

ความร่วมมือในการใช้ยายับยั้งไทโรซีนไคเนสในผู้ป่วย โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์

วรุณสุตา ศรีภักดี¹, ปรียาภรณ์ แก้วมณี², กฤษฎา วงศ์ศรีตรัง³, รัฐนันท์ เจียมวัชร⁴, ชวนัฐ เจ้ยแก้ว⁵

¹ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

²ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

³โรงพยาบาลละงู จังหวัดสตูล

⁴สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสมุทรสาคร

⁵โรงพยาบาลสมุทรสาคร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อหาอัตราความร่วมมือในการใช้ยายับยั้งไทโรซีนไคเนส (Tyrosine Kinase Inhibitors หรือ TKI) ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (chronic myeloid leukemia: CML) และเพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวางในผู้ป่วย CML ที่ได้รับยา TKI ในคลินิกอายุรกรรมโรคเลือดของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ระหว่างเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2558 ถึง มีนาคม พ.ศ. 2559 การวิจัยใช้เครื่องมือ 3 ชนิดในการวัดความร่วมมือในการใช้ยา คือ การนับเม็ดยา การคำนวณอัตราการใช้ยา และแบบสอบถามพฤติกรรมการใช้ยา (MTB-Thai) **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น จำนวน 79 ราย ตัวอย่างได้รับการรักษาด้วยยา imatinib และ nilotinib ร้อยละ 54.4 และ 45.6 ตามลำดับ ผู้ป่วยมีอัตราความร่วมมือในการใช้ยาสูงจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 21.5) เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ศาสนา ระดับการศึกษา อาชีพ สิทธิการรักษา สถานภาพสมรส ผู้ดูแลเรื่องยา หรือจำนวนโรคร่วม ไม่ส่งผลให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย **สรุป:** ผู้ป่วย CML มีอัตราความร่วมมือในการใช้ยา TKI ในระดับสูงเพียงร้อยละ 21.5 อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 78.5 ที่มีความร่วมมือในการใช้ยาในระดับที่อาจมีผลต่อผลการรักษาได้ การประเมินอัตราความร่วมมือในการใช้ยา TKI ในผู้ป่วย CML ควรใช้เครื่องมือหลายชนิดร่วมกันเพื่อให้เกิดความถูกต้อง

คำสำคัญ: ความร่วมมือในการใช้ยา ยายับยั้งไทโรซีนไคเนส มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรัง มะเร็งเม็ดเลือดขาว

รับต้นฉบับ: 3 ก.ค. 2561, รับลงตีพิมพ์: 9 ก.ย. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: วรุณสุตา ศรีภักดี ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90112 E-mail: warunsuda@pharmacy.psu.ac.th

Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia

Warunsuda Sripakdee¹, Preeyaporn Kaewmanee², Krissada Wongseetrang³,
Rattanun Jiumwatchara⁴, Chawanat Joeikaew⁵

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

²Pharmacy Department, Songklanagarind Hospital

³La-ngu Hospital, Satun

⁴Samutsakhon Provincial Public Health Office

⁵Samutsakhon Hospital, Samutsakhon

Abstract

Objective: To evaluate the rate of adherence to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and to determine the factors relating to adherence among these patients. **Method:** The research was a cross sectional descriptive study in all CML patients receiving TKI in Hematology Clinic, Songklanagarind Hospital during December 2015 to March 2016. The study assessed adherence to medication therapy by three methods including pill count, calculation of medication possession ratio, and the Medication Taking Behavior questionnaire in Thai patients (MTB-Thai). **Results:** Seventy-nine patients were enrolled in the study. The proportion of subjects receiving medication treatment with imatinib and nilotinib were 54.4% and 45.6%, respectively. Seventeen patients (21.5%) were classified in the high adherence group. Gender, age, body mass index, religion, educational level, occupation, health insurance coverage, marital status, care takers of medication uses and number of comorbid conditions did not affect the patient's adherence. **Conclusion:** Only 21.5% of CML patients had a high level of adherence to TKIs treatment. However, 78.5% of patients were classified as having inadequate adherence potentially leading to treatment failure. The assessment of TKIs adherence among CML patients should employed more than one approaches to ensure the accuracy.

