

Original Article

Effect of medication adherence on renal allograft outcome in postkidney transplant patients

Panthita Sornhiran, Atiporn Ingsathit, Bunyong Phakdeekitcharoen,
Vasant Sumethkul, Surasak Kantachuvesiri,
Nuttapon Arpornsujaritkun, Bundit Sakulchairungrueng

Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Background: Assessing medication adherence among patients postkidney transplant is vital to provide the best chance for kidney survival following transplantation. Currently, the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS) is the only validated questionnaire that is widely used among Western patients after organ transplant. However, this tool has never been used in Thailand.

Methods: This study was divided in 2 phases. First, a cross-sectional study was conducted to validate the Thai-version ITAS in a small group of patients postkidney transplant using Cronbach's coefficient was employed to determine the reliability of the questionnaire. Second, a retrospective cohort study was conducted to determine the effect of medication adherence on primary composite renal graft outcome, including graft failure, graft rejection, GFR decline >50% or biopsy-proven interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA), among patients postkidney transplant. Kaplan-Meier was applied to determine incidence of composite graft outcomes in both groups. Multivariate Cox regression was applied to assess the factors associated with medication adherence, and renal allograft outcome.

Results: In Phase I, ITAS was validated in among 40 patients postkidney transplant. Cronbach's coefficient of the validated Thai version ITAS was 0.88. In Phase II, 198 patients postkidney transplant were enrolled to assess medication adherence using the validated Thai-version ITAS. In this study, 153 (77.27%) patients achieved good adherence (ITAS score = 12) while, 45 (22.73%) exhibited poor adherence (ITAS score <12). No significant difference was found in baseline characteristics among patients between both groups and no factor significantly correlated with medication adherence. Kaplan-Meier analysis showed higher incidence of composite renal allograft outcome among patients with good adherence compared with poor adherence. From multivariate analysis, factors associated with composite graft outcome included AKI donor, ECD donor, and poor medical adherence (ITAS score <12) with adjusted hazard ratio 4.00 (95%CI 1.25-12.86), 4.11 (95%CI 1.28-13.19), and 4.05 (95%CI 1.42-11.54), respectively.

Conclusion: Assessing patient medication adherence using feasible and reliable tools is vital to achieve treatment goal providing the best chance for kidney survival and function.

Keywords: medical adherence, kidney transplantation, renal allograft outcome

ผลของความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

ปิ่นจิตตา ศรีหิรัญ, อติพร อิงค์สาธิต, บรรยง รักดีกิจเจริญ, วสันต์ สุขเมธกุล, สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ
ณัฐพล อารมณ์สุจริตกุล, บัณฑิต สกฤษชัยรุ่งเรือง

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

บทนำ: การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อช่วยเพิ่มการอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย และคงไว้ซึ่งการทำงานของอวัยวะนั้นให้เป็นปกติ ในปัจจุบัน Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument (ITAS) เป็นเพียงแบบสอบถามเดียวที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือ อีกทั้งมีการใช้อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะในต่างประเทศ อย่างไรก็ตามแบบสอบถามนี้ยังไม่เคยใช้ในประเทศไทย

วิธีการศึกษา: งานวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ ระยะที่ 1 การศึกษาแบบตัดขวางเพื่อตรวจสอบความน่าเชื่อถือของแบบสอบถาม ITAS ด้วย Cronbach's coefficient ระยะที่ 2 การศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลรามาธิบดี เพื่อประเมินผลของความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันต่อผลลัพธ์หลักคือผลลัพธ์รวมของไต ได้แก่ การสูญเสียการทำงานของไต การปฏิเสธไต การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 และภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง โดยใช้แบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยที่ผ่านการตรวจสอบความน่าเชื่อถือแล้ว โดยใช้ Kaplan-Meier method ในการวิเคราะห์หาอุบัติการณ์ของผลลัพธ์รวมของไตทั้งกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีและไม่ดี สถิติ Multivariate Cox regression เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยาและการเกิดผลลัพธ์รวมของไต

ผลการศึกษา: แบบสอบถาม ITAS ได้รับการแปลเป็นภาษาไทยและตรวจสอบความน่าเชื่อถือในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 40 ราย โดยมี Cronbach's coefficient เท่ากับ 0.88 ส่วนผลของความร่วมมือในการใช้ยาต่อการเกิดผลลัพธ์รวมของไตได้วิเคราะห์ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 198 ราย โดยผู้ป่วย 153 ราย (ร้อยละ 77.27) มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี (คะแนน ITAS เท่ากับ 12) ในขณะที่อีก 45 ราย (ร้อยละ 22.73) มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี (คะแนน ITAS น้อยกว่า 12) และจากข้อมูลทั้งหมดไม่พบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่ม อีกทั้งยังไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดีมีอุบัติการณ์ของการเกิดผลลัพธ์รวมของไตมากกว่ากลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี จากวิเคราะห์ด้วยสถิติ multivariate พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์รวมของไตอย่างมีนัยสำคัญคือ การได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือแบบ expanded criteria และความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี โดยมี hazard ratio เท่ากับ 4.00 (95%CI 1.25-12.86) 4.11 (95%CI 1.28-13.19) และ 4.05 (95%CI 1.42-11.54) ตามลำดับ

สรุป: การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยเครื่องมือที่มีความสะดวกและน่าเชื่อถือจึงช่วยเพิ่มโอกาสการอยู่รอดของไตที่ปลูกถ่าย และคงไว้ซึ่งการทำงานให้เป็นไปอย่างปกติ

คำสำคัญ: ความร่วมมือในการใช้ยา, ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต, การทำงานของไต

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. อติพร อิงค์สาธิต แผนกโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 Email: atiporn.ing@mahidol.ac.th

บทนำ

การปลูกถ่ายไตนับเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ดีและคุ้มค่ามากที่สุดในปัจจุบัน¹ โดยผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานานหลังจากที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายเพื่อป้องกันการเกิดภาวะปฏิเสธไต และคงไว้ซึ่งการทำงานอย่างมีประสิทธิภาพให้ได้นานที่สุด ซึ่งปัจจุบันพบว่ามีหลายปัจจัยที่ทำให้การทำงานของไตที่ปลูกถ่ายลดลงทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน ซึ่งหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้การทำงานของไตลดลงคือ การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา² โดยเชื่อว่าความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดีเป็นหนึ่งในปัจจัยที่เพิ่มความแปรปรวนของระดับยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่ดี ซึ่งนำไปสู่การเกิดผลลัพธ์ทางไตที่ไม่ดีตามมา

