	13(8)	2(13.3)	0.82
Underlying kidney disease (%Case)			
Unknown			
DN	90(55.6)	11(73.3)	0.39
Other	24(14.8)	1(6.7)	0.37
	48(29.6)	3(20)	0.45

ค่า eGFR by MDRD และ ค่า serum creatinine

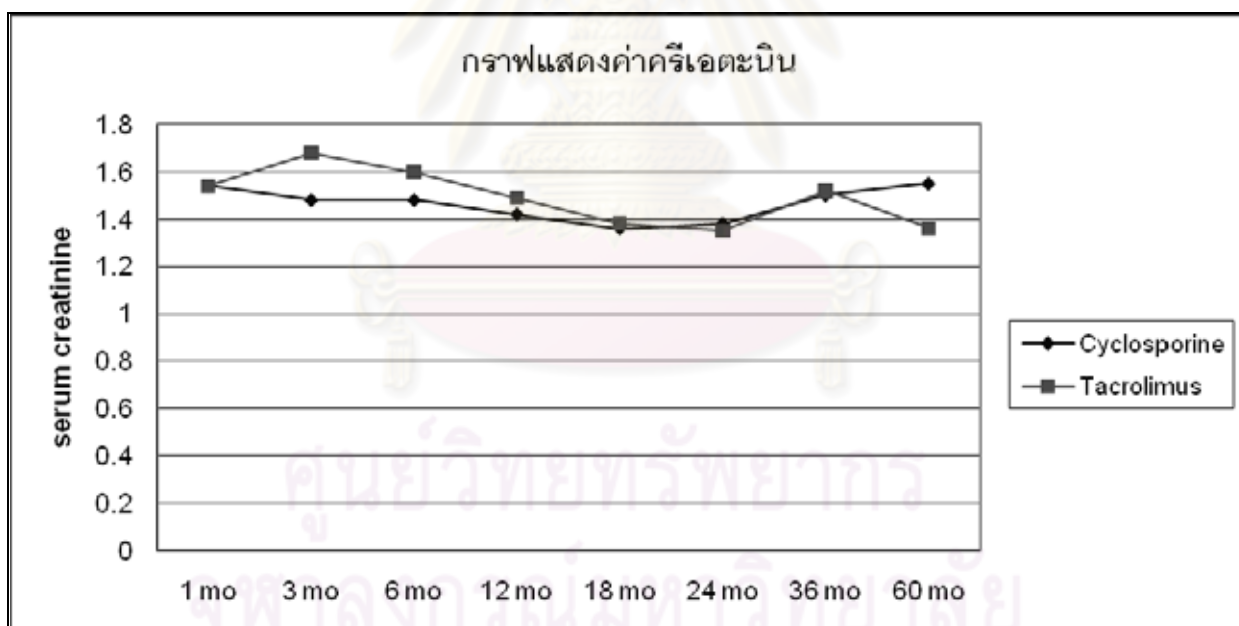
เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine(CsA) และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ดังแสดงตารางที่ 4.7 , กราฟที่ 4.4 , 4.5)

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection), อัตราการอยู่รอดไตใหม่ (graft survival), ค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine (CsA) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต

Outcome	Cyclosporine (n=162)	Tacrolimus (n = 15)	p-value
Acute rejection rate (% case)	10 (6.1)	2 (13.3)	0.6
Graft survival rate (% case)			
At 12 mo	100 (162)	100(15)	>0.9
At 18 mo	99.3(155)	100(15)	0.87
At 24 mo	100(148)	100(15)	>0.9
At 36mo	99.2(138)	100(15)	0.75
At 60 mo	94.5(109)	100(13)	0.85
eGFR by MDRD (ml/min/1.73m ²)			
At 1 mo	43.4 ± 14.6	39.8 ± 10.2	0.35
At 3 mo	45.6 ± 14.4	42.2 ± 9.1	0.38
At 6 mo	45.7 ± 14.9	39.8 ± 10.1	0.13
At 12 mo	47.1 ± 14.6	42.2 ± 9.4	0.21
At 18 mo	48.5 ± 13.5	47.2 ± 12.5	0.70
At 24 mo	48.1 ± 14.1	49.2 ± 16.3	0.78
At 36 mo	46.1 ± 16.7	43.0 ± 13.7	0.50
At 60 mo	45.9 ± 18.7	45.8 ± 11.8	0.96
Serum creatinine (mg/dl ± SD)			
At 1 mo	1.54 ± 0.47	1.54 ± 0.45	0.94
At 3 mo	1.48 ± 0.49	1.68 ± 0.43	0.12
At 6 mo	1.48 ± 0.50	1.60 ± 0.36	0.38
At 12 mo	1.42 ± 0.42	1.49 ± 0.27	0.54
At 18 mo	1.36 ± 0.38	1.38 ± 0.33	0.90
At 24 mo	1.38 ± 0.39	1.35 ± 0.35	0.81
At 36 mo	1.50 ± 0.70	1.52 ± 0.38	0.94
At 60 mo	1.55 ± 1.03	1.36 ± 0.29	0.50



กราฟที่ 4.4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine(CsA) และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต



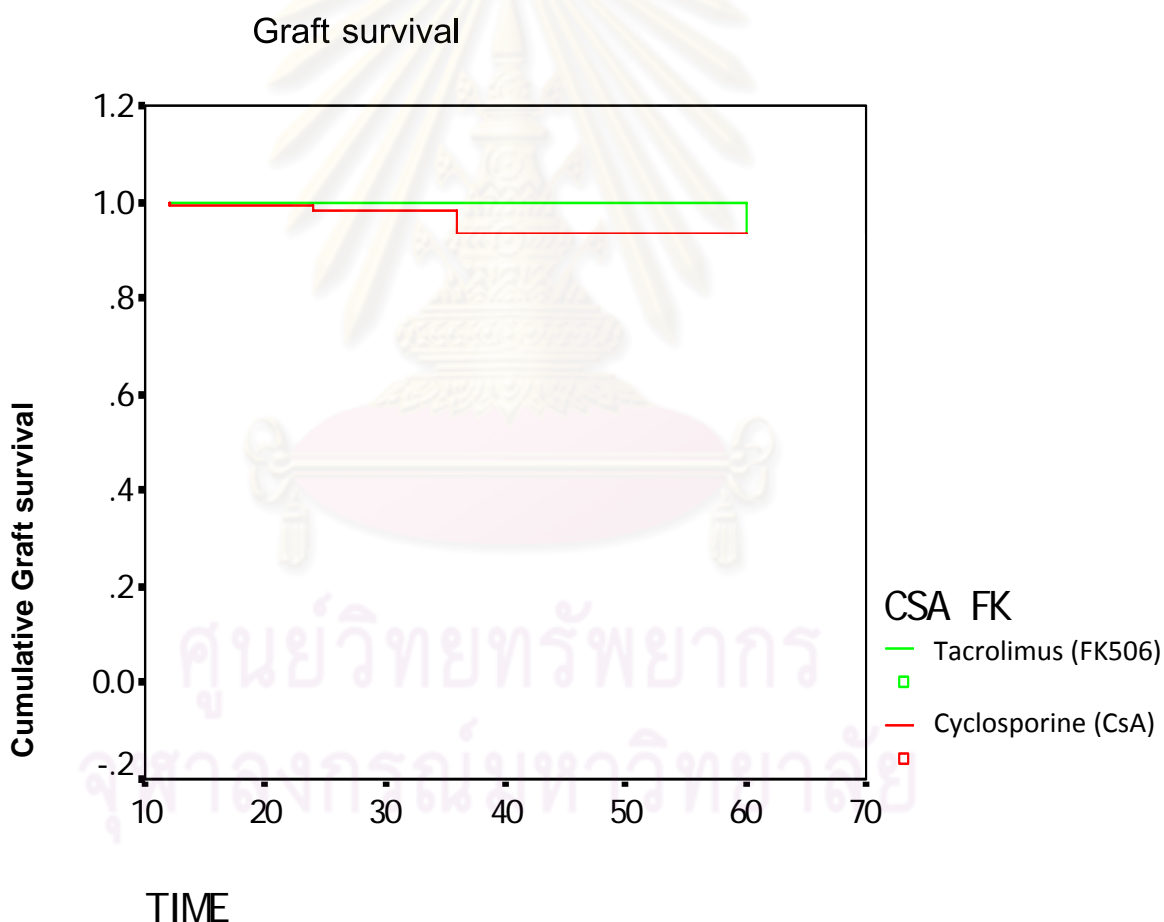
กราฟที่ 4.5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย serum creatinin ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine(CsA) และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต

Acute rejection rate

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection rate) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine(CsA) และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ(cyclosporine 6.1% vs tacrolimus 13.3% ; $p=0.6$)

Graft survival

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine (CsA) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve เปรียบเทียบ graft survival ที่ 1,3,5 ปี พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=1.0$) (ดังแสดงกราฟที่ 4.6)



กราฟที่ 4.6 เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ที่ 1,3,5 ปี โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine (CsA) กับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506)