Keywords: medication adherence, tyrosine kinase inhibitors, chronic leukemia, leukemia

บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ (chronic myeloid leukemia: CML) มีอุบัติการณ์การเกิดโรคทั่วโลกเฉลี่ยอยู่ที่ 1.0-1.5 รายต่อแสนประชากรต่อปี (1) สำหรับประเทศไทยพบว่า โรคนี้มีอุบัติการณ์ประมาณ 0.5 รายต่อแสนประชากรต่อปี (2) ซึ่งมากเป็นอันดับ 3 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งหมด (3) โรค CML เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม โดยเกิดจากยีน BCR บนโครโมโซมคู่ที่ 22 แลกชิ้นส่วนของแขนข้างยาวกับยีน ABL บนโครโมโซมคู่ที่ 9 เกิดเป็นยีน BCR-ABL โครโมโซมที่ผิดปกติมีชื่อว่า Philadelphia chromosomes ยีน BCR-ABL จะสร้างโปรตีน p20 ที่มีผลกระตุ้นการผลิตเอนไซม์ tyrosine kinase (TK) เอนไซม์นี้มีบทบาทสำคัญทำให้เกิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขาวมากผิดปกติ จนร่างกายไม่สามารถกำจัดออกได้ ท้ายสุดผู้ป่วยจะพัฒนาเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังได้

ในปัจจุบันได้มีการคิดค้นและนำยายับยั้งไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors; TKIs) มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งชนิดนี้ เพราะยากกลุ่มนี้ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงในการยับยั้ง TK ที่สร้างจากยีน BCR-ABL บน Philadelphia chromosomes ยาในกลุ่มนี้ที่ได้รับการยอมรับถึงประสิทธิภาพและถูกนำมาใช้เป็นยาตัวเลือกแรกในการรักษาในประเทศไทย ได้แก่ imatinib, nilotinib และ dasatinib (4-7) การประเมินการตอบสนองของยากกลุ่มนี้ทำได้ทั้งในระดับ hematology response cytogenetic response และ molecular response (7) เป้าหมายสูงสุดในการรักษาโรค CML คือผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาแบบ complete molecular response (CMR) ตรวจไม่พบยีน BCR-ABL และป้องกันการดำเนินของโรคจากระยะเรื้อรังไปสู่ระยะลุกลาม (accelerated phase) และระยะเฉียบพลัน (blast phase) เนื่องจากผู้ป่วยในระยะลุกลามและระยะเฉียบพลันมีอาการทางคลินิกที่ไม่ดี และมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น (7) ดังนั้นความร่วมมือในการใช้ยา (medication adherence: MA) ในการรักษาโรคนี้ของผู้ป่วยจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง (8)

ปัจจุบันในหลายประเทศได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของ MA ของผู้ป่วย ทำให้มีการศึกษาถึงผลของ MA ต่อการตอบสนองการรักษามากขึ้น และมีการนำเครื่องมือชนิดต่างๆ มาใช้วัด MA ของผู้ป่วย เช่น การนับเม็ดยา (8-10) การ

ประเมินอัตราการครอบครองยา (medication possession ratio: MPR) (9-11) การวัดโดยใช้แบบสอบถาม Morisky Medication Adherence Scales (MMAS) (12) เป็นต้น ผู้ป่วยที่มี MA มากกว่า 90 จะให้ผลการตอบสนองแบบ major molecular response (MMR) ร้อยละ 94.5 และ CMR ร้อยละ 43.8 ในขณะที่ผู้ป่วยที่รับประทานยาตามที่แพทย์สั่งน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 จะได้ MMR ร้อยละ 28.4 และไม่พบ CMR (9,10,13) หากความร่วมมือในการใช้ยาลดลงน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 จะส่งผลให้ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีการตอบสนองในระดับ molecular (13) ซึ่งส่งผลให้ควบคุมโรคไม่ได้ในอนาคต

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลลด MA ของผู้ป่วย โดยพบว่า ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อ MA ของผู้ป่วยมี 4 ปัจจัย ประกอบด้วย ผู้ป่วยรับประทานยาผิดหรือหลงลืม ผู้ป่วยไม่เข้าใจถึงความสำคัญของ MA และผลของ MA ต่อประสิทธิภาพของยา ผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ บวม น้ำ และราคายาที่สูง (14) อย่างไรก็ตามประเทศไทยยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับระดับ MA ของผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม TKIs เพื่อรักษาผู้ป่วยโรค CML ดังนั้นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ เพื่อหาอัตรา MA ในผู้ป่วย CML ที่ใช้ยา TKIs ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญต่อการประสบความสำเร็จในการรักษา วัตถุประสงค์รองของการศึกษา คือ เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับ MA ของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว โดยผลจากการศึกษาสามารถใช้เป็นข้อมูลสำหรับหาแนวทางเพื่อส่งเสริมและพัฒนา MA ในผู้ป่วยโรค CML ต่อไป