ความร่วมมือในการใช้ยา คือ การที่ผู้ป่วยใช้ยาตามคำสั่งที่เกิดจากการตกลงร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้สั่งใช้ยาและผู้ป่วย โดยคำสั่งใช้นั้นเป็นความเต็มใจของผู้ป่วย³ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษา ซึ่งความร่วมมือในการใช้นั้นเป็นหัวใจสำคัญของการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจากเป็นการเพิ่มอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย และทำให้การทำงานของอวัยวะนั้นให้เป็นไปอย่างปกติ ลดโอกาสการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย ลดอัตราการเสียชีวิต รวมทั้งเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตอยู่กับอวัยวะที่ปลูกถ่ายได้อย่างเป็นปกติ

ดังนั้นการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อให้ได้ผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล ลดการเสียชีวิต และลดค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษา ซึ่งในปัจจุบันมีวิธีการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาด้วยเครื่องมือที่หลากหลาย เช่น การประเมินโดยใช้อุปกรณ์บันทึกทุกครั้งที่มีการเปิดขวดยา (Medication Event Monitoring System; MEMS)⁴ การให้ผู้ป่วยรับประทานยาให้ดูต่อหน้า (Directly Observed Therapy; DOT)⁵ การนับเม็ดยา การคำนวณอัตราการครอบครองยา (Medication Possession Ratio)⁶ และการทำแบบสอบถาม ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อเสียต่างกันไป⁷ แต่ยังไม่วิธีใดที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นว่าเป็นมาตรฐานในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามการประเมินด้วยแบบสอบถามเป็นวิธีที่นิยมใช้ในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยในปัจจุบัน เนื่องจากมีความสะดวกในทางปฏิบัติมากที่สุด แต่มีจุดด้อยที่การทดสอบความถูกต้องแม่นยำและน่าเชื่อถือของแบบสอบถามนั้นยังมีอยู่น้อย

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในปี ค.ศ. 2005 มีการพัฒนาแบบสอบถามเรื่องการใช้อยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument หรือ ITAS) ในประเทศสหรัฐอเมริกา⁸ ซึ่งเป็นแบบสอบถามที่ประกอบด้วย 4 คำถามเกี่ยวกับพฤติกรรม

การใช้ยาของผู้ป่วย โดยเน้นให้ผู้ป่วยตอบในลักษณะของความถี่ของพฤติกรรมนั้น มากกว่าคำตอบ “ใช่” หรือ “ไม่” เพื่อลดอคติในการตอบคำถามที่บุคลากรทางการแพทย์มักตั้งคำถามที่คาดหวังให้ผู้ป่วยตอบว่า “ใช่” ซึ่งอาจทำให้ผลการประเมินคาดเคลื่อนจากความเป็นจริง อีกทั้งยังเป็นคำถามที่ง่าย กระชับ และสอดคล้องกับบริบทของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะที่มีการใช้อยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว โดยได้มีการตรวจสอบความถูกต้องและน่าเชื่อถือของแบบสอบถามพบว่าค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.81 และเมื่อประเมินความตรงเชิงสอดคล้อง (Convergent Validity) โดยพิจารณาจากความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนที่ได้จากการใช้ ITAS กับการประเมินความร่วมมือโดยวิธีการนับเม็ดยาและการวัดระดับยากดภูมิคุ้มกันในเลือดพบว่ามีความสัมพันธ์ทางบวกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) นอกจากนี้พบว่าคะแนน ITAS มีความสัมพันธ์ทางลบกับการปฏิเสธไต ($r = -0.25$) และการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดของผู้ป่วย ($r = -0.32$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p < 0.05$)⁸ ดังนั้นจึงมีการใช้แบบสอบถามนี้ในการประเมินความร่วมมือในการใช้อยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะกันอย่างแพร่หลายตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของความร่วมมือในการใช้ยากับผลลัพธ์ทางไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไปเป็นจำนวนไม่น้อย แต่ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในต่างประเทศที่มีบริบทและปัจจัยที่มีผลต่อการรับประทานยาแตกต่างจากผู้ป่วยในประเทศไทย ร่วมกับยังไม่เคยมีงานวิจัยที่นำแบบสอบถาม ITAS มาแปลเป็นภาษาไทย ตรวจสอบความถูกต้องและน่าเชื่อถือ รวมทั้งใช้เป็นเครื่องมือในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะที่เป็นคนไทยมาก่อน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาผลของความร่วมมือในการใช้อยากดภูมิคุ้มกันต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต โดยใช้แบบสอบถาม ITAS ที่ได้รับการแปลและตรวจสอบความถูกต้องเรียบร้อยแล้วในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา

วิธีวิจัย

รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้แบ่งออกเป็น 2 ระยะ ประกอบด้วย

1. การตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถามความร่วมมือในการใช้อยากดภูมิคุ้มกัน (ITAS) ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต
2. การศึกษาผลของความร่วมมือในการใช้อยากดภูมิคุ้มกันต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

การศึกษาระยะที่ 1 (Study Phase I):

การตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบ

สอบถามความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (ITAS) ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

1. รูปแบบการศึกษา: การศึกษาแบบตัดขวาง (cross sectional study)

2. ระเบียบวิธีวิจัย:

- ลักษณะประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรกทุกคน ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2559 และมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- ได้รับยา tacrolimus เป็นยาเริ่มต้นและใช้ต่อเนื่องในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน โดยรวมทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์ทันที (immediate release) และชนิดที่ออกฤทธิ์นาน (prolonged-release)
- ผู้ป่วยมีการทำงานของไตหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์คัดออก

- ผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าหนึ่งอวัยวะ
- ผู้ป่วยที่มี hyperacute rejection หรือ non-functioning graft
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันสูงในการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute graft rejection) ได้แก่ ได้รับ anti-thymocyte globulin (ATG) เป็นยา induction, ต้องได้รับการ desensitization หรือ precondition ก่อนการปลูกถ่ายไต, มีผล crossmatch เป็นบวก มีแอนติบอดีเฉพาะกับผู้บริจาคก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายไต (preformed donor specific antibody: DSA)