ภาวะแทรกซ้อน

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV disease (interstitial pneumonia, bone marrow suppression และ graft failure) , เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อชนิดอื่นที่ไม่ใช่เชื้อ Cytomegalovirus (other infection), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง(Dyslipidemia), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มี ค่าความเข้มข้นเลือด > 50% หลังปลูกถ่ายไต post-transplant erythrocytosis (PTE) เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะโรคเบาหวานหลังปลูกถ่ายไต (post-transplant diabetes mellitus (PTDM)), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็ง (Malignancy), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม (Surgical complication) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine (CsA) กับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506) พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ(ตารางที่ 4.8)

Complication	cyclosporine (n=99)	tacrolimus (n=78)	p-value
CMV disease (% case)	7(4.3)	0	0.89
Other infection(% case)	32(19.8)	6(40)	0.13
Dyslipidemia (% case)	99(56.8)	11(73.3)	0.33
post-transplant erythrocytosis (PTE)(% case)	18(11.1)	3(20)	0.54
PTDM (% case)	16(9.9)	1(6.7)	0.65
Malignancy (% case)	1 (0.6%)	0	1.0
Surgical complication (% case)	9(6.5%)	0	0.74

ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine (CsA) กับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (FK506)

เปรียบเทียบยาในกลุ่ม Antiproliferative agent โดยเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine (AZA) กับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil (MMF) ข้อมูลพื้นฐานและผลการรักษาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

จากการศึกษา มีผู้ป่วยร่วมการศึกษารวมทั้งหมดจำนวน 166 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine (AZA) จำนวน 108 ราย และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil (MMF) จำนวน 58 ราย

ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine (AZA) และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil (MMF) (ดังแสดงใน ตาราง 4.9) โดยพบว่า มี เปอร์เซ็นต์ของผู้บริจาคไตเพศชาย (Recipient male (% case)), ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (body mass index (mean \pm SD: kg/m²)), ร่างกายสามารถยอมรับความแตกต่างของชนิดเนื้อเยื่อ (HLA-mismatche) , ค่าสัมพัทธ์ของระดับ Ab ใน serum ของผู้ป่วย (panel reactive antibody (PRA)), เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเบาหวาน (DM (% case)), เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุไตวายเรื้อรังแต่ละสาเหตุ (underlying disease (%case)) เปอร์เซ็นต์ของผู้บริจาคไตที่มีอายุมากกว่า 60 ปี หรือ 50 ปีรวมกับมี 2 ภาวะคือความดันโลหิตสูง, serum creatinine > 1.5 ,สาเหตุการตายจาก CVA (expanded criteria donor) , ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแช่แข็ง flush ล้างไต จนกระทั่งวางไตในตัวผู้ป่วย (cold ischemic time(mins)) , เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม induction , เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม calcinurin inhibitors (CSA/FK506 (%Case)) ร่วมในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน, ค่าเฉลี่ยระยะเวลาติดตามการรักษา(mean follow up (months)), เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ต้องทำ hemodialysis ภายใน 2 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต (delay graft function (DGF)) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine มีเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต (Cadaveric donor(% case)) น้อยกว่า mycophenolate mofetil อย่างมีนัยสำคัญ (55 เปอร์เซ็นต์ vs 74 เปอร์เซ็นต์ ; p=0.02)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophelate Mofetil (MMF)

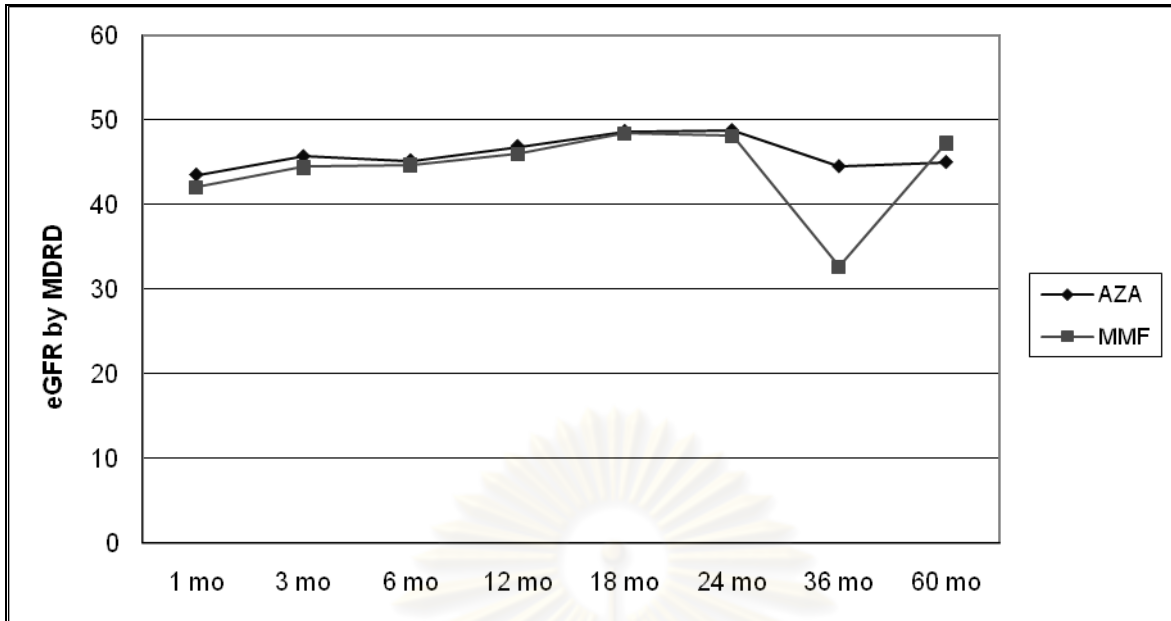
Characteristics	AZA (n=108)	MMF (n=58)	p-value
Gender; Male/Female (%Case)	59(55)	33(57)	1.0
Expanded criteria donor (%Case)	22.6	24	0.98
HLA-mismatche (no MM \pm SD)	2.62 \pm 1.43	2.7 \pm 1.38	0.50
Living / Cadaveric kidney transplant (% case)	45/55	26/74	0.02
Cold ischemia time (mins)	531 \pm 512	680 \pm 500	0.59
PRA(no MM \pm SD)	1.22 \pm 6	1.97 \pm 10	0.54
Induction (%Case)	46.3	40.3	0.46
CSA/FK506 (%Case)	94.4/5.6	84/16	0.07
Mean follow up (months)	28.7 \pm 15.9	35 \pm 13.6	0.12
DGF (%Case)	6(5.6)	8(13.8)	0.14
DM (%Case)	17(16.6)	9(15.5)	1.0
Underlying kidney disease (%Case)			
Unknown	68(64.21)	27(46.6)	0.72
DN	14(13.2)	9(15.5)	0.74
Other	24(22.6)	22(37.9)	0.83

eGFR by MDRD และ ค่า serum creatinine

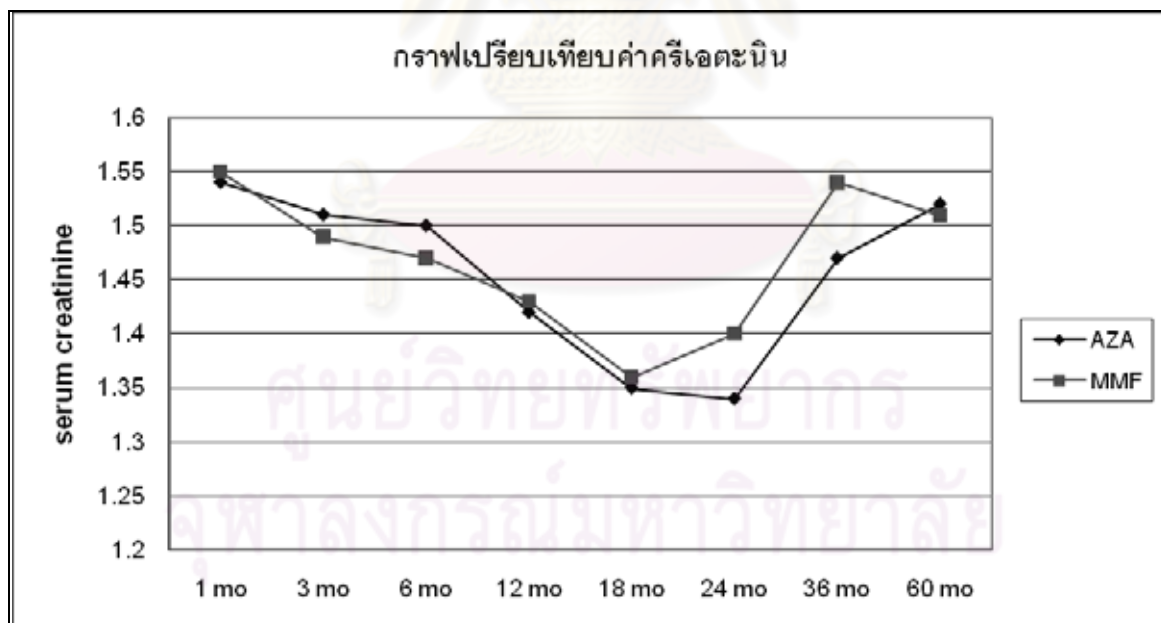
เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophelate Mofetil (MMF) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ(ดังแสดง ตารางที่ 4.10 , กราฟที่ 4.7 , 4.8)