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวางที่ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เอกสารเลขที่ 58-356-16-7 ผู้ป่วยทุกรายต้องลงลายมือชื่อยินยอมเข้าการศึกษา

ตัวอย่าง

ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรค CML อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีทุกรายที่ได้รับยา TKIs ณ วันที่เข้าสู่วินิจฉัยและมาติดตามการรักษา ณ คลินิกอายุรกรรมโรคเลือด โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ. 2558 ถึง มีนาคม พ.ศ. 2559 เกณฑ์การคัดออก คือ 1) ผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารภาษาไทยได้หรือไม่สามารถให้

ข้อมูลได้ในการสัมภาษณ์ 2) ผู้ป่วยที่มีสภาวะทางจิตอื่น ๆ หรือถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิต และ 3) ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoblastic

การศึกษาครั้งนี้ประมาณขนาดตัวอย่างเพื่อหาอัตรา MA ของผู้ป่วยโรค CML โดยอ้างอิงการศึกษาของ Marin และคณะ (13) ซึ่งพบ ความชุกของผู้ป่วยที่มี MA ระดับสูง (มากกว่าร้อยละ 90) ร้อยละ 73.6 เมื่อกำหนดความผิดพลาดที่ยอมรับได้ร้อยละ 10 ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 เท่ากับ 0.05 ได้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 75 ราย

การเก็บข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างรวบรวมจากการสัมภาษณ์และจากฐานข้อมูลสุขภาพอิเล็กทรอนิกส์ประกอบไปด้วย เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ศาสนา อาชีพ สิทธิการรักษา สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา ผู้ดูแลเรื่องการรับประทานยา และโรคประจำตัว การศึกษานี้ประเมินอัตรา MA ของผู้ป่วยโดยเภสัชกรประจำคลินิกด้วยวิธีการ 3 วิธี ได้แก่

1) การนับเม็ดยา โดยคำนวณหาจำนวนเม็ดยาที่ผู้ป่วยรับประทานจากจำนวนยาที่จ่ายลบด้วยจำนวนเม็ดยาที่ผู้ป่วยนำกลับยังมาคลินิก อัตรา MA คำนวณได้จากสูตร (15) ดังนี้ (จำนวนยาที่ผู้ป่วยรับประทาน / จำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับ)*100 อัตรา MA ที่ต่ำ ปานกลาง และสูงในการศึกษานี้ คือ $\leq$ ร้อยละ 80, ร้อยละ 80.01-90 และ $>$ ร้อยละ 90 ตามลำดับ (13)

2) อัตราการครอบครองยา (medication possession ratio: MPR) เป็นค่าที่บ่งบอกว่า ผู้ป่วยมียาในครอบครองเพียงพอต่อการใช้ในช่วงการศึกษาหรือไม่ MPR คำนวณจากสูตร (จำนวนวันที่ผู้ป่วยมียาใช้ในช่วงการศึกษา/ จำนวนวันที่ต้องใช้ยาในช่วงการศึกษา)*100 (16) อัตรา MA ที่ต่ำ ปานกลาง และสูงในการศึกษานี้ คือ มีค่า $MPR \leq 80$, , ร้อยละ 80.01-90 และ $>$ ร้อยละ 90 ตามลำดับ การคำนวณ MPR ใช้ข้อมูลของผู้ป่วยตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง เดือน มีนาคม พ.ศ. 2559

3) แบบสอบถามพฤติกรรมการใช้ยา (medication taking behavior questionnaire in Thai patients หรือ MTB-Thai) แบบวัดนี้ประกอบด้วยคำถาม 6 ข้อ แต่ละข้อมีคะแนน 1-4 แบบสอบถามที่ได้รับการทดสอบความเที่ยงโดยมีค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.76 ระดับ MA ที่ต่ำ ปานกลาง และสูง คือ คะแนน MTB-Thai ที่ ≤ 21 , 22-23 และ 24 (นั่นคือได้คะแนนเต็ม) (17)