3. การแปลแบบสอบถาม ITAS (questionnaire translation)

- ขออนุญาตในการแปลแบบสอบถาม ITAS เป็นภาษาไทยจากต้นฉบับ

- แปลแบบสอบถาม ITAS โดยผู้เชี่ยวชาญทางด้านการแปลภาษาชาวไทยที่สามารถพูดและเข้าใจภาษาไทยและภาษาอังกฤษเป็นอย่างดีโดยวิธี modified forward-backward technique

- เปรียบเทียบแบบสอบถามที่ได้จากการแปลจากภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทย และการแปลจากภาษาไทยกลับเป็นภาษาอังกฤษ กับแบบสอบถามต้นฉบับ ตรวจสอบและปรับเปลี่ยนเนื้อหาที่ไม่ตรงกับต้นฉบับ และนำมาปรับปรุงในแบบสอบถามภาษาไทย

- นำแบบสอบถามที่ได้ ไปทดสอบความเข้าใจในภาษาที่ใช้ในแบบสอบถาม กับกลุ่มตัวอย่างจำนวน 40 คน และปรับปรุงภาษาที่ใช้ในแบบสอบถามในส่วนที่ผู้ป่วยไม่เข้าใจจนได้แบบสอบถามฉบับที่สมบูรณ์

4. จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย จากหลักของการสร้างแบบ

สอบถาม (rule of thumb for questionnaire derivation) พบว่าจำเป็นต้องมีจำนวนตัวอย่าง (subject) ประมาณ 10 คนต่อ 1 คำถาม ดังนั้นการศึกษานี้จึงใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 40 รายในการตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถามที่ได้มาจากการแปลแบบสอบถามต้นฉบับเป็นภาษาไทย

5. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ Cronbach's alpha coefficient เพื่อประเมินความน่าเชื่อถือของแบบสอบถาม โดยเปรียบเทียบการทำแบบสอบถาม 2 ครั้ง (Test-retest) ห่างกันเป็นเวลา 2 สัปดาห์

การศึกษาระยะที่ 2 (Study Phase II):

การศึกษาผลของความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

1. รูปแบบการศึกษา: การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective cohort study)

2. ระเบียบวิธีวิจัย:

- ลักษณะประชากรที่ศึกษา

กลุ่ม cohort ของผู้ป่วยโครงการ Ramathibodi Tacrolimus Cohort ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรกทุกคน ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2559 และมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- ได้รับยา tacrolimus เป็นยาเริ่มต้น (initial) และใช้ต่อเนื่อง (maintenance) ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน โดย tacrolimus ที่ใช้นั้นรวมทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์ทันที (immediate release) และชนิดที่ออกฤทธิ์นาน (prolonged-release)
- ผู้ป่วยมีการทำงานของไตหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์คัดออก

- ผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าหนึ่งอวัยวะ
- ผู้ป่วยที่มี hyperacute rejection หรือ nonfunctioning graft
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันสูงในการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute graft rejection) ได้แก่ ได้รับ anti-thymocyte globulin (ATG) เป็นยา induction, ต้องได้รับการ desensitization หรือ precondition ก่อนการปลูกถ่ายไต, มีผล crossmatch เป็นบวก, มีแอนติบอดีเฉพาะกับผู้บริจาคก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายไต (preformed donor specific antibody: DSA)

3. วิธีดำเนินงานวิจัย แสดงดังแผนภูมิที่ 1

- ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและมีความสำคัญเกี่ยวกับงานวิจัย

- จัดทำเอกสารที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้อง
- ขออนุญาตคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยเพื่อขอเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน
- ดำเนินการสืบค้นเวชระเบียน เพื่อรวบรวมผู้เข้าร่วมการวิจัยตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก
- เก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูล Ramathibodi Tacrolimus Cohort และเวชระเบียนผู้ป่วย ประกอบด้วย

1. **ข้อมูลพื้นฐานประชากร:** เพศ อายุขณะได้รับการปลูกถ่ายไต โรคประจำตัว อายุของผู้บริจาคไต สาเหตุของภาวะไตเรื้อรัง และวิธีบำบัดทดแทนไตก่อนได้รับการปลูกถ่ายไต

2. **ข้อมูลการปลูกถ่ายไต:** ประเภทของการปลูกถ่ายไต (deceased donor หรือ living donor transplantation) ประเภทของไตที่บริจาค (standard donor หรือ acute kidney injury donor หรือ expanded criteria donor), HLA mismatch, panel reactive antibodies (PRA), lymphocyte crossmatch, induction regimen

3. **ข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิ:** จำนวนรายการยาที่ได้รับ จำนวนยาที่ต้องรับประทานต่อวัน จำนวนโรคเรื้อรังอื่นของผู้ป่วย และอาการไม่พึงประสงค์จากยา

4. **ข้อมูลยากดภูมิ:** ระดับยาขนาดยาและวันที่ผู้ป่วยได้รับ tacrolimus ขนาดยา mycophenolic acid ขนาดยา prednisolone การใช้ยา non-dihydropyridine calcium channel blocker และ ketoconazole การเปลี่ยนไปใช้ยา tacrolimus แบบออกฤทธิ์นาน

5. **ข้อมูลการตรวจติดตามผู้ป่วย:** การทำงานของไตหลังปลูกถ่าย (graft function, eGFR) ผลทางห้องปฏิบัติการการหลังปลูกถ่ายไต ภาวะการปฏิเสธไต ภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง

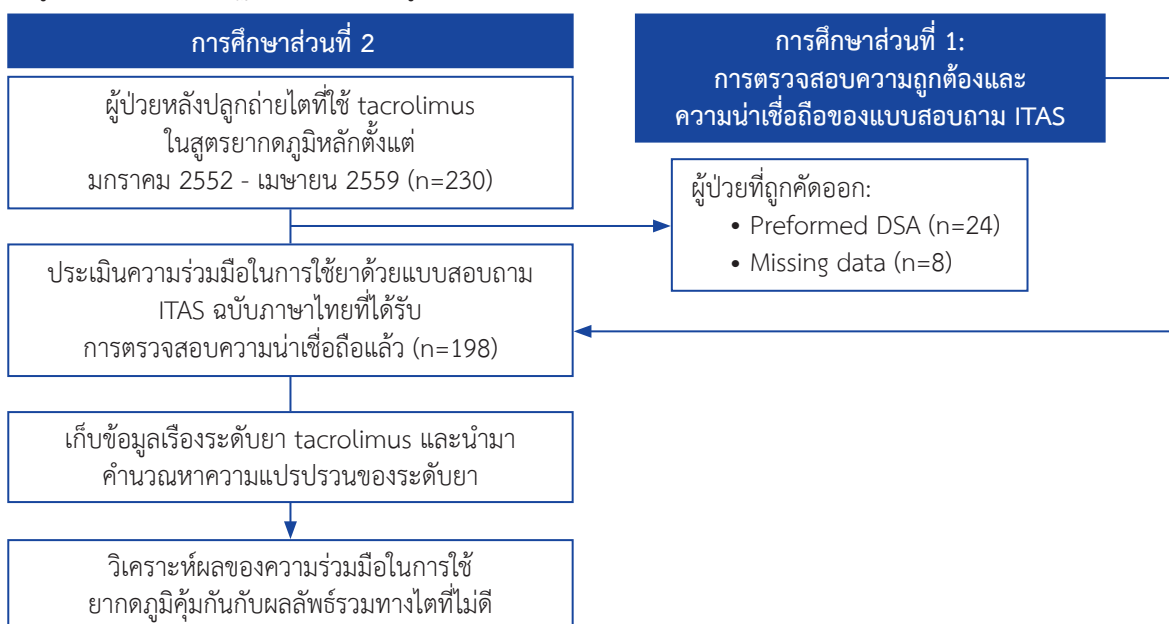
(biopsy-proven IFTA) และการเสียชีวิต

- คำนวณปริมาณยาที่ผู้ป่วยรับประทานเปรียบเทียบกับคำสั่งใช้ยา แบ่งตามกลุ่มและชนิดยา
- เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ให้และไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา
- แจ้งรายละเอียดโครงการและขอ informed consent
- ประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยใช้แบบสอบถาม Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument (ITAS) ที่ได้รับการแปลภาษาและตรวจสอบความเข้าใจภาษาในกลุ่มตัวอย่างเรียบร้อยแล้ว
- ประเมินตัวแปรผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองตั้งแต่ได้รับการผ่าตัดจนถึงการตรวจติดตามครั้งสุดท้ายหลังปลูกถ่ายไต
- วิเคราะห์และสรุปความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันต่อการเกิด de novo DSA การปฏิเสธไต ชนิดแอนติบอดี และการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต
- รวบรวมข้อมูลเพื่อนำเสนองานวิจัย

4. ตัวแปรผลลัพธ์งานวิจัย

- **ตัวแปรผลลัพธ์หลัก:** ผลลัพธ์รวมทางไต (composite renal outcome) ประกอบด้วย ภาวะการปฏิเสธไต (การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง (biopsy-proven interstitial fibrosis and tubular atrophy; IFTA)

- **ตัวแปรผลลัพธ์รอง:** ความแปรปรวนของระดับยา tacrolimus ปัจจัยที่มีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์รวมทางไต



แผนภูมิที่ 1 แนวทางในการดำเนินงานวิจัย

5. ระบุจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างจำนวน 214 ราย คำนวณจากอุบัติการณ์ของความผิดปกติในการทำงานของไตหลังปลูกถ่ายระหว่างกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ดีและไม่ดี ด้วย Power and sample size calculation program version 3.1.2 โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Elizabeth C. Lorenz, MD และคณะ⁹ ที่มีความแตกต่างของอุบัติการณ์ระหว่างกลุ่มเท่ากับร้อยละ 11 โดยกำหนดค่า α เท่ากับ 0.05 และ power เท่ากับร้อยละ 80

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนาสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานประชากร ได้แก่ ค่าเฉลี่ย, ร้อยละ, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน Fisher exact test หรือ Chi-square test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูลกลุ่ม (categorical variable) และ student t test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (continuous variable) Log rank test และ Multivariate Cox proportional hazards regression analysis สำหรับวิเคราะห์การเกิดตัวแปรผลลัพธ์หลัก และตัวแปรผลลัพธ์รอง การทดสอบเป็นการทดสอบสองทาง (2-tailed) โดยค่าความแตกต่างของ P value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยโปรแกรม STATA version 64.0

ผลการวิจัย

ผลลัพธ์การวิจัยของการศึกษาระยะที่ 1:

การตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถามความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (ITAS) ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

หลังจากขออนุญาตในการแปลแบบสอบถาม ITAS เป็นภาษาไทยจากต้นฉบับ แบบสอบถามนี้จะได้รับการแปลเป็นภาษาไทย และ

แปลกลับเป็นภาษาอังกฤษโดยผู้เชี่ยวชาญทางด้านการแปลภาษาชาวไทยที่สามารถพูดและเข้าใจภาษาไทยและภาษาอังกฤษเป็นอย่างดีด้วยวิธี modified forward-backward technique หลังจากนั้นจะทำการเปรียบเทียบแบบสอบถามที่ได้จากการแปลจากภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทย และการแปลจากภาษาไทยกลับเป็นภาษาอังกฤษ กับแบบสอบถามต้นฉบับ ตรวจสอบและปรับเปลี่ยนเนื้อหาที่ไม่ตรงกับต้นฉบับ และนำมาปรับปรุงในแบบสอบถามภาษาไทยแล้วนำแบบสอบถามที่ได้ไปทดสอบความเข้าใจในภาษาที่ใช้ในแบบสอบถาม กับกลุ่มตัวอย่างจำนวน 40 ราย แล้วนำข้อมูลที่ได้จากการตอบแบบสอบถามนั้นมาวิเคราะห์ความเชื่อมั่นด้วยการทดสอบ Cronbach's Alpha Coefficient โดยจะทำการทดสอบซ้ำ (Test-retest reliability) ที่สองสัปดาห์ หลังจากการทำแบบสอบถามครั้งแรก