ตารางที่ 4.10 เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection), อัตราการอยู่รอดไตใหม่ (graft survival), ค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต

Outcome	AZA (n=108)	MMF (n=58)	p-value
% Acute rejection	7.4(8)	6.8(4)	0.87
% Graft survival			
At 12 mo	100(108)	100(58)	>0.9
At 18 mo	99(105)	100 (57)	0.45
At 24 mo	100(100)	100(57)	>0.9
At 36 mo	98.8(99)	100(56)	0.45
At 60 mo	95.9(74)	94.1(51)	0.65
eGFR by MDRD (ml/min/1.73m ²)			
At 1 mo	43.5 ± 15.1	42.1 ± 11.9	0.53
At 3 mo	45.7 ± 15.0	44.4 ± 11.7	0.54
At 6 mo	45.2 ± 14.7	44.7 ± 13.8	0.78
At 12 mo	46.9 ± 13.8	46.0 ± 14.2	0.66
At 18 mo	48.7 ± 12.4	48.4 ± 14.4	0.88
At 24 mo	48.8 ± 12.6	48.1 ± 16.7	0.78
At 36 mo	44.5 ± 18.0	42.7 ± 25.3	0.67
At 60 mo	45.0 ± 16.4	47.3 ± 18.9	0.43
Serum creatinine (mg/dl ± SD)			
At 1 mo	1.54 ± 0.46	1.55 ± 0.47	0.93
At 3 mo	1.51 ± 0.55	1.49 ± 0.37	0.86
At 6 mo	1.50 ± 0.50	1.47 ± 0.44	0.74
At 12 mo	1.42 ± 0.40	1.43 ± 0.40	0.75
At 18 mo	1.35 ± 0.37	1.36 ± 0.37	0.85
At 24 mo	1.34 ± 0.33	1.40 ± 0.44	0.35
At 36 mo	1.47 ± 0.71	1.54 ± 0.59	0.48
At 60 mo	1.52 ± 0.73	1.51 ± 1.16	0.94



กราฟที่ 4.7 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต



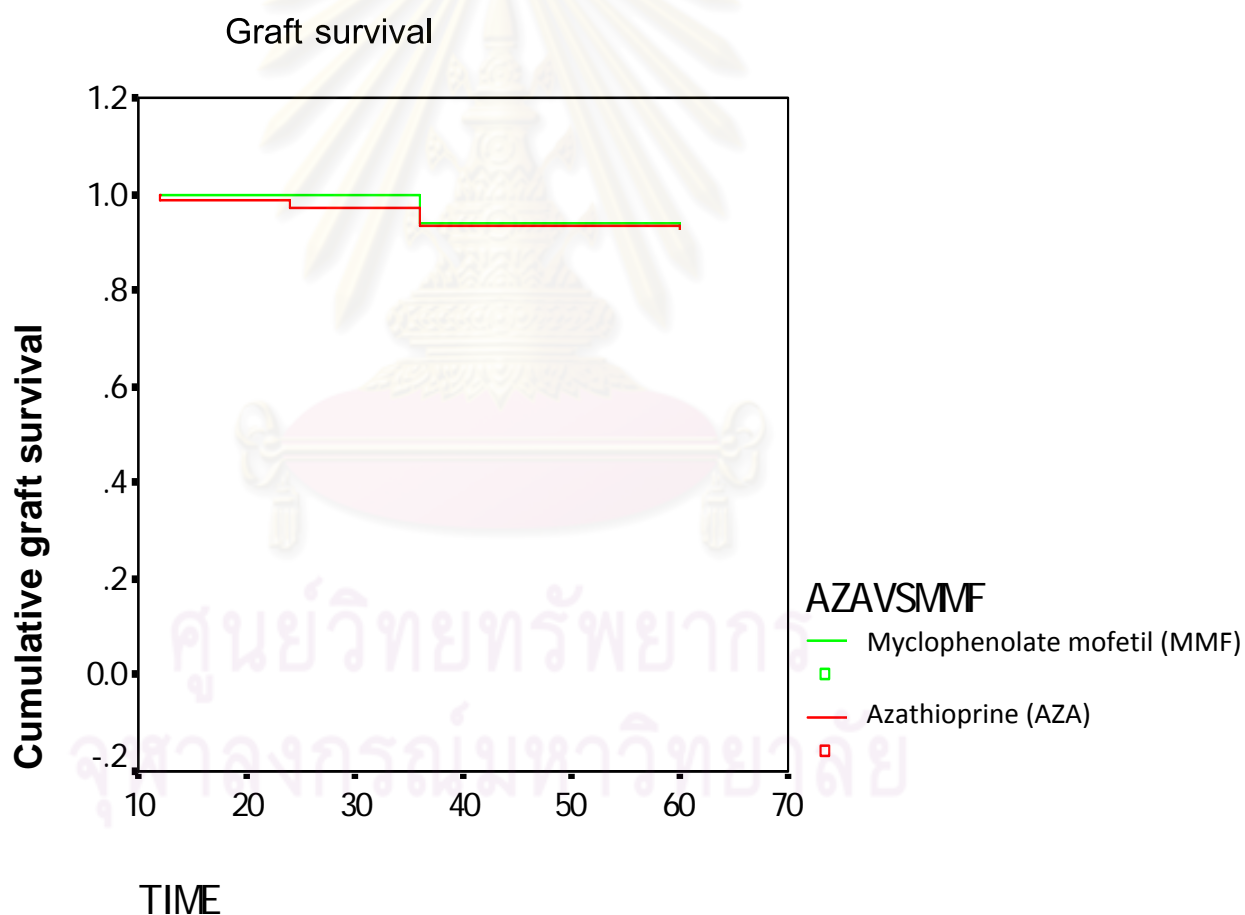
กราฟที่ 4.8 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย serum Creatinine ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF) ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต

Acute rejection rate

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection rate) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (8 เปอร์เซ็นต์ vs 4 เปอร์เซ็นต์ ; $p=0.87$)

Graft survival

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF) โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve เปรียบเทียบ graft survival ที่ 1,3,5 ปี พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=1.0$) (ดังแสดงกราฟที่ 4.9)



กราฟที่ 4.9 เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ที่ 1,3,5 ปี โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF)

ภาวะแทรกซ้อน

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV disease (interstitial pneumonia, bone marrow suppression และ graft failure)) , เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อชนิดอื่นที่ไม่ใช่เชื้อ Cytomegalovirus (other infection), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง(Dyslipidemia), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มี ค่าความเข้มข้นเลือด > 50% หลังปลูกถ่ายไต post-transplant erythrocytosis (PTE) เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะโรคเบาหวานหลังปลูกถ่ายไต (post-transplant diabetes mellitus (PTDM)), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็ง (Malignancy), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม (Surgical complication) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF) พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ(ตารางที่ 4.11)

Complication	AZA (n=108)	MMF (n=58)	p-value
CMV disease (% case)	5(4.7)	2(3.4)	1.0
Other infection(% case)	24(22.6)	12(20.7)	0.92
Dyslipidemia (% case)	61(57.5)	39(67.2)	0.23
post-transplant erythrocytosis (PTE) (% case)	15(14.2)	5(8.6)	0.43
PTDM (% case)	10(9.4)	6(10.3)	0.85
Malignancy (% case)	1(0.9%)	0	1.0
Surgical complication (% case)	7(6.6%)	2(3.4%)	0.62

ตารางที่ 4.11 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อน ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา Azathioprine (AZA) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา Mycophenolate mofetil (MMF)

เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในแต่ละสูตรยา cyclosporine + azathiopine , cyclosporine + mycophenolate mofetil , tacrolimus + azathiopine หรือ mycophenolate mofetil , minimize cyclosporine + sirolimus

ข้อมูลพื้นฐานและผลการรักษาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

จากการศึกษา มีผู้ป่วยร่วมการศึกษารวมทั้งหมดจำนวน 177 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine + AZA จำนวน 100 ราย , กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine + MMF จำนวน 49 ราย, กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus + AZA หรือ MMF จำนวน 15 ราย และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา minimize cyclosporine + sirolimus จำนวน 13 ราย

ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 4 กลุ่ม (ดังแสดงใน ตาราง 4.12) โดยพบว่ามี เพอร์เซ็นต์ของผู้บริจาคไตเพศชาย (Recipient male (% case)), ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (body mass index (mean \pm SD: kg/m²)), ร่างกายสามารถยอมรับความแตกต่างของชนิดเนื้อเยื่อ (HLA-mismatche) , ค่าสัมพัทธ์ของระดับ Ab ใน serum ของผู้ป่วย (panel reactive antibody (PRA)), เพอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเบาหวาน (DM (% case)), เพอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุไตวายเรื้อรังแต่ละสาเหตุ (underlying disease (%case)) เพอร์เซ็นต์ผู้บริจาคไตที่มีอายุมากกว่า 60 ปี หรือ 50 ปีรวมกับมี 2 ภาวะคือความดันโลหิตสูง, serum creatinine > 1.5 , สาเหตุการตายจาก CVA (expanded criteria donor) , ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแช่แข็ง flush ล้างไต จนกระทั่งวางไตในตัวผู้ป่วย (cold ischemic time) , เพอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน calcinurin inhibitors (CSA/FK506 (%Case)) ร่วมในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน, เพอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ต้องทำ hemodialysis ภายใน 2 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต (delay graft function (DGF)) ของผู้ป่วยทั้งสี่กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

แต่อย่างไรก็ตามพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา minimize cyclosporine + sirolimus มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาติดตามการรักษา (mean follow up (months)) น้อยกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.01) , และมี เพอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน induction มากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.01)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.12 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐาน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร cyclosporine + azathiopine , cyclosporine + mycophenolate mofetil , tacrolimus + azathiopine หรือ mycophenolate mofetil และ minimize cyclosporine + sirolimus

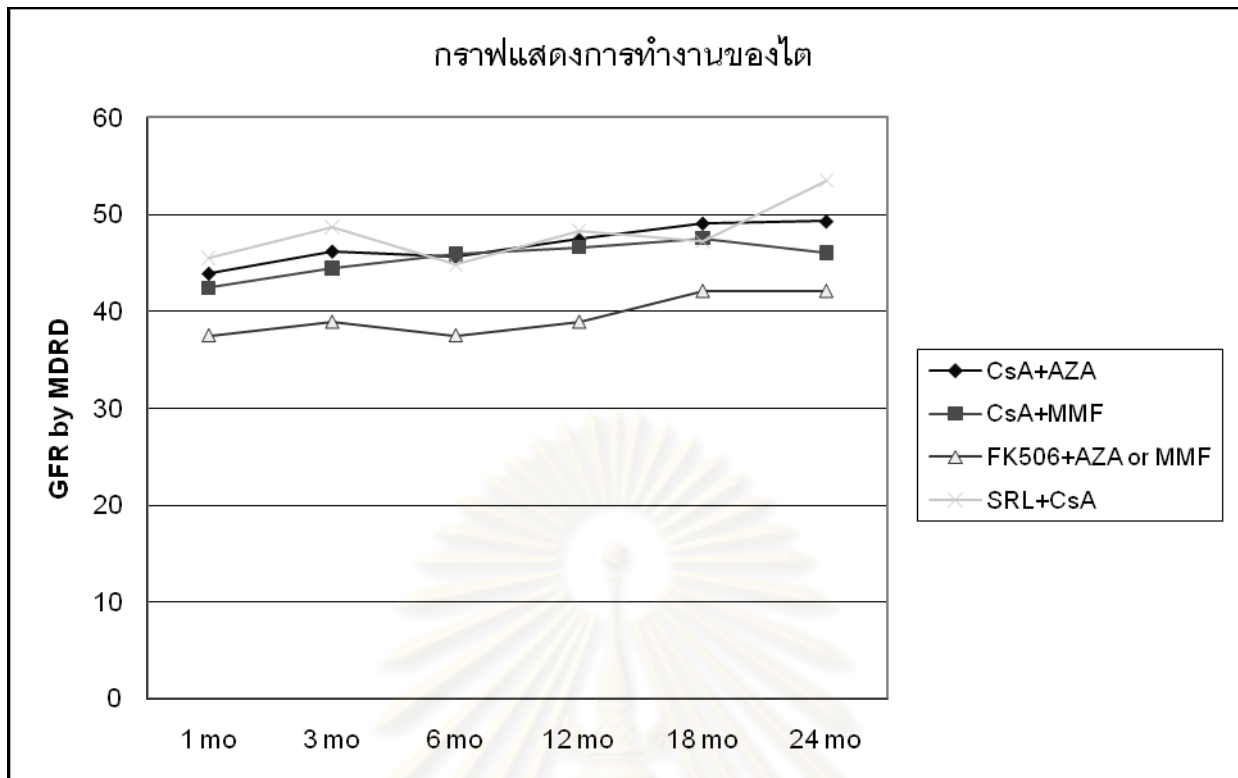
Characteristic	Cyclosporine + AZA (n = 100)	Cyclosporine + MMF (n = 49)	Tacrolimus + AZA or MMF (n = 15)	Cyclosporine + Sirolimus (n=13)	p-value
Gender; Male (%Case)	55(55)	30(61.2)	7(46.7)	10(76.9)	0.34
Body mass index (mean \pm SD: kg/m ²)	21.4 \pm 3.8	22.2 \pm 3.9	19.9 \pm 1.8	22.6 \pm 3.5	0.49
HLA-mismatche (no MM \pm SD)	2.68 \pm 1.44	2.79 \pm 1.33	1.8 \pm 1.5	2.1 \pm 1.6	0.34
Living /Cadaveric kidney transplant (% case)	44/56	24.5/75.5	50 / 50	46/54	0.13
Cold ischemia time (mins)	536 \pm 510	536 \pm 510	575 \pm 628	598 \pm 559	0.65
PRA (no MM \pm SD)	1.32 \pm 6	2.7 \pm 12	0	0	0.54
Induction (%Case)	58	36.7	50	100	0.01
Mean follow up (months)	28.8 \pm 16.3	35.8 \pm 14.1	27.3 \pm 6.7	12.6 \pm 9.8	0.01
Expanded criteria donor (%Case)	23	22.4	16.7	30.8	0.91

eGFR by MDRD และ ค่า serum

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร cyclosporine + azathiopine , cyclosporine + mycophenolate mofetil , tacrolimus + azathiopine หรือ mycophenolate mofetil และ minimize cyclosporine + sirolimus ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต พบว่าไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ(ดังแสดงตารางที่ 4.13 , กราฟที่ 4.10 , 4.11)

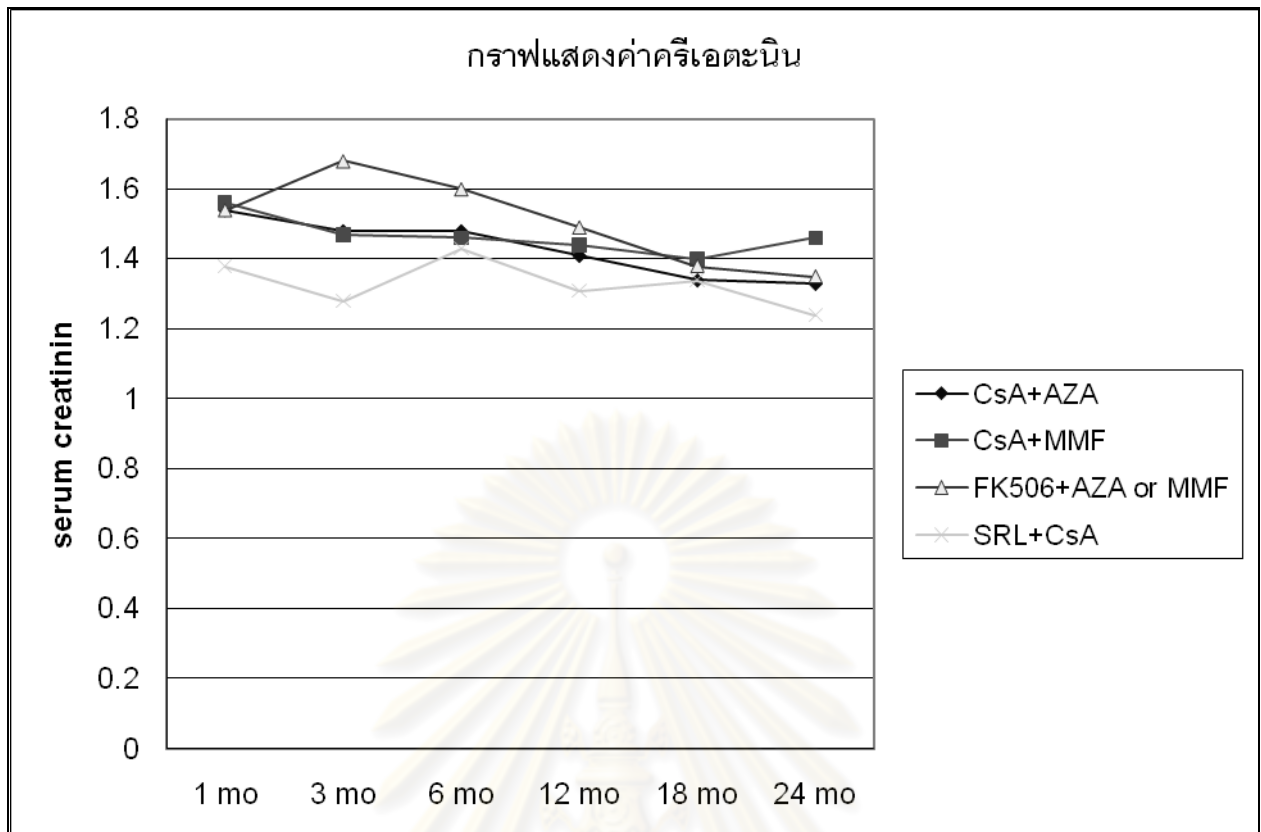
ตารางที่ 4.13 เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection), ค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร คือ cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus ใน 1,3,6,12,18,36 และ 60 เดือน หลังปลูกถ่ายไต