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาวเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของตัวอย่างด้วยสถิติเชิงพรรณนา การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพื้นฐานของตัวอย่างกับอัตรา MA ในผู้ที่ใช้ยา TKIs ใช้สถิติถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวและตัวแปรพหุ (univariate and multivariate logistic regression) นำเสนอด้วยค่า odds ratio (OR) และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 การวิเคราะห์ผลทำโดยจัดกลุ่ม MA เป็น 2 กลุ่ม คือ MA ในระดับสูงและระดับปานกลาง-ต่ำ การวิเคราะห์ข้อมูลอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 23.0

ผลการวิจัย

ลักษณะของตัวอย่าง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่าง ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งหมด 79 ราย อายุเฉลี่ย 49.2 ± 13.7 ปี ระดับการศึกษาอยู่ในระดับประถมศึกษา ร้อยละ 41.8 โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับการรักษาด้วย imatinib และ

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่าง (n=79)

ลักษณะผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	43 (54.4)
หญิง	36 (45.6)
อายุ (ปี; ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	49.2 ± 13.7
ระดับการศึกษา	
ไม่ได้เรียน	3 (3.8)
ประถมศึกษา	33 (41.8)
มัธยมศึกษา	19 (24.0)
ประกาศนียบัตร/อนุปริญญา	11 (13.9)
ปริญญาตรี/สูงกว่าปริญญาตรี	13 (16.5)
ดัชนีมวลกาย (kg/m^2 ; ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	24.4 ± 3.8
ศาสนา	
พุทธ	62 (78.5)
อิสลาม	17 (21.5)
อาชีพ	
ข้าราชการ	13 (16.5)
รับจ้างทั่วไป/ค้าขาย	26 (32.9)
เกษตรกร (ทำนา/ทำไร่/ทำสวน)	21 (26.6)
นักเรียน/นักศึกษา/แม่บ้านอื่น ๆ	19 (24.0)

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่าง (n=79) (ต่อ)

ลักษณะผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
สิทธิการรักษา	
ข้าราชการ	13 (16.5)
หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า	57 (72.1)
ประกันสังคม/รัฐวิสาหกิจ	9 (11.4)
สถานภาพสมรส	
โสด	10 (12.7)
คู่	62 (78.5)
หม้าย/หย่า/แยกกันอยู่	7 (8.9)
การจัดการเรื่องยา	
ดูแลด้วยตนเอง	70 (88.6)
มีผู้ดูแล	9 (11.4)
จำนวนโรคร่วม	
ไม่มีโรคประจำตัวอื่นร่วม	59 (74.7)
มีโรคประจำตัวอื่นร่วม	20 (25.3)
ยา TKIs¹ ที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน	
imatinib	43 (54.4)
nilotinib	36 (45.6)
ขนาดยา TKIs¹ ที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน	
imatinib 300 มิลลิกรัม	12 (15.2)
imatinib 400 มิลลิกรัม	28 (35.4)
imatinib 600 มิลลิกรัม	3 (3.8)
nilotinib 600 มิลลิกรัม	17 (21.5)
imatinib 800 มิลลิกรัม	19 (24.1)

1. TKIs; tyrosine kinase inhibitors

nilotinib มีสัดส่วนใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 54.4 และร้อยละ 45.6 ตามลำดับ

ความร่วมมือในการใช้ยา

เมื่อวัดอัตรา MA ด้วยการนับเม็ดยา MPR และแบบสอบถาม MTB- Thai พบว่า ผู้ป่วยมีอัตรา MA ในระดับสูง จำนวน 75 ราย (ร้อยละ 94.9) 64 ราย (ร้อยละ 81.0) และ 33 ราย (ร้อยละ 41.8) ตามที่แสดงดังรูปที่ 1 ผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 21.5) มี MA ในระดับสูงเมื่อวัดด้วยเครื่องมือทั้ง 3 ชนิด