พบว่ากลุ่มตัวอย่าง 40 รายที่เข้าร่วมการทดสอบแบบสอบถามนี้มีอายุเฉลี่ย 48.90 ± 13.85 ปี เป็นเพศชาย 29 ราย (ร้อยละ 72.5) โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตาย และจากผู้บริจาคที่มีชีวิตเป็นจำนวนใกล้เคียงกัน คือ 22 ราย (ร้อยละ 55) และ 18 ราย (ร้อยละ 45) ตามลำดับ ซึ่งจากการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยการทำแบบสอบถามพบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีเยี่ยม (12 คะแนน) และดีปานกลาง (10-11 คะแนน) จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 77.5) และ 8 ราย (ร้อยละ 20) ตามลำดับ ในขณะที่มีผู้ป่วยเพียงรายเดียว (ร้อยละ 2.5) ที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา (น้อยกว่า 10 คะแนน) และเมื่อนำข้อมูลที่ได้ทั้งหมดมาวิเคราะห์ค่า Cronbach's Alpha Coefficient เพื่อประเมินความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถามพบว่ามีความเท่ากับ 0.88 ดังแสดงใน รูปที่ 1 ซึ่งมีค่ามากกว่า 0.7 แสดงถึงการมีความเชื่อมั่นของแบบสอบถามสูง

Item	Obs	Sign	item-test correlation	item-rest correlation	average interitem covariance	alpha
var1	40	+	0.8860	0.7520	.1267094	0.8488
var2	40	+	0.7471	0.5740	.1790598	0.9008
var3	40	+	0.9050	0.8521	.1645299	0.8253
var4	40	+	0.9346	0.8720	.125	0.7849
Test scale	Cronbach alpha coefficient = 0.88				.1488248	0.8769

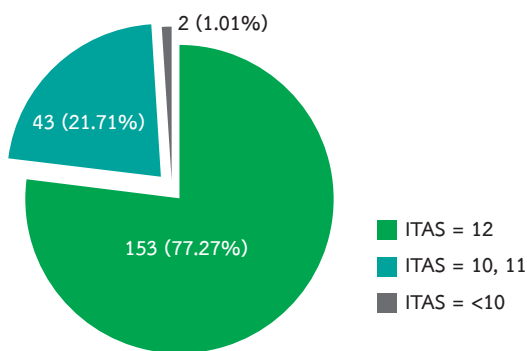
รูปที่ 1 การทดสอบ Cronbach's Alpha Coefficient

ผลลัพธ์การวิจัยของการศึกษาระยะที่ 2:

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย และการเกิด de novo DSA ในผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลรามาริบัติตั้งแต่เดือนมกราคม 2552 ถึงเดือนเมษายน 2559 จำนวน 230 ราย โดยมีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษา 32 ราย (ร้อยละ 13.91) เนื่องจากตรวจพบ donor specific antibody (DSA) ตั้งแต่อ่อนปลูกถ่ายไต (preformed DSA) 24 ราย (ร้อยละ 10.43), และขาดนัดหรือไม่สามารถติดต่อได้ 8 ราย (ร้อยละ 3.48) ดังนั้นจึงเหลือผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 198 ราย

เมื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้เข้าร่วมการศึกษาโดยใช้แบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือแล้วจากการศึกษาในระยะที่ 1 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 153 ราย (ร้อยละ 77.27) มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีเยี่ยม (ITAS = 12 คะแนน) ในขณะที่มีผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ปานกลาง (ITAS = 10-11 คะแนน) และความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี (ITAS < 10 คะแนน) เป็นจำนวน 43 ราย (ร้อยละ 21.71) และ 2 ราย (ร้อยละ 1.01) ตามลำดับ แสดงดัง **รูปที่ 2**



รูปที่ 2 สัดส่วนคะแนนความร่วมมือในการใช้ยาจากแบบสอบถาม ITAS ในประชากรที่ศึกษา

เนื่องจากผู้เข้าร่วมการศึกษามีส่วนมากมีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีปานกลางจนถึงดีเยี่ยม ในการศึกษาครั้งนี้จึงแบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษออกเป็นสองกลุ่มตามคะแนนจากแบบสอบถาม ITAS โดยจัดให้ผู้ที่

ทำแบบสอบถาม ITAS ได้ 12 คะแนน จำนวน 153 ราย อยู่ในกลุ่มความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี (good adherence) ส่วนผู้ที่มีคะแนนน้อยกว่า 12 จำนวน 45 รายอยู่ในกลุ่มความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี (poor adherence) และทำการเปรียบเทียบอัตราการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตที่ไม่ดีระหว่างสองกลุ่มการศึกษานี้ประกอบด้วยการประเมินภาวะปฏิเสธไต การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง

พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีส่วนมากเป็นเพศชาย 128 ราย (ร้อยละ 64.65) อายุเฉลี่ย 42.62 ± 11.82 ปี ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมองตาย 89 ราย (ร้อยละ 44.94) จากผู้บริจาคที่มีชีวิตอยู่ 113 ราย (ร้อยละ 57.07) และมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้ปลูกถ่ายไตก่อนจะได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีอื่น 4 ราย (ร้อยละ 2.02) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบลักษณะของประชากรพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ทั้งความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกัน ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันทั้งในช่วง induction และ maintenance ปัจจัยทางพันธุกรรมคือ ภาวะพหุสัญญาณของ CYP3A5 เนื่องจากการที่ผู้ป่วยมีการแสดงออกของ CYP3A5 (CYP 3A5 expresser) อาจส่งผลให้ระดับยากดภูมิคุ้มกันต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีการแสดงออกของ CYP3A5 (CYP3A5 non-expresser) ได้ ซึ่งพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ CYP3A5 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ได้แก่ ร้อยละ 52.94 ในกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี และร้อยละ 46.67 ในกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดีตามลำดับ ส่วนสาเหตุของไตเรื้อรังก่อนได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่ามีสาเหตุหลักคือ ภาวะไตวายไม่ทราบสาเหตุ ร้อยละ 55.05 และภาวะไตอักเสบร้อยละ 20.70 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มการศึกษา และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของจำนวนเม็ดเลือดขาวและขนาดของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในระหว่างการศึกษา โดยผู้ป่วยร้อยละ 98.04 ของกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี และร้อยละ 97.78 ของกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี มียากดภูมิคุ้มกันที่ต้องใช้เป็นจำนวนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 เม็ดต่อวัน นอกจากนี้ยังพบว่าระดับยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มการศึกษาไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยการเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยแสดงไว้ใน **ตารางที่ 1**

ตารางที่ 1 ลักษณะกลุ่มประชากรแบ่งตามความร่วมมือในการใช้ยาจากการประเมินโดย ITAS ฉบับภาษาไทย