Outcome	Cyclosporine + AZA (n=100)	Cyclosporine + MMF (n = 49)	Tacrolimus + AZA or MMF (n=15)	Cyclosporine + Sirolimus (n=13)	p-value
Acute rejection rate (%case)	6(6)	8.1(4)	33.3(2)	0	0.53
eGFR by MDRD (ml/min/1.73m ²)					
At 1 mo	43.9 ± 15.3	42.4 ± 13.1	37.5 ± 12.9	45.5 ± 12	0.65
At 3 mo	46.2 ± 15.4	44.4 ± 12.4	38.9 ± 5.4	48.7 ± 11	0.56
At 6 mo	45.6 ± 14.8	45.9 ± 15.3	37.5 ± 12.9	44.8 ± 12	0.52
At 12 mo	47.4 ± 14.2	46.6 ± 15.5	38.9 ± 5.4	48.3 ± 13	0.66
At 18 mo	49.1 ± 12.6	47.5 ± 15.3	42.1 ± 10.4	47.2 ± 10.5	0.60
At 24 mo	49.3 ± 13.0	46.0 ± 16.0	42.1 ± 9.6	53.5 ± 15.9	0.88
Serum creatinine (mg/dl ± SD)					
At 1 mo	1.54 ± 0.47	1.56 ± 0.47	1.54± 0.41	1.38 ± 0.35	0.65
At 3 mo	1.48 ± 0.55	1.47 ± 0.35	1.68 ± 0.4	1.28 ± 0.29	0.18
At 6 mo	1.48 ± 0.50	1.46 ± 0.49	1.60 ± 0.36	1.43 ± 0.44	0.79
At 12 mo	1.41 ± 0.41	1.44 ± 0.44	1.49 ± 0.27	1.31 ± 0.36	0.66
At 18 mo	1.34 ± 0.37	1.40 ± 0.40	1.38 ± 0.33	1.34 ± 0.28	0.84
At 24 mo	1.33 ± 0.34	1.46 ± 0.46	1.35 ± 0.35	1.24 ± 0.39	0.22



กราฟที่ 4.10 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus ใน 1,3,6,12,18, และ 24 เดือน

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



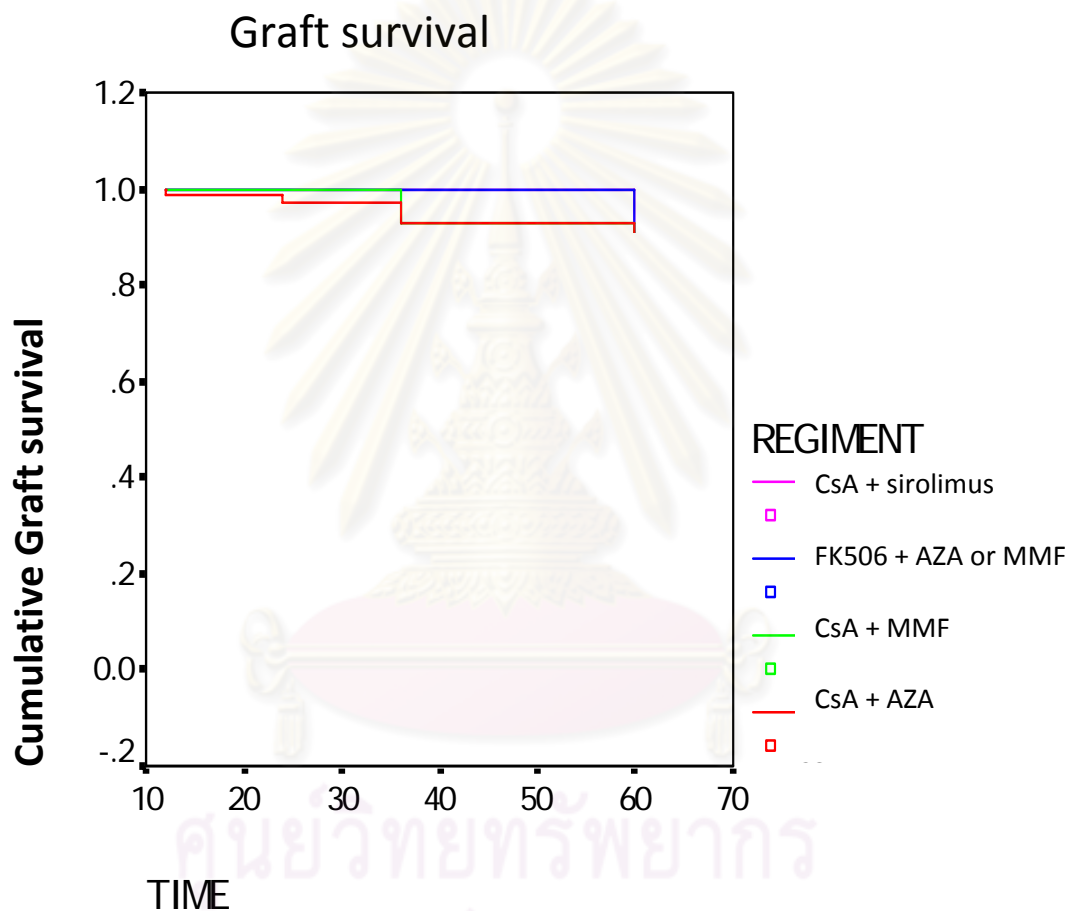
กราฟที่ 4.11 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย serum Creatinine ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus ใน 1,3,6,12,18, และ 24 เดือน

Acute rejection rate

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไตเฉียบพลัน (acute rejection rate) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ทั้ง 4 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (cyclosporine + AZA 6 เปอร์เซ็นต์ vs cyclosporine + MMF 4 เปอร์เซ็นต์ vs tacrolimus + AZA หรือ MMF 2 เปอร์เซ็นต์ vs minimize cyclosporine + sirolimus 0 เปอร์เซ็นต์; $p=0.53$)

Graft survival

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF , minimize cyclosporine + sirolimus โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve เปรียบเทียบ graft survival ที่ 1,3,5 ปี พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=1.0$) (ดังแสดงกราฟที่ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ดังแสดงกราฟที่ 4.12)



กราฟที่ 4.12 เปรียบเทียบ อัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) ที่ 1,3,5 ปี โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus

ภาวะแทรกซ้อน

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV disease (interstitial pneumonia, bone marrow suppression และ graft failure)) , เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อชนิดอื่นที่ไม่ใช่เชื้อ Cytomegalovirus (other infection), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง(Dyslipidemia), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มี ค่าความเข้มข้นเลือด > 50% หลังปลูกถ่ายไต post-transplant erythrocytosis (PTE) เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะโรคเบาหวานหลังปลูกถ่ายไต (post-transplant diabetes mellitus (PTDM)), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็ง (Malignancy), เปรอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม (Surgical complication) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus (ดังตารางที่ 4.14)

Outcome	cyclosporine + AZA (n=100)	cyclosporine + MMF (n=49)	tacrolimus + AZA or MMF (n=15)	minimize cyclosporine + sirolimus (n=13)	p-value
CMV disease (% case)	5(5)	2(4.1)	0	0	0.69
Other infection(% case)	21(21)	9(18.4)	6(40)	2(15.4)	0.32
Dyslipidemia (% case)	57(57.5)	32(65.2)	11(73.3)	3(23.1)	0.02
post-transplant erythrocytosis (PTE) (% case)	13(13)	4(8.2)	3(20)	1(7.7)	0.58
PTDM (% case)	10(10)	5(10.2)	1(6.7)	1(7.7)	0.85
Malignancy (% case)	1	0	0	0	0.85
Surgical complication (% case)	7(7%)	2(4.1%)	0	0	0.51

ตารางที่ 4.14 เปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF และ minimize cyclosporine + sirolimus

The Cox regression model of graft survival at 5th yr

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อ อัตราการรอดของไต (graft survival rate) โดยใช้ The Cox regression model (ดังแสดงตารางที่ 4.15) พบว่า ปัจจัย ผู้บริจาคไตเพศชาย(Recipient male (% case)), ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย (body mass index (mean \pm SD: kg/m²)), เปรอร์เซ็นต์ผู้บริจาค