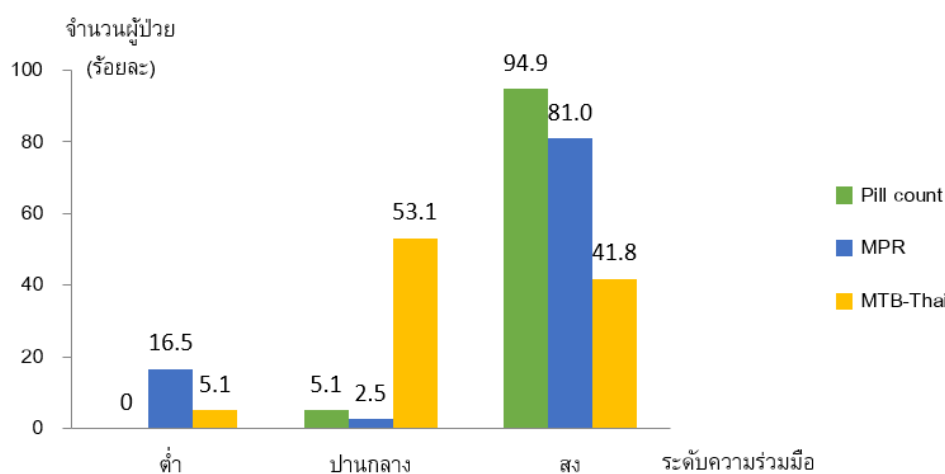
ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ MA

การวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อ MA โดยใช้การวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและการวิเคราะห์เชิงพหุคูณแสดงอยู่ในตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์สรุปได้ว่า เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ศาสนา อาชีพ สิทธิการรักษา สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา การจัดการเรื่องยา โรคร่วม และชนิดของยา TKIs ไม่มีความสัมพันธ์กับ MA

การอภิปรายผล

การประเมินอัตรา MA ของผู้ใช้ยา TKIs ด้วยการนับเม็ดยา MPR และแบบสอบถาม MTB-Thai พบ ผู้ป่วยมีอัตรา MA ในระดับสูง จำนวน 75 ราย (ร้อยละ 94.9) 64 ราย (ร้อยละ 81.0) และ 33 ราย (ร้อยละ 41.8) ตามลำดับ

การวัดอัตรา MA ด้วยการนับเม็ดยาและ MPR ในการศึกษาครั้งนี้พบผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความร่วมมือสูงในสัดส่วนที่มากกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่พบเพียงร้อยละ 29



รูปที่ 1. ระดับ MA ของผู้ใช้ TKI ที่วัดด้วยเครื่องมือต่าง ๆ

ตารางที่ 2. ปัจจัยที่ส่งผลต่อ MA ของผู้ใช้ยา TKIs (n=79)

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว		การวิเคราะห์เชิงพหุ	
	crude OR (95% CI)	P	adjusted OR (95% CI)	P
เพศ				
ชาย	อ้างอิง		อ้างอิง	
หญิง	1.45 (0.52-4.09)	0.479	3.22 (0.66-15.78)	0.150
อายุ (ปี)				
< 50	อ้างอิง		อ้างอิง	
50-59	1.20 (0.38-3.77)	0.755	1.03 (0.17-6.35)	0.974
> 60	0.56 (0.13-2.45)	0.443	0.52 (0.05-5.25)	0.577
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)				
< 18.5	4.00 (0.53-30.16)	0.179	9.24 (0.51-166.66)	0.132
18.5-22.9	อ้างอิง		อ้างอิง	
≥ 23	0.63 (0.20-2.03)	0.445	0.44 (0.07-2.61)	0.364
ศาสนา				
พุทธ	อ้างอิง		อ้างอิง	
อิสลาม	1.71 (0.96-3.04)	0.069	2.23 (0.99-5.02)	0.053
อาชีพ				
ข้าราชการ	อ้างอิง		อ้างอิง	
รับจ้างทั่วไป/ค้าขาย	1.00 (0.21-4.86)	1.000	8.79 (0.24-322.85)	0.237
เกษตรกร (ทำนา/ทำไร่/ทำสวน)	0.56 (0.09-3.29)	0.517	3.37 (0.09-120.36)	0.505
นักเรียน/นักศึกษา/แม่บ้าน/อื่นๆ	1.94 (0.40-9.55)	0.413	6.59 (0.24-178.62)	0.263
สิทธิการรักษา				
ข้าราชการ	อ้างอิง		อ้างอิง	
หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า	0.60 (0.16-2.29)	0.455	0.070 (0.00-1.43)	0.084
ประกันสังคม/รัฐวิสาหกิจ	1.13 (0.18-6.93)	0.899	0.21 (0.01-7.12)	0.388
สถานภาพสมรส				
โสด	อ้างอิง		อ้างอิง	
คู่	0.74 (0.17-3.25)	0.695	6.23 (0.37-105.53)	0.205
หม้าย/หย่า/แยกกันอยู่	0.39 (0.03-4.80)	0.461	4.88 (0.11-218.92)	0.414
ระดับการศึกษา				
มัธยมศึกษาหรือต่ำกว่า	อ้างอิง		อ้างอิง	
ประกาศนียบัตร/อนุปริญญา/ปริญญาตรี/สูงกว่าปริญญาตรี	2.00 (0.68-5.86)	0.207	2.91 (0.35-24.47)	0.326
การจัดการเรื่องยา				
ดูแลด้วยตนเอง	อ้างอิง		อ้างอิง	
มีผู้ดูแล	0.89 (0.17-4.70)	0.892	0.51 (0.04-6.08)	0.596
โรคร่วม				
ไม่มีโรคประจำตัวอื่นร่วม	อ้างอิง		อ้างอิง	
มีโรคประจำตัวอื่นร่วม	0.47 (0.12-1.84)	0.281	0.46 (0.07-3.23)	0.436