Baseline characteristics	Good adherence (N=153)	Poor adherence (N=45)	P-Value
Age (Mean $\pm$ SD)	42.59 $\pm$ 11.87	41.21 $\pm$ 10.94	0.487
Male	96 (62.7)	25(55.6)	0.384
Career (Number, %)			
Employee	104(67.9)	36(80.0)	0.318
Government officers	37(24.2)	8(17.8)	
Agriculture	7(4.6)	0(0)	
Unemployed	5(3.3)	1(2.2)	
Religious (Number, %)			
Buddhism	149(97.4)	45(100)	0.549
Islamic	4(2.6)	0(0)	
Transplantation type (Number, %)			
Deceased-donor kidney transplantation	69(45.10)	19(42.22)	0.487
Living-related kidney transplantation	80(52.29)	26(57.78)	
Pre-emptive transplantation	4(2.61)	0(0)	
Immunologic risk (Number, %)			
HLA-MM = 0	15(9.80)	2(4.44)	0.594
HLA-MM > 0	138(90.20)	43(95.56)	
PRA 0%	125(81.70)	34(75.56)	0.444
PRA >0%	28(18.30)	11(24.44)	
Induction regimen (Number, %)			
No induction	65(42.48)	25(55.56)	0.122
Anti-IL2	88(57.52)	20(44.44)	
Tacrolimus formulation (Number, %)			
Immediate release	117(76.47)	33(73.33)	0.666
Prolong-release	36(23.53)	12(26.67)	
CYP3A5 (Number, %)			
Expresser	81(52.94)	21(46.67)	0.705
Non-expresser	72(47.06)	24(53.33)	
Comorbidities (Number, %)			
Diabetes Mellitus	16(10.46)	3(6.67)	0.448
Hypertension	114(74.51)	39(86.67)	0.087

Baseline characteristics	Good adherence (N=153)	Poor adherence (N=45)	P-Value
Dyslipidemia	26(16.99)	5(11.11)	0.370
Cardiovascular disease	14(9.15)	5(11.11)	0.707
Congestive heart failure	9(5.88)	3(6.67)	0.846
Cerebrovascular disease	3(1.96)	1(2.22)	0.913
Baseline eGFR (Mean $\pm$ SD)	70.52 $\pm$ 24.69	64.97 $\pm$ 25.26	0.206
CKD etiology (Number, %)			
Unknown	85(55.56)	24(53.33)	0.792
Diabetic nephropathy	10(6.54)	1(2.22)	0.267
IgA nephropathy	17(11.11)	5(11.11)	1.000
Other GN	28(18.30)	13(28.89)	0.219
Others	13(8.50)	2(4.44)	0.273
Pre-transplant dialysis (Number, %)			
Hemodialysis	129(84.31)	37(82.22)	0.906
Peritoneal dialysis	20(13.07)	7(15.66)	
Pre-emptive kidney transplantation	4(2.61)	1(2.22)	
Type of donor (Number, %)			
Standard	23(33.33)	6(31.58)	0.885
AKI donor	30(19.61)	8(17.78)	0.784
Expanded criteria donor	16(10.46)	5(11.11)	0.846
Drug interaction with tacrolimus (Number, %)			
Non-dihydropyridine calcium channel blocker	26(16.99)	4(8.89)	0.183
Ketoconazole	4(2.61)	2(4.44)	0.529
Pills burden			
Total			
≤ 15 tablets (Number, %)	63(41.18)	15(33.33)	0.344
> 15 tablets (Number, %)	90(58.82)	30(66.67)	
Tacrolimus level (Mean $\pm$ SD)	5.60 $\pm$ 1.13	5.74 $\pm$ 0.94	0.442
Mean tacrolimus dose (Mean $\pm$ SD)	3.36 $\pm$ 1.46	3.26 $\pm$ 1.62	0.676

(ITAS = 12 คะแนน; ความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี, ITAS < 12; ความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการมีความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ดีของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต (คะแนนจากการ

ทำแบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยมีค่าเท่ากับ 12) ซึ่งจากการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงใน ตารางที่ 2

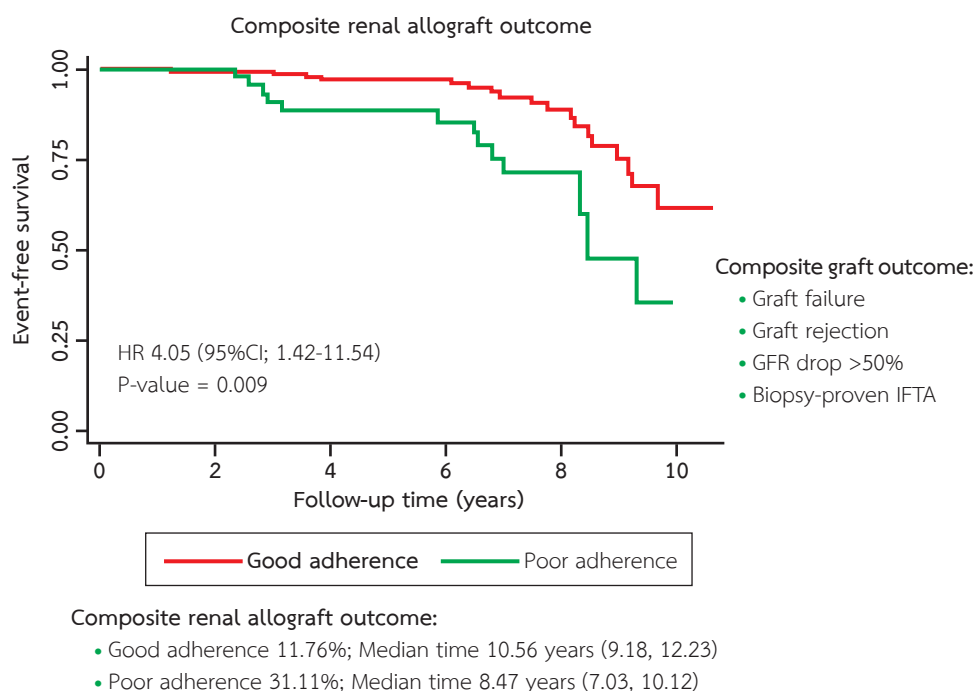
ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ดีในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

Variables	OR	95% Confidence interval	P-Value
Age (years)	1.01	0.98,1.04	0.485
Female	0.74	0.38,1.45	0.385
Dialysis vintage (years)	1.02	0.93,1.13	0.571
BMI; kg/m ²	0.99	0.91,1.06	0.731
Comorbidities	0.91	0.47,1.78	0.792
Medical scheme			
SSS/UC	0.59	0.83, 1.64	0.869
Career			
Employer	1.00		
Government officer	0.39	0.37, 1.15	0.316
Agriculture	0.65	0.47, 2.79	0.547
Unemployed	0.32	0.86, 2.50	0.775
Religious			
Buddhism	1.00		
Islamic	0.56	0.98, 1.86	0.649
Transplantation type			
Living-related kidney transplantation	0.85	0.43,1.66	0.63
Immunologic risk			
HLA-MM > 0	0.43	0.09,1.94	0.272
PRA > 0	0.69	0.31,1.53	0.364
Negative crossmatch	0.40	0.11,1.41	0.156
Pills burden			
Total pills > 15 tablets	0.71	0.35,1.44	0.345
Immunosuppressive agents > 15 tablets	0.88	0.09,8.67	0.913
Induction regimen			
Prolong-release tacrolimus	0.85	0.40,1.81	0.666
Drug interaction with tacrolimus			
Non-dihydropyridine calcium channel blocker	0.48	0.16,1.44	0.191
Ketoconazole	1.73	0.31,9.78	0.534

ผลลัพธ์รวมทางไต

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลรามาริบัติตั้งเดือนตุลาคม 2552 ถึงเดือนเมษายน 2559 จำนวน 198 ราย พบอุบัติการณ์ของผลลัพธ์รวมทางไตอันประกอบด้วยภาวะปฏิเสธไต การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่ดี

ถึงร้อยละ 31.11 ในขณะที่พบอุบัติการณ์นี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีเพียงร้อยละ 11.76 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน มีโอกาสเกิดผลลัพธ์รวมทางไตมากกว่ากลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีถึง 4.05 เท่า โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95% อยู่ในช่วง 1.42-11.54 และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงใน **รูปที่ 3** (HR 4.05; 95%CI 1.42-11.54, P-value = 0.009)



รูปที่ 3 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของผลลัพธ์รวมทางไตที่ไม่ดีระหว่างกลุ่มการศึกษา

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์รวมทางไต

ผลลัพธ์รวมทางไตประกอบด้วยภาวะการปฏิเสธไต การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแบบ univariate ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลรามาริบัติระหว่างเดือนมกราคม 2552 ถึงเดือนเมษายน 2559 พบว่ามี 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การรับไตจากผู้บริจาคสมองตายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือแบบ expanded criteria ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่ดี (ได้คะแนนจากการทำแบบสอบถาม

ITAS < 12 คะแนน) จำนวนยาที่ต้องรับประทานมากกว่า 15 เม็ดต่อวัน และมีความแปรปรวนของระดับยากดภูมิสูงกว่าค่ากลางของข้อมูลที่รวบรวมได้ แต่เมื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ทางสถิติแบบ multivariate พบว่าเหลือเพียง 3 ปัจจัยที่ยังคงมีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้นคือ การรับไตจากผู้บริจาคสมองตายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (HR 4.00; 95%CI 1.25-12.86, P-value=0.020) หรือแบบ expanded criteria (HR 4.11; 95%CI 1.28-13.19, P-value = 0.017) และการที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี (HR 4.05; 95%CI 1.42-11.54, P-value = 0.009) ดังแสดงใน **ตารางที่ 3**

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ทางไต

Study Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age (years)	0.99	0.97, 1.03	0.943			
Female	0.97	0.50, 1.88	0.939			
Dialysis vintage (years)	0.98	0.89, 1.07	0.637			
BMI (kg/m ²)	0.99	0.91, 1.07	0.836			
CYP3A5 polymorphism						
Expresser	1.00					
Non-expresser	0.58	0.21, 1.60	0.294			
Transplantation type						
DDKT	1.00					
LRKT	0.78	0.41, 1.50	0.459			
Immunologic risk						
HLA-MM > 0	0.79	0.24, 2.60	0.704			
PRA > 0%	1.60	0.81, 3.14	0.172			
Donor's type						
Standard donor	0.92	0.34, 2.57	0.887	1.00		
AKI donor	4.16	1.34, 12.93	0.014	4.00	1.25, 12.86	0.020
ECD donor	2.62	1.14, 6.03	0.023	4.11	1.28, 13.19	0.017
ITAS Score						
Score = 12	1.00			1.00		
Score < 12	2.92	1.42, 6.00	0.003	4.05	1.42, 11.54	0.009
Pills burden						
Total pill > 15 tablets	3.82	1.49, 9.82	0.005	2.63	0.55, 12.59	0.225
Immunosuppressant > 15 tablets	2.96	0.90, 9.77	0.074	1.00		
Tacrolimus formulation						
Immediate-release tacrolimus	1.00					
Prolonged-release tacrolimus	0.46	0.18, 1.19	0.109			
Mycophenolic acid formulation						
Mycophenolate mofetil	1.00					
Enteric-coated mycophenolic sodium	1.24	0.63, 2.47	0.531			
Drug-drug interaction with tacrolimus						
Non-dihydropyridine calcium channel blocker	1.17	0.51, 2.67	0.711			
Ketoconazole	0.52	0.16, 1.69	0.275			
Intra-patient tacrolimus variability						
High intra-patient variability	2.82	1.39, 5.72	0.004	1.60	0.48, 5.28	0.440

การอภิปราย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่นำแบบสอบถาม ITAS ที่ใช้สำหรับการประเมินความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างแพร่หลายในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะในต่างประเทศมาแปลเป็นภาษาไทยร่วมกับทำการตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถาม พบว่ามีความเชื่อมั่นของแบบสอบถามสูง โดยมีค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาชเท่ากับ 0.88 ซึ่งมากกว่า 0.7 แสดงว่าแบบสอบถามนี้มีความถูกต้องและความน่าเชื่อถือในระดับสูง โดยการตรวจสอบนี้มีความสอดคล้องกับการประเมินแบบสอบถาม ITAS ฉบับฉบับที่มีค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาชเท่ากับ 0.81⁹ การศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันกับผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายไต โดยผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน มีโอกาสเกิดผลลัพธ์รวมทางไตมากกว่ากลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีถึง 4.05 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นอย่างดี

แบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและน่าเชื่อถือแล้วจากการศึกษาระยะที่ 1 ได้นำมาใช้ในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาเพื่อหาความสัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตในประเทศไทย พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 77.27 มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีเยี่ยม ร้อยละ 21.71 มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีปานกลาง ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 1.01 เท่านั้นที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งจากผลการศึกษาดังกล่าวมีความแตกต่างจากผลการศึกษาที่ผ่านมา ได้แก่ การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Dew M.A. และคณะ¹⁰ ที่รวบรวมข้อมูลเพื่อวิเคราะห์หาอัตราและปัจจัยส่งเสริมให้เกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีความชุกของความไม่ร่วมมือในการใช้ยามากถึงร้อยละ 36.5 ต่อปี เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kenawy AS และคณะ¹¹ ที่พบว่าผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตร้อยละ 15 ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ในขณะที่ร้อยละ 25 และร้อยละ 60 มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีปานกลางและดีเยี่ยมตามลำดับ ซึ่งความแตกต่างระหว่างผลลัพธ์ในแต่ละการศึกษาอธิบายได้จากบริบทในการดูแลผู้ป่วยและปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการรับประทานยาที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในขณะเดียวกัน จากผลการวิเคราะห์ทางสถิติในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันมีอุบัติการณ์ของการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตที่ไม่ดีอันประกอบด้วยภาวะปฏิกิริยาต่อต้าน การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเร็วกว่า

ได้มากกว่ากลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี HR เท่ากับ 4.05 (95%CI 1.42-11.54, P-value = 0.009) ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Ahmed Al Sheyyab และคณะ¹² เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันกับผลลัพธ์ทางไตที่พบว่า การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตมีผลต่อการเพิ่มโอกาสในการสูญเสียไตที่ปลูกถ่ายในระยะยาวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า HR เท่ากับ 1.81 (95%CI 1.20-2.73)

และหลังจากทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี Logistic regression แบบ univariate และ multivariate พบว่า การได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือแบบ expanded criteria รวมถึงการที่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันมีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตที่ไม่ดีในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี HR เท่ากับ 4.00 (95%CI 1.25-12.86; P-value = 0.020), 4.11 (95%CI 1.28-13.19; P-value = 0.017) และ 4.05(95%CI 1.42-11.54, P-value =0.009) ตามลำดับ

จุดเด่นของการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาเกี่ยวกับความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันซึ่งนับว่าเป็นหัวใจสำคัญของการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต โดยเป็นการศึกษาแรกที่นำแบบสอบถามเรื่องความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่เฉพาะเจาะจงกับกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในต่างประเทศ หรือ ITAS มาแปลเป็นภาษาไทย ตรวจสอบความน่าเชื่อถือ และนำมาใช้ในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาเพื่อหาความสัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตในประเทศไทย โดยมีจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาถึง 198 ราย ซึ่งเพียงพอต่อการแสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ของการศึกษาอย่างชัดเจน อีกทั้งการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตที่นอกเหนือไปจากความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอีกด้วย

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายด้าน ได้แก่ เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ดังนั้นอาจทำให้มีข้อมูลบางส่วนที่ขาดหายหรือได้รับข้อมูลที่ผิดพลาด เช่น การโทรศัพท์ถามข้อมูลที่ขาดหายไปจากเวชระเบียน เป็นการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตเฉพาะในโรงพยาบาลรามธิบดีเท่านั้น ซึ่งอาจมีบริบทและปัจจัยในการดูแลผู้ป่วยที่ต่างจากสถานพยาบาลอื่น เป็นการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งซึ่งอาจไม่แสดงถึงความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยตลอดระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไตได้

เนื่องจากแบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยที่ได้รับการแปลและตรวจสอบในการศึกษานี้ นับเป็นเครื่องมือที่มีความน่าเชื่อถือในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย

หลังปลูกถ่ายไต ที่สามารถทำได้ง่าย ไม่ซับซ้อน และใช้เวลาไม่นาน เหมาะสมกับบริบทของการตรวจรักษาในระบบผู้ป่วยนอกของประเทศไทย อีกทั้งยังแสดงให้เห็นถึงความสอดคล้องกับการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอย่างชัดเจน ช่วยให้แพทย์ผู้ป่วย และผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ได้ตระหนักถึงความสำคัญของการให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันมากขึ้น นำไปสู่การพัฒนาแนวทางในการช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยในอนาคต

บทสรุป

ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันนับว่าเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ดังนั้นหากมีเครื่องมือที่สามารถช่วยประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องแม่นยำ น่าเชื่อถือ และมีความสะดวกในการใช้งาน ย่อมช่วยให้การดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีประสิทธิภาพและบรรลุเป้าหมายของการรักษาได้ดี นำไปสู่การเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและคงไว้ซึ่งการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย ส่งผลให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีคุณภาพชีวิตที่ดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Golshayan D, Pascual M. Burden of end-stage renal disease and evolving challenges in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2019;32(9):889-91.
2. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Enecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388-99.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
4. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 2002;185 Suppl 2:S143-51.
5. Nachega JB, Chaisson RE, Goliath R, Efron A, Chaudhary MA, Ram M, et al. Randomized controlled trial of trained patient-nominated treatment supporters providing partial directly observed antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24(9):1273-80.
6. Kozma CM, Dickson M, Phillips AL, Meletiche DM. Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:509-16.
7. Stewart RB, Caranasos GJ. Medication compliance in the elderly. *Med Clin North Am*. 1989;73(6):1551-63.
8. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns*. 2005;59(1):13-20.
9. Lorenz EC, Smith BH, Cosio FG, Schinstock CA, Shah ND, Groehler PN, et al. Long-term Immunosuppression Adherence After Kidney Transplant and Relationship to Allograft Histology. *Transplant Direct*. 2018;4(10):e392.
10. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):858-73.
11. Kenawy AS, Gheith O, Al-Otaibi T, Othman N, Abo Atya H, Al-Otaibi M, et al. Medication compliance and lifestyle adherence in renal transplant recipients in Kuwait. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1477-86.
12. Al-Sheyab A, Binari L, Shwetar M, Ramos E, Kapp ME, Bala S, et al. Association of medication non-adherence with short-term allograft loss after the treatment of severe acute kidney transplant rejection. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):373.