ไตที่มีอายุมากกว่า 60 ปี หรือ 50 ปีร่วมกับมี 2 ภาวะคือความดันโลหิตสูง,serum creatinine > 1.5 , สาเหตุการตายจาก CVA (expanded criteria donor) ,HLA-mismatche , ค่าสัมพัทธ์ของระดับ Ab ใน serum ของผู้ป่วย (panel reactive antibody (PRA), ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเบาหวาน (DM (% case)), โรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุไตวายเรื้อรังแต่ละสาเหตุ (underlying disease (%case)), ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มแช่แข็ง flush ล้างไต จนกระทั่งวางไตในตัวผู้ป่วย (cold ischemic time) , ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม calcinurin inhibitors (CSA/FK506 (%Case)) ร่วมในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน, ผู้ป่วยที่ต้องทำ hemodialysis หลังปลูกถ่ายไต 2 อาทิตย์ (DGF), ระยะเวลาติดตามการรักษา(mean follow up (months)) , ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม induction , ได้รับบริจาคไตจากผู้บริจาคไตเสียชีวิต Cadaveric kidney transplant, , ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Antiproliferative agent (Azathiopine) ไม่มีผลต่อ graft survival ที่ 5 ปี

The Cox regression model of graft survival at 5th yr

Characteristics	Graft Survival	
	HR (95% CI)	P
Male (%Case)	1.01 (0.70 to 1.46)	0.92
Body mass index (mean \pm SD: kg/m ²)	0.99 (0.95 to 1.05)	0.97
Expanded criteria donor (%Case)	0.98 (0.59 to 1.64)	0.95
HLA-mismatche (no MM \pm SD)	1.00 (0.88 to 1.13)	0.95
Living/Cadaveric kidney transplant (% case)	1.03 (0.70 to 1.50)	0.89
Cold ischemia time (mins)	1.00 (0.99 to 1.01)	0.91
PRA	1.00 (0.98 to 1.02)	0.99
DGF (%Case)	0.99 (0.48 to 2.02)	0.97
Mean follow up (months)	0.99 (0.98 to 1.02)	0.93
DM (%Case)	1.06 (0.63 to 1.77)	0.82
Underlying kidney disease (%Case)	0.99 (0.80 to 1.22)	0.94
Induction	1.02 (0.70 to 1.47)	0.90
Cyclosporine	0.99 (0.55 to 1.75)	0.97
Azathiopine	1.00 (0.69 to 1.44)	1.0

ตารางที่ 4.15แสดง the Cox regression model of graft survival at 5th yr จะพบว่าปัจจัย เพศ, Body mass index, Expanded criteria donor, HLA-mismatche, Live kidney transplant/ Cadaveric, Cold

ischemia time, PRA, DGF, Mean follow up, DM, Underlying kidney disease, และสูตรยากดภูมิคุ้มกัน Induction regimens, Calcineurin inhibitor (Cyclosporine) , Antiproliferative agent (Azathiopine) ไม่มีผลต่อ graft survival ที่ 5 ปี



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

induction immunosuppressive regimen จากการศึกษาพบว่า

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ induction มี expanded criteria donor มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction อย่างมีนัยสำคัญ
- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ induction มี Cold ischemia time มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction อย่างมีนัยสำคัญ
- กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction มี ค่าเฉลี่ยระยะเวลาติดตามการรักษา(mean follow up (months)) ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา induction อย่างมีนัยสำคัญ
- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction มีค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และ ค่าเฉลี่ย serum creatinin ในช่วงเวลาที่ได้ติดตามการรักษาระยะยาวไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction
- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction มีอัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) และ อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย (patient survival rate) ใน ช่วงเวลาที่ได้ติดตามการรักษาระยะยาวไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา induction มีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute rejection rate) , ภาวะแทรกซ้อน ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction

Maintenance immunosuppressive regimen จากการศึกษาพบว่า

เปรียบเทียบยาในกลุ่ม Calcineurin inhibitors

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine มีเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil (MMF) ร่วมในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine มีค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และค่าเฉลี่ย serum creatinin ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine มีอัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) และ อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย (patient survival rate) ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine มีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute rejection rate) , ภาวะแทรกซ้อน ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus

เปรียบเทียบยากกลุ่ม antiproliferative agent

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine มีเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต (Cadaveric donor(% case)) น้อยกว่า mycophenolate mofetil อย่างมีนัยสำคัญ
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine มีค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และค่าเฉลี่ย serum creatinin ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine มีอัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) และ อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย (patient survival rate) ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine มีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute rejection rate) , ภาวะแทรกซ้อน ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil

เปรียบเทียบยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร

- กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา minimize cyclosporine + sirolimus มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาติดตามการรักษา(mean follow up (months))น้อยกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ และมี เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม induction มากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร คือ cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF , minimize cyclosporine + sirolimus มีค่าเฉลี่ย eGFR by MDRD และค่าเฉลี่ย serum creatinin ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร คือ cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF , minimize cyclosporine + sirolimus มีอัตราการอยู่รอดของไต (Graft survival rate) และ อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย (patient survival rate) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
- เมื่อติดตามการรักษาระยะยาวพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ละสูตร คือ cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF , minimize cyclosporine + sirolimus มีอัตราการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute rejection rate) , ภาวะแทรกซ้อน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษา^๕ the Cox regression model ไม่พบความสัมพันธ์ของเพศ, ดัชนีมวลกาย, การได้รับบริจาคไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (Cadaveric donor) , expanded criteria donor, HLA-mismatch, PRA, cold ischemic time, DGF, DM, underlying glomerular disease ต่อผลของ Graft survival

5.2 อภิปรายผล

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใดๆที่ทำให้เกิดภาวะ tolerance โดยไม่ต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกัน แม้ว่าได้มีการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตมากกว่า 30 ปีและมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างกว้างขวาง ตลอดจนมีการพัฒนายาตัวใหม่ขึ้นมาให้แก่ผู้ป่วย (28) แต่ปัจจุบันยังไม่มียากดภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีคุณสมบัติอุดมคติ ยาแต่ละตัวมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน โดยการเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว (Maintenance immunosuppressive regimens) จะพิจารณาหลายปัจจัยมาประกอบ คือ ประสิทธิภาพ (effectiveness), ผลข้างเคียงของยา (adverse-effect), ราคา (cost), ความแรงในการออกฤทธิ์ของยา (potency), และผลต่อการทำงานของ allograft⁶⁵ โดยในการเลือกใช้ยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพ (effectiveness) ของ cyclosporine กับ tacrolimus ซึ่งมีการศึกษาที่นำข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตใน The UNOS Renal Transplant Registry และติดตามการรักษา 3 ปี จำนวน 21,267 คน แบ่งเป็น กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine ร่วมกับ mycophenolate mofetil จำนวน 13,229 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil จำนวน 8,038 คน พบว่าหลังปลูกถ่ายไต 3 ปี กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine ร่วมกับ mycophenolate mofetil มี Graft survival ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil อย่างมีนัยสำคัญ (91.1% vs 88.1%)⁶⁸

พบภาวะ acute rejection ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus น้อยกว่า cyclosporine⁶⁶⁻⁶⁷ แต่อย่างไรก็ตามมี การศึกษาที่พบว่า หลังติดตามการรักษาผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายเปลี่ยนไตนาน 2 ปีพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันสูตร cyclosporine-based regimens มีอัตราการเกิด graft loss ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันสูตร tacrolimus-based regimens และพบว่า การทำงานของ allograft ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันสูตร tacrolimus-based ดีกว่า⁶⁶ ซึ่งจะเห็นว่าในทาง clinical trial มีผลการศึกษารื่อง effectiveness ของยาที่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนจาก cyclosporine-based เป็น tacrolimus-based เนื่องจากข้อมูลปัจจุบันพบว่ายา tacrolimus เป็นยาที่มี potency สูงกว่า ,สามารถลดอัตราการเกิด acute rejection ได้ดีกว่าและมีระดับค่า serum creatinine ที่น้อยกว่ายา cyclosporine แต่ผลของ Graft survival ไม่แตกต่างกันและจาก azathioprine เป็น mycophenolate mofetil (MMF) regimens⁶⁹

การศึกษานี้ได้นำข้อมูลของผู้ป่วยปลูกถ่ายเปลี่ยนไตที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและติดตามระยะยาว 5 ปี เปรียบเทียบยาแต่สูตรเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระยะยาวของยาโดยการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่า พบว่า ใน induction immunosuppressive regimen ผู้ป่วยที่ได้รับยา induction มีผลการการทำงานของไต คือ eGFR by MDRD และ serum Cr รวมทั้ง Graft survival ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction แต่การแปลผลต้องทำอย่างระมัดระวังเพราะจากข้อมูลพื้นฐานพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา induction