ตารางที่ 2. ปัจจัยที่ส่งผลต่อ MA ของผู้ใช้ยา TKIs (n=79) (ต่อ)

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยว		การวิเคราะห์เชิงพหุ	
	crude OR (95% CI)	P	adjusted OR (95% CI)	P
ยา TKIs ¹ ที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน				
imatinib	อ้างอิง		อ้างอิง	
nilotinib	1.93 (0.68-5.48)	0.219	2.21 (0.46-10.58)	0.320
Philadelphia chromosome				
ไม่สามารถตรวจพบ (undetectable)	อ้างอิง		อ้างอิง	
สามารถตรวจพบ (detectable)	3.00 (0.89-10.17)	0.078	4.28 (0.75-24.31)	0.101

1. TKIs; Tyrosine kinase inhibitors

และร้อยละ 44-59 เมื่อวัดด้วยการนับเม็ดยาและ MPR ตามลำดับ(8,18) การวิจัยในอดีตได้อภิปรายว่า ผู้ป่วยในการศึกษาขาดความตระหนักเรื่องโรค CML ทำให้มี MA ต่ำในการศึกษานี้ ผู้ป่วยได้รับความรู้เรื่องยาและโรคทุกครั้งที่มาติดตามการรักษาโดยเภสัชกร จึงอาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีอัตรา MA ที่สูงกว่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มอัตรา MA ในผู้ป่วยโรค CML ที่ใช้ยา TKIs (19-20)

ในขณะที่การวัดอัตรา MA ของผู้ป่วยโรค CML ที่ใช้ยา TKIs ด้วย MTB-Thai พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มความร่วมมือปานกลาง ซึ่งให้ผลที่แตกต่างจากการประเมินด้วยการนับเม็ดยาและ MPR ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการวัด MA ด้วย MTB-Thai นั้น ผู้ตอบจะต้องได้คะแนนเต็ม 4 ในคำถามทั้ง 6 ข้อ (24 คะแนน) จึงจะถือว่า MA ในระดับสูง อย่างไรก็ตามในการตอบแบบสอบถาม ผู้ตอบมีแนวโน้มที่จะไม่เลือกตัวเลือกที่สุดโต่งที่สุดทุกข้อ จึงทำให้ผลประเมินด้วย MTB-Thai พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี MA ในระดับปานกลางถึงต่ำ และได้ผลที่ไม่สอดคล้องกับวิธีการวัดด้วยวิธีอื่น ผลอันนี้สะท้อนให้เห็นว่าไม่ควรใช้เครื่องมือเพียงชนิดเดียวในการวัดอัตรา MA เนื่องจากแต่ละวิธีการวัดมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน วิธีการนับเม็ดยาอาจให้ผลคลาดเคลื่อนหากผู้ป่วยทราบจำนวนเม็ดยามีผลต่อการประเมินอัตรา MA ในขณะที่การประเมินโดยใช้ MPR ไม่สามารถแยกได้ว่า การที่ผู้ป่วยขาดยาเนื่องมาจากตัวผู้ป่วยเองหรือเกิดจากแพทย์ผู้รักษา (21) การใช้เครื่องมือใดเครื่องมือหนึ่งเพียงชนิดเดียวในการประเมินอาจทำให้ผลที่ได้คลาดเคลื่อนไปจากความจริง (10) ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้เครื่องมือในการวัด MA ทั้งหมด 3 เครื่องมือ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Almeida และ คณะ (11) อย่างไรก็ตาม

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาดังกล่าวต่างจากการศึกษานี้ คือ ไดอารีบันทึกการใช้ยา MMAS ชนิด 8 ข้อ และ MPR การศึกษานี้ใช้การนับเม็ดยาแทนไดอารีบันทึกการใช้ยา เนื่องจากการนับเม็ดยาทำโดยเภสัชกรเป็นผู้นับจำนวนเม็ดยาที่เหลือของผู้ป่วยโดยตรง ในขณะที่การใช้ไดอารีบันทึกการใช้ยานั้น ผู้ป่วยเป็นผู้จดจำนวนเม็ดยาที่รับประทานในแต่ละวัน ซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนจากการรับประทานจริง MPR เป็นเครื่องมือที่ใช้อย่างแพร่หลายในการวัดอัตรา MA ในผู้ป่วย CML เช่นเดียวกับการศึกษาของ Almeida และ คณะ(11) Wu และคณะ (22) และ Darkow และคณะ (23)

MTB-Thai เป็นแบบสอบถามวัด MA ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังทั่วไป มีความเที่ยงและความไวในการวัดมากกว่า MMAS ชนิด 8 ข้อฉบับภาษาไทย ดังนั้น ผู้วิจัยจึงเลือกใช้แบบสอบถาม MTB-Thai ในการศึกษานี้ (17) ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การวัดด้วย MTB-Thai ให้ผลอัตรา MA ที่แตกต่างจากเครื่องมืออื่น การศึกษาในต่างประเทศโดยใช้ MMAS แบบ 8 ข้อเพื่อหาอัตรา MA ในผู้ป่วยโรค CML ที่ใช้ยา TKIs พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี MA ในระดับสูง (12) สอดคล้องกับผลการศึกษานี้ซึ่งวัดด้วยการใช้วิธีการนับเม็ดยาและ MPR แต่อย่างไรก็ตามสำหรับ MMAS ชนิด 8 ข้อฉบับภาษาไทยยังไม่ได้มีการใช้ในผู้ป่วยโรค CML มาก่อน เช่นเดียวกับ MTB-Thai ดังนั้นจึงควรมีการเปรียบเทียบแบบวัดฉบับภาษาไทยข้างต้นเพื่อหาเครื่องมือที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรค CML ชาวไทยที่ใช้ยา TKIs ต่อไป

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่ออัตรา MA พบว่า ศาสนามีแนวโน้มที่จะส่งผลต่อ MA โดยผู้ป่วยที่นับถือศาสนาอิสลามมีแนวโน้มที่มี MA น้อยกว่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lim และคณะ เพราะผู้ป่วยมุสลิมต้องงดอาหารในช่วงเดือนถือศีลอด และส่งผลต่อการรับประทาน

ยา TKIs ที่ต้องสัมพันธ์กับมื้ออาหาร ทำให้ผู้ป่วยงดรับประทานยาบางมื้อ (24) การศึกษาของ Noens และคณะ (8) พบว่ามีบางปัจจัยที่มีผลให้อัตรา MA ลดลง เช่น อายุ สถานภาพสมรส เพศชาย เป็นต้น ในทางตรงข้าม ปัจจัยที่มีผลเพิ่มอัตรา MA มากที่สุด คือ การที่ผู้ป่วยมีความรู้เรื่องโรคและการรักษาที่ดี ผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับความรู้จากเภสัชกรและได้รับการประเมิน MA ทุกครั้งที่มาติดตามการรักษา มีการ ทบทวนความรู้ในการใช้ยา รวมทั้งหาสาเหตุและแก้ไขปัญหาในการใช้ยาให้แก่ผู้ป่วย จนกระทั่งวางแผนวิธีการรับประทานยาในเดือนถัดไปให้ผู้ป่วย จึงอาจทำให้ปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่ออัตรา MA ไม่ได้ให้อัตรา MA ลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าเภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มอัตรา MA ต่อยา TKIs ในผู้ป่วยโรค CML (19-20)

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ ยังมีบางปัจจัยที่อาจส่งผลต่อ MA ยังไม่ได้นำมาวิเคราะห์ เช่น ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเป็นโรค CML จำนวนยาที่ผู้ป่วยต้องรับประทานต่อวัน ระยะเวลาการติดตามของแพทย์ครั้งแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัย ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยา imatinib (8) ดังนั้น การวิจัยในอนาคตควรศึกษาผลของปัจจัยดังกล่าวต่ออัตรา MA ของผู้ป่วยโรค CML ที่ใช้ยา TKIs การหาอัตรา MA ในผู้ป่วย CML ที่ใช้ยา TKIs ควรใช้เครื่องมือหลายชนิดร่วมกัน เนื่องจากยังมีความแตกต่างของผลการศึกษาที่ใช้เครื่องมือดังกล่าวข้างต้น

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วยโรค CML เพียงร้อยละ 21.5 มี MA ต่อยา TKIs ที่สูง แต่อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยที่มี MA ไม่เพียงพอถึงร้อยละ 78.5 ดังนั้นควรหาแนวทางเพิ่ม MA แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ และควรศึกษาเพื่อหาเครื่องมือที่เหมาะสมในการวัดอัตรา MA ต่อยา TKIs ที่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกในระยะยาวต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์และมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่สนับสนุนทุนในการดำเนินการวิจัยในครั้งนี้และขอขอบคุณ รศ.ดร.พรรณทิพา ศักดิ์ทอง ในความอนุเคราะห์ให้ใช้แบบสอบถามพฤติกรรมการใช้ยา MTB-Thai

เอกสารอ้างอิง

1. Gordoís A, Scuffham P, Warren E, Ward S. Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2003; 89: 634-40.
2. Kim DW, Banavali SD, Bunworasate U, Goh YT, Ganly P, Huang H, et al. Chronic myeloid leukemia in the Asia-Pacific region: current practice, challenges and opportunities in the targeted therapy era. *Leuk Res* 2010; 34: 1459-71.
3. Drug Bureau, Food and Drug Administration. Handbook on rational use of E(2) drugs in Thai national list of essential medicines. Bangkok: Agricultural Cooperative Federation of Thailand; 2010
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
5. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30: 1044-54.
6. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123-9.
7. Jutha S, Boonworaset U, Puawilai T, Numbenjapon T, Naraworawong W, Lekhakul A, et al. Chronic myeloid leukemia for Thailand [online]. 2011 [cited Aug 25, 2015]. Available from: www.tsh.or.th/file_upload/files/Chronic%20Myeloid%20Leukemia.doc.
8. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy

- in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401-11.
9. Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Cornelison AM, Marin D. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2012; 87: 687-91.
 10. Almeida MH, Fogliatto L, Couto D. Almeida MH, Fogliatto L, Couto D. Importance of adherence to BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014; 36: 54-9.
 11. Almeida MH, Pagnano KB, Vigorito AC, Lorand-Metze I, de Souza CA. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: a Brazilian single-center cohort. *Acta Haematol* 2013; 130: 16-22.
 12. Kekäle M, Talvensaaari K, Koskenvesa P, Porkka K, Airaksinen M. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to per oral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1619-27.
 13. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular response in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2381-8.
 14. Hosoya K, Mochinaga S, Emoto A, Yokoo H, Tokushima H, Egoshi M, et al. Sueoka-Aragane N, Kimura S. Failure mode and effects analysis of medication adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Clin Oncol* 2015;20:1203-10.
 15. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999; 21: 1074-90.
 16. 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.
 17. Sakthong P, Sonsa-Ardjit N, Sukarnjanaset P, Munpan W, Suksanga P. Development and psychometric testing of the medication taking behavior tool in Thai patients. *Int J Clin Pharm* 2016; 38: 438-45.
 18. Noens L, Hensen M, Kucmin-Bemelmans I, Lofgren C, Gilloteau I, Vrijens B. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica* 2014; 99: 437-47.
 19. Lam MS, Cheung N. Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22:741-48.
 20. Moulin SM, Eutrópico FJ, Souza JO, Busato FO, Olivieri DN, Tadokoro CE. The role of clinical pharmacists in treatment adherence: fast impact in suppression of chronic myeloid leukemia development and symptoms. *Support Care Cancer* 2017; 25: 951-55.
 21. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Titus C, Mitchell WD, et al. The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 169-76.
 22. Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 61-9.
 23. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated health care costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2007;25: 481-96.
 24. Lim YM, Eng WL, Chan HK. Understanding and challenges in taking tyrosine kinase inhibitors among Malaysian chronic myeloid leukemia patients: A qualitative study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; ;18: 1925-30.