เป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่มีโอกาสมีผลการทำงานของไต และ Graft survival แย่กว่ากล่าวคือ มีเปอร์เซ็นต์จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจาก expanded criteria donor มากกว่าและ cold ischemic time ที่นานกว่า นั้นแสดงว่าเมื่อนำยา induction ให้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่มีโอกาสที่จะเกิดผลการทำงานของไตใหม่ที่ไม่ดีหลังปลูกถ่ายไต และ Graft survival ที่ไม่ดี สามารถทำให้ผลการทำงานของไต คือ eGFR by MDRD และ serum Cr รวมทั้ง Graft survival ในระยะยาว ได้ดีเทียบเท่ากับกลุ่มที่ไม่มีความเสี่ยง นอกจากนี้เนื่องจากข้อมูลของการศึกษานี้ นำผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด Graft failure ทั้งกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ นำข้อมูลมาวิเคราะห์ร่วมกันจึงอาจเป็นเหตุผลที่ทำให้ผลของการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา induction มีผลการทำงานของไต คือ eGFR by MDRD และ serum Cr รวมทั้ง Graft survival ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา induction

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ calcineurin inhibitors พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของผลการทำงานของไตคือ eGFR by MDRD และ serum Cr รวมทั้ง Graft survival ในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะเห็นว่าข้อมูลดังกล่าวเหมือนที่เคยมีการศึกษาแบบ randomized, open study ที่ทำในประเทศแถบยุโรป ทั้งหมด 50 centers ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้เข้าร่วมการศึกษานี้จำนวน 557 ราย พบว่า หลังติดตามการรักษาผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายเปลี่ยนไตนาน 2 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันสูตร cyclosporine-based regimens มีอัตราการเกิด graft loss ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันสูตร tacrolimus-based regimens⁶⁶ ซึ่งอาจจะมีผลที่เกิดจาก nonimmunologic effects ของ calcineurin inhibitors ที่อาจจะส่งผลในการเพิ่ม graft survival ให้ได้ดีเทียบเท่า tacrolimus⁶⁸ แต่ผลของการศึกษาจะต้องแปลผลอย่างระมัดระวังเนื่องจากข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ได้นำข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันโดยไม่ได้มีการเปลี่ยนสูตรยามาทำการวิเคราะห์ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกคงที่และไม่ได้มีปัญหาจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน รวมถึงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus มีจำนวนน้อยมากเมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine ดังนั้นอาจทำให้ผลของการศึกษานี้จึงพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ calcineurin inhibitors ไม่มีความแตกต่างกันของผลการทำงานของไตคือ eGFR by MDRD และ serum Cr รวมทั้ง Graft survival ในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลับ antiproliferative agents พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของผลการทำงานของไตคือ eGFR by MDRD และ serum Cr รวมทั้ง Graft survival ในผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil และการเกิดภาวะ acute rejection ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม ซึ่งขัดแย้งกับข้อมูลในปัจจุบัน มีการศึกษาของ the United States Renal Data System (USRDR) ในผู้ป่วย 47,693 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil จะลดความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ acute rejection ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine⁷⁰ . และมีการศึกษาของ United States Renal Data System

(USDRD)พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายเปลี่ยนไตที่ 3 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil มี graft survival ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ azathiopine⁷¹ แต่การศึกษานี้จากข้อมูลพื้นฐานจะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา azathiopine เป็น Live kidney transplant มากกว่า mycophenolate mofetil ซึ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงน้อยที่จะเกิดผลการทำงานของไต, graft survival ที่ไม่ดี รวมทั้งภาวะ acute rejection ซึ่งอาจจะทำให้ผลที่ได้ไม่แตกต่างกัน และจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่น้อยอาจทำให้ไม่เห็นผลความแตกต่างกัน

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันสูตร คือ cyclosporine + AZA , cyclosporine + MMF , tacrolimus + AZA หรือ MMF , minimize cyclosporine + sirolimus พบว่าผลการทำงานของไตคือ eGFR by MDRD และ serum Cr รวมทั้ง Graft survival ไม่มีความแตกต่างกันหลังปลูกถ่ายไต 2 ปี แต่ต้องแปลผลอย่างระมัดระวังเพราะจะเห็นได้ว่าจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มน้อยอาจทำให้ผลการศึกษาไม่มีความแตกต่างกัน

โดยสรุปปัจจุบันข้อมูลของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายไตในปัจจุบันยังไม่มีสูตรยาอุดมคติ ดังนั้นการเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันจำเป็นจะต้องพิจารณาหลายปัจจัยมาประกอบในการเลือกใช้สูตรยา คือ ประสิทธิภาพ (effectiveness), ผลข้างเคียงของยา (adverse-effect), ราคา (cost), ความแรงในการออกฤทธิ์ของยา (potency), และผลต่อการทำงานของ allograft

5.3 ข้อเสนอแนะ

การนำไปใช้ในเชิงปฏิบัติ (Implication for practice)

การเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายเปลี่ยนไตจากข้อมูลทาง clinical trial ที่แสดงถึง effectiveness ของยาแต่ละสูตรที่ ณ ปัจจุบันมีข้อมูลที่ขัดแย้งและมีความแตกต่างในผลของการใช้ยาแล้ว ผลการศึกษานี้เบื้องต้นแสดงให้เห็นว่าเมื่อเราเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันตามความเหมาะสมโดยคำนึงถึงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผู้บริจาคไต, ผลข้างเคียงของยาในสถานการณ์จริงกลับพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิด และแต่ละสูตรยาหรือกล่าวได้ว่าศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า efficacy ของยากดภูมิคุ้มกันในแต่ละสูตรยาไม่มีความแตกต่างกัน แต่การศึกษานี้เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อย การศึกษาเป็นแบบ retrospective study และผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีอาการทางคลินิกที่ ดังนั้นการแปลผลของการศึกษานี้ต้องแปลผลอย่างระมัดระวัง

การนำไปใช้ในเชิงงานวิจัยในอนาคต (Implication for further research)

ข้อจำกัดในการศึกษานี้คือ

- 1) จำนวนผู้ป่วยที่ได้ข้อมูลมาวิเคราะห์ในแต่ละสูตรยา
- 2) การศึกษาเป็นแบบ retrospective study ซึ่งจะมี confounding factor ที่มาเกี่ยวข้อง, การมี selection bias ในการเลือกข้อมูลที่จะนำมาศึกษา,
- 3) เป็นข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกคงที่
- 4) ไม่ได้แยกข้อมูลของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการทำงานของไตแย่งลงและมีความเสี่ยงที่จะมีอัตราการรอดของไตไม่ดีออกจากกลุ่มที่ไม่มีความเสี่ยงก่อนนำมาวิเคราะห์

จะเห็นได้ว่าการแปลผลการศึกษานี้ควรระมัดระวัง ดังนั้นการวิจัยครั้งต่อไปควรเป็นการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมจำนวนมากเพียงพอ, study design ที่เหมาะสม, นำข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกไม่คงที่จนต้องเปลี่ยนสูตรยามาวิเคราะห์ร่วม, ควรแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการทำงานของไตและอัตราการรอดของไตแล้วค่อยนำมาวิเคราะห์ เพื่อแสดงผลของการศึกษาที่ชัดเจนมากขึ้น

รายการอ้างอิง

- [1] Lombardi G, Sidhu S, Daly M, Batchelor JR, Makgoba W, Lechler RI. Are primary alloresponses truly primary? *Int Immunol* 2(1990):9-13.
- [2] Adams AB, Williams MA, Jones TR, et al. Heterologous immunity provides a potent barrier to transplantation tolerance. *J Clin Invest* 111(2003):1887-95.
- [3] Von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration: two sides of the same coin. *N Engl J Med* 343(2000):1020-34.
- [4] Lakkis FG, Arakelov A, Konieczny BT, Inoue Y. Immunologic 'ignorance' of vascularized organ transplants in the absence of secondary lymphoid tissue. *Nat Med* 6(2000):686-8.
- [5] Zhou P, Hwang KW, Palucki D, et al. Secondary lymphoid organs are important but not absolutely required for allograft responses. *Am J Transplant* 3(2003):259-66.
- [6] Biedermann BC, Pober JS. Human endothelial cells induce and regulate cytolytic T cell differentiation. *J Immunol* 161(1998):4679-87.
- [7] Wang D, Matsumoto R, You Y, et al. CD3/CD28 costimulation-induced NF-kappaB activation is mediated by recruitment of protein kinase C-theta, Bcl10, and I kappa B kinase beta to the immunological synapse through CARMA1. *Mol Cell Biol* 24(2004):164-71.
- [8] MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, et al. Extrafollicular antibody responses. *Immunol Rev* 194(2003):8-18.
- [9] Sarwal M, Chua M-S, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med* 349(2003):125-38.
- [10] Bogman MJ, Dooper IM, van de Winkel JG, et al. Diagnosis of renal allograft rejection by macrophage immunostaining with a CD14 monoclonal antibody, WT14. *Lancet* 2(1989):235-8.
- [11] Halloran PF, Urmson J, Ramassar V, et al. Lesions of T-cell-mediated kidney allograft rejection in mice do not require perforin or granzymes A and B. *Am J Transplant* 4(2004):705-12.
- [12] Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria — an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 3(2003):708-14.

- [13] Halloran PF, Wadgyamar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation* 49(1990):85-91.
- [14] Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 3(2003):665-73.
- [15] Feucht HE. Complement C4d in graft capillaries — the missing link in the recognition of humoral alloreactivity. *Am J Transplant* 3(2003):646-52.
- [16] Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 117(1963):385-95.
- [17] Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 22(2004):531-62.
- [18] Li Y, Li XC, Zheng XX, Wells AD, Turka LA, Strom TB. Blocking both signal 1 and signal 2 of T-cell activation prevents apoptosis of alloreactive T cells and induction of peripheral allograft tolerance. *Nat Med* 5(1999):1298-302.
- [19] Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a Collaborative Transplant Study report. *Am J Transplant* 4(2004):222-30.
- [20] Nicleleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 342(2000):1309-15.
- [21] Kazatchkine MD, Bellon B, Kaveri SV. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin (IVIg). *Mult Scler* 6:Suppl 2(2000):S24-S26.
- [22] Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 93(1998):487-90.
- [23] Woods JE, Anderson CF, DeWeerd JH, et al. High-dose intravenously administered methylprednisolone in renal transplantation. A preliminary report. *JAMA* 223(8)(1973):896-9.
- [24] Fauci AS, Dale DC. The effect of hydrocortisone on the kinetics of normal human lymphocytes. *Blood* 46(2)(1975):235-43.
- [25] Almawi WY, Hadro ET, Strom TB. Evidence that glucocorticosteroid-mediated immunosuppressive effects do not involve altering second messenger function. *Transplantation* 52(1)(1991):133-40.

[26] Vacca A, Felli MP, Farina AR, et al. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin-2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements. *J Exp Med* 175(3)(1992):637-46.

[27] Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 14(12)(1993):436-41.

[28] Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, et al. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kB by activated glucocorticoid receptors. *Mol Cell Biol* 15(5)(1995):943-53.

[29] Knudsen PJ, Dinarello CA, Strom TB. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin-1 in U937 cells. *J Immunol* 139(12)(1987):4129-34.

[30] Zanker B, Walz G, Wieder KJ, Strom TB. Evidence that glucocorticoids block expression of the human interleukin-6 gene by accessory cells. *Transplantation* 49(1)(1990):183-5.

[31] Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 353(9158)(1999):1083-91.

[32] Inaba K, Granelli-Piperno A, Steinman RM. Dendritic cells induce T lymphocytes to release B cell-stimulating factors by an interleukin 2-dependant mechanism. *J Exp Med* 158(6)(1983):2040-57.

[33] Waage A, Bakke O. Glucocorticoids suppress the production of tumor necrosis factor by lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *Immunology* 63(2)(1988):299-302.

[34] Vacca A, Martinotti S, Screpanti I, et al. Transcriptional regulation of the interleukin-2 gene by glucocorticoid hormones. Role of steroid receptor and antigen-responsive 5'-flanking sequences. *J Biol Chem* 265(14)(1990):8075-80.

[35] Batiuk TD, Pazderka F, Halloran PF. Calcineurin activity is only partially inhibited in leukocytes of cyclosporine-treated patients. *Transplantation* 59(1995):1400-4.

[36] The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 331(1994):1110-5.

[37] European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 344(1994):423-8.

[38] Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 72(2001):245-50.

[39] Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survival as compared with Sandimmune. *Am J Transplant* 2(2002):100-4.

[40] Calvo V, Crews CM, Vik TA, Bierer BE. Interleukin-2 stimulation of p70 S6 kinase activity is inhibited by the immunosuppressant rapamycin. *Proc Natl Acad Sci USA* 89(16)(1992):7571-5.

[41] McDonald AS for the RAPAMUNE Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for the prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 71(2)(2001):271-80.

[42] Hricik D. Steroid-free immunosuppression in kidney transplantation: An editorial review. *Am J Transplantation* 2(1)(2002):19-24.

[43] Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, et al. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower Blood pressure. *Transplantation* 72(5)(2001):777-86.

[44] Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture: the pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci* 685(1993):400-7.

[45] Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 111(2003):1133-45.

[46] Sievers TM, Rossi SJ, Ghobrial RM, et al. Mycophenolate mofetil. *Pharmacotherapy* 17(6)(1997):1178-97.

[47] Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, et al. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplant* 3(1)(2003):68-73.

[48] Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 69(2000):2405-9.

[49] Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, et al.

Interleukin-2-receptor blockage with Daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *New Engl J Med* 338(1998):161-5.

[50] Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullilou JP.

Randomised trail of Basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 350(1997):1193-8

[51] Bumgradner GL, Hardie I, Johnson RWG, Lin A, Nashan B, Pescovitz MD, et al.

Results of 3-year phase III clinical trails with Daclizumab prophylaxis for prevention of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 72(2001):839-45

[52] Kovarik JM, Kahan BD, Rajagopalan PR, Bennett W, Mulloy LL, Gerbeau C, et al.

Population pharmacokinetics and exposure-response relationships for basiliximab in kidney transplantation. The U.S. Simulect Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 68(1999):1228-9.

[53] Queen C, Schneider WP, Selick HE, et al. A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(1989):10029-33.

[54] Hakimi J, Mould D, Waldmann TA, Queen C, Anasetti C, Light S. Development of

Zenapax: a humanized anti-Tac antibody. In: Harris WJ, Adair JR, eds. *Antibody therapeutics*. New York: CRC Press, (1997):277-300.

[55] Hakimi J, Chizzonite R, Luke DR, et al. Reduced immunogenicity and improved

pharmacokinetics of humanized anti-Tac in cynomolgus monkeys. *J Immunol* 147(1991):1352-9.

[56] Vincenti F, Lantz M, Birnbaum J, et al. A phase I trial of humanized anti-interleukin 2

receptor antibody in renal transplant recipients. *Transplantation* 63(1997):33-8.

[57] Borel JF, Feurer C, Gubler HJ, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new

antilymphocytic agent. *Agents Actions* 6(1976):468-75.

[58] Goto T, Kino T, Hatanaka H, et al. Discovery of FK-506, a novel

immunosuppressant isolated from streptomycetes. *J Am Chem Soc* 109(1987):5031-3.

[59] Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated

from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 40(1987):1256-65.

[60] Morris RE. Rapamycins: antifungal, antitumor, antiproliferative and

immunosuppressive macrolides. *Transplant Rev* 6(1992):39-87.

- [61] Gosio B. Ricerche batteriologiche e chimiche sulle alterazioni del mais; contributo all'etiologia della pellagra. *Riv Igiene Sanita Pubblica Ann* 7(1896):825-68
- [62] Florey HW, Gilliver K, Jennings MA, Sanders AG. Mycophenolic acid: an antibiotic from *Penicillium brevicompactum* diercks. *Lancet* 1(1946):46-9.
- [63] Mitsui A, Suzuki S. Immunosuppressive effect of mycophenolic acid. *J Antibiot (Tokyo)* 22(1969):358-63.
- [64] Danovitch GM: Immunosuppressive medications for renal transplantation: A multiple choice question. *Kidney Int* 59(2001):388–402.
- [65] Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, Kruger B, Ortuno J, Kohler H, Kunzendorf U, Stummvoll HK, Tabernero JM, Muhlbacher F, Rivero M, Arias M: Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 20(26,27)(2005):968–973.
- [66] Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Nieman FH, van Suylen RJ, van Hooff JP: Single-center experience with tacrolimus versus cyclosporine-neoral in renal transplant recipients. *Transpl Int* 14(2001):370–383.
- [67] Bunnapradist S, Takemoto SK: Controlling treatment allocation bias in a registry analysis when comparing calcineurin inhibitors. *Transplant Proc* 35(2003):2407–2408.
- [68] Shapiro R, Young JB, Milford EL, Trotter JF, Bustami RT, Leichtman AB: Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1993–2003. *Am J Transplant* 5: 874–886, 2005
- [69] Herwig-Ulf Meier-Kriesche,*, Bettina J. Steffenb, Alan M. Hochbergb, Robert D. Gordonc, Michael N. Liebmanb, d, Jonathan A. Morrisb and Bruce Kaplana Long-Term Use of Mycophenolate Mofetil is Associated With a Reduction in the Incidence and Risk of Late Rejection, [Am J Transplant](#). Jan; 3(1)(2003):68-73.
- [70] HERWIG-ULF MEIER-KRIESCHE, AKINLOLU O. OJO, ALAN B. LEICHTMAN, JEFFREY D. PUNCH, JULIE A. HANSON, DIANE M. CIBRIK, and BRUCE KAPLAN Effect of Mycophenolate Mofetil on Long-Term Outcomes in African American Renal J Am Soc Nephrol 11(2000):2366–2370.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว ภาณิต สุขโท จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต จาก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เมื่อปีพุทธศักราช 2544

เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ที่โรงพยาบาลมุกดาหาร และโรงพยาบาลดอนตาล จังหวัดมุกดาหาร ระหว่างปีพุทธศักราช 2544-2547

เข้าฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นระหว่างปีพุทธศักราช 2547-2550 และได้รับวุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป

ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2550 จนถึงปัจจุบัน



ศูนย์วิทยพัชร์พยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย