

การศึกษาระดับยาชัยโคสโปรินที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา
ในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไต เพื่อใช้คาดคะเนขนาดยาชัยโคสโปริน
ที่เหมาะสมหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต



นาย นรินทร์ สุขะวัชรินทร์

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

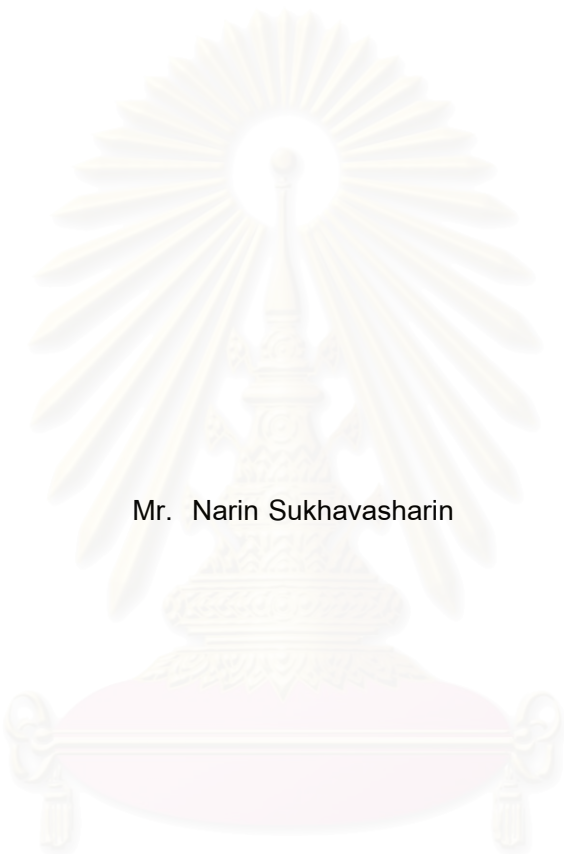
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-3207-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

STUDY OF CYCLOSPORIN CONCENTRATION 2 HOURS AFTER ADMINISTRATION
IN PREOPERATIVE KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS FOR PREDICTION OF
POSTOPERATIVE OPTIMAL CYCLOSPORIN DOSE



Mr. Narin Sukhavasharin

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-3207-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาระดับยาชัยโคคลสปอรินที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยาใน
ผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไต เพื่อให้คาดคะเนขนาดยาชัยโคคลสปอ
รินที่เหมาะสมหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต

โดย นาย นรินทร์ สุขะวัชรินทร์

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สอนกระต่าย)

.....กรรมการ
(อาจารย์ ดร. สมฤทัย ระติสุนทร)

นรินทร์ สุขะวัชรินทร์ : การศึกษาระดับยาซัยโคลสปอรินที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยาในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไต เพื่อใช้คาดคะเนขนาดยาซัยโคลสปอรินที่เหมาะสมหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (STUDY OF CYCLOSPORIN CONCENTRATION 2 HOURS AFTER ADMINISTRATION IN PREOPERATIVE KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS FOR PREDICTION OF POSTOPERATIVE OPTIMAL CYCLOSPORIN DOSE) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์; 66 หน้า. ISBN 974-17-3207-4

ระดับยาซัยโคลสปอริน ในช่วงที่ร่างกายมีการดูดซึมยา (absorption profiling) เป็นแนวความคิดใหม่ในการติดตามระดับยาเพื่อการรักษา ระดับยาที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (C_2) ซึ่งอนุมานว่าตรงกับระดับยาสูงสุดในเลือด เป็นระดับยาที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีต่อทั้งปริมาณยาที่ได้รับและผลทางคลินิก มีข้อแนะนำกล่าวว่า การมีระดับยา C_2 เท่ากับ 1700 ± 340 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายใน 3-5 วันหลังการผ่าตัด จะสัมพันธ์กับอัตราการเกิดปฏิเสธไตและพิษต่อไตต่ำที่สุด ด้วยความแปรปรวนทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา และระยะเวลาอันจำกัด ทำให้เป็นการยากที่จะปรับขนาดยาให้ได้ระดับ C_2 ที่ต้องการตรงตามเวลา การวิจัยนี้ได้รับการออกแบบเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมดังกล่าว

ผู้ป่วยและวิธีการ ผู้ป่วยซึ่งรอเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่ได้รับบริจาคจากญาติ ในช่วงก่อนการผ่าตัดไม่เกิน 2 สัปดาห์ จำนวน 11 ราย จะได้รับยาซัยโคลสปอรินและตรวจวัดระดับ C_2 ด้วยวิธีการที่ออกแบบในการศึกษานี้ ระดับ C_2 จะถูกนำมาคำนวณหาขนาดยาที่เหมาะสม ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยาในขนาดที่คาดคะเนไว้ในช่วงเวลาก่อนการผ่าตัด 12-24 ชั่วโมง จนถึงวันที่ 3 หลังการผ่าตัด

ผลการศึกษา

1. ด้วยวิธีคาดคะเนขนาดยาดังกล่าว ผู้ป่วย 9 ใน 11 ราย (ร้อยละ 81.81) จะมีระดับ C_2 ตามเป้าหมายที่ต้องการ ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด โดยที่ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดคือ อาการรบกวนวาบตามตัวและอาการคลื่นไส้อาเจียน พบได้เท่ากันร้อยละ 81.81 ซึ่งจะดีขึ้นและหายไปในช่วงหลังการผ่าตัด

2. จากการวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่เหมาะสมหรือระดับยาที่เหมาะสมกับ อายุ เพศ น้ำหนัก หรือค่าทางเคมีอื่นๆ ของผู้ป่วย เช่น ความเข้มข้นของเลือด อัลบูมิน ยูเรียไนโตรเจน และครีอะตินีน ทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด

สรุป ขนาดยาที่เหมาะสมในช่วง 3 วันแรกหลังการผ่าตัดสามารถ คาดคะเนได้โดยการตรวจวัดระดับ C_2 ก่อนการผ่าตัด ดังที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยที่ไม่สามารถนำข้อมูลทางชีวภาพอื่นๆ มาคาดคะเนได้

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4475294030 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEY WORDS : CYCLOSPORIN / NEORAL / C_2 / PREDICTED DOSE / RENAL TRANSPLANTATION

NARIN SUKHAVASHARIN : STUDY OF CYCLOSPORIN CONCENTRATION 2 HOURS AFTER ADMINISTRATION IN PREOPERATIVE KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS FOR PREDICTION OF POSTOPERATIVE OPTIMAL CYCLOSPORIN DOSE. THESIS ADVISOR : KEARKIAT PRADITPORN SILPA, M.D. 66 pp. ISBN 974-17-3207-4

Absorption profiling of cyclosporin is a current concept of drug monitoring. A single blood concentration measurement 2 hours after cyclosporin administration (C_2), assumed as a peak level, has been shown to be a good predictor of drug exposure and clinical outcome. The recommendation states that achieving the recommended target level of 1700 ± 340 ng/ml within 3-5 days after renal transplantation is associated with lower rate of acute rejection and nephrotoxicity. The highly variation of pharmacokinetic profile and short limited time make it hard to adjust cyclosporin dose that can reach that target level on time. This study was designed to be a method to predict that optimal dose.

Patients and method : 11 living-related kidney transplant recipients were recruited to receive cyclosporin and were monitored for C_2 level during the 2 weeks before operation by the designed method. The C_2 level were used to predict the optimal cyclosporin dose. All patients will receive cyclosporin of this predicted dose within 12-24 hrs before operation until the 3rd day after operation.

Result :

1. 9 out of 11 patients (81.81%) can reach the target C_2 level on the 3rd day after transplantation without any serious side effect and complication. The most common side effect, which are found in 81.81% of patients are nausea and flushing sensation that usually abate with later dose especially after transplantation.

2. The predicted optimal dose and C_2 level has no correlation with any biological parameters in this study.

Conclusion: The early postoperative optimal cyclosporin dose can be effectively predicted by preoperative C_2 measurement as conducted in this study but cannot be predicted by any biological parameters.

DepartmentMedicine..... Student's signature.....

Field of studyMedicine..... Advisor's signature.....

Academic year.....2002..... Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี จากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลเหล่านี้
ศาสตราจารย์ เกรียง ตั้งสง่า

ท่านได้กรุณาเป็นธุระในการจัดหาเครื่องมือ อุปกรณ์ต่างๆ ตลอดจนให้ความสนับสนุนใน
การจัดหาทุนในการทำวิจัย

ศาสตราจารย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง

ท่านได้ให้ข้อคิดเห็นที่สำคัญ คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ และแนวทางการแก้ปัญหาอย่างดี
รองศาสตราจารย์ เสาวลักษณ์ ชูศิลป์

ท่านได้ให้ความเมตตาสนับสนุนในการแนะนำผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย
อาจารย์นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

ท่านเป็นผู้จุดประกายคำถามในการวิจัย และให้แนวทางและคำแนะนำตลอดการวิจัย
คุณนัฏฐนิชา ยลอารีย์

นักวิทยาศาสตร์ผู้ให้ความช่วยเหลืออย่างดียิ่งในการตรวจระดับยา
พตท.หญิง อรวรรณ ทองนิล

พยาบาลห้องไตเทียมรพ.ตำรวจ ซึ่งให้ความเอื้อเฟื้อเป็นธุระช่วยเหลือในการติดต่อกับ
ผู้ป่วย

บิดาและมารดาของผู้วิจัย

ท่านได้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา

ท้ายที่สุดนี้ขอขอบคุณ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตทุกท่านที่ให้ความร่วมมือใน
การวิจัยอย่างเต็มที่ด้วยความเต็มใจ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฌ
สารบัญภาพ	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฏ
บทที่	
1. บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 วัตถุประสงค์	2
1.3 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	3
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	3
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
2.1 ข้อมูลเบื้องต้นของยาซัยโคลสปอริน(cyclosporin, Cs)	4
2.2 ผลการออกฤทธิ์ของ ซัยโคลสปอริน	5
2.3 กลไกการออกฤทธิ์ภายในเซลล์ของ ซัยโคลสปอริน.....	9
2.4 เภสัชจลนศาสตร์ของ ซัยโคลสปอริน	12
2.5 การวัดระดับ ซัยโคลสปอริน.....	25
2.6 ผลข้างเคียงของ ซัยโคลสปอริน.....	40
3. ระเบียบวิธีวิจัย	42
3.1 รูปแบบการวิจัย	42
3.2 ประชากรและตัวอย่าง.....	42
3.3 เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง	43
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	43
3.5 การสังเกตและการวัด	43
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	47
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	47

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.8 ปัญหาทางจริยธรรม.....	49
3.9 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	50
4. ผลการวิจัย.....	51
4.1 ลักษณะผู้ป่วย.....	51
4.2 ประสิทธิภาพในการนำขนาดยาคาดคะเนมาใช้.....	52
4.3 ความสัมพันธ์ระหว่าง C_0, C_1, C_2, C_4 และ AUC_{0-4} ก่อนและหลังการผ่าตัด.....	55
4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต่อครั้ง หรือขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่อครั้งที่ได้รับ กับ ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} ในแต่ละชั้นการศึกษา.....	57
4.5 ความสัมพันธ์ระหว่าง ขนาดยาที่ให้ ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} หลังการผ่าตัด กับ ค่าต่างๆทางชีวภาพ.....	58
4.6 อาการข้างเคียงที่พบ.....	59
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	60
รายการอ้างอิง	63
ภาคผนวก.....	67
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	71

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1	แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบระหว่างยาซัยโคลสปอรินในรูปแบบเดิมกับรูปแบบใหม่ 15
ตารางที่ 2	ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของ ซัยโคลสปอริน..... 16
ตารางที่ 3	การกระจายของ ซัยโคลสปอรินและเมตาบอไลต์ในเนื้อเยื่อต่างๆ..... 17
ตารางที่ 4	ความสำคัญทางคลินิกของเมตาบอไลต์ของซัยโคลสปอริน..... 17
ตารางที่ 5	ปฏิกริยาระหว่างยา (drug interaction) ของ ซัยโคลสปอริน 20
ตารางที่ 6	ยาที่มีปฏิกริยากับ ซัยโคลสปอริน 21
ตารางที่ 7	ยาซึ่งออกฤทธิ์ลดระดับ ซัยโคลสปอริน..... 22
ตารางที่ 8	ยาซึ่งออกฤทธิ์เพิ่มระดับ ซัยโคลสปอริน..... 23
ตารางที่ 9	ปัจจัยซึ่งมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ ซัยโคลสปอริน..... 24
ตารางที่ 10	ข้อบ่งชี้ในการติดตามผลการรักษาด้วย ซัยโคลสปอริน..... 25
ตารางที่ 11	ข้อแนะนำและแนวปฏิบัติในการวัดระดับยา ซัยโคลสปอริน 27
ตารางที่ 12	แนวปฏิบัติในการติดตามระดับยาซัยโคลสปอริน..... 28
ตารางที่ 13	ลำดับความสามารถในการวิเคราะห์วัดระดับ ซัยโคลสปอริน..... 31
ตารางที่ 14	ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดปฏิเสธไตกับปัจจัยต่างๆ..... 35
ตารางที่ 15	คำแนะนำระดับยา C2 ที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและตับ..... 39
ตารางที่ 16	ผลข้างเคียงของซัยโคลสปอรินต่อระบบต่างๆ 41
ตารางที่ 17	ลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 11 ราย..... 51
ตารางที่ 18	ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และระดับยาที่ตรวจวัดได้ในขั้นตอนการศึกษาที่1.... 53
ตารางที่ 19	ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และระดับยาที่ตรวจวัดได้ในขั้นตอนการศึกษาที่2... 54
ตารางที่ 20	ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และระดับยาที่ตรวจวัดได้ในขั้นตอนการศึกษาที่3... 55
ตารางที่ 21	ความสัมพันธ์ระหว่าง AUC_{0-4} และระดับยา ณ ชั่วโมงต่างๆ ในการศึกษา ขั้นที่1..... 56
ตารางที่ 22	ความสัมพันธ์ระหว่าง AUC_{0-4} และระดับยา ณ ชั่วโมงต่างๆ ในการศึกษา ขั้นที่2..... 56
ตารางที่ 23	ความสัมพันธ์ระหว่าง AUC_{0-4} และระดับยา ณ ชั่วโมงต่างๆ ในการศึกษา ขั้นที่ 3..... 56

สารบัญตาราง (ต่อ)

	หน้า
ตารางที่ 24	ความสัมพัทธ์ระหว่างขนาดยาต่อ ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} ในการศึกษา ขั้นที่ 1..... 57
ตารางที่ 25	ความสัมพัทธ์ระหว่างขนาดยาต่อ ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} ในการศึกษา ขั้นที่ 1..... 57
ตารางที่ 26	ความสัมพัทธ์ระหว่างขนาดยาต่อ ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} ในการศึกษาขั้นที่ 1..... 57
ตารางที่ 27	ความสัมพัทธ์ระหว่าง ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} กับค่าต่างๆ ทางชีวภาพ..... 58
ตารางที่ 28	จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียง..... 59

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1	โครงสร้างของ Cyclosporin 4
รูปที่ 2	ขั้นตอนของขบวนการยับยั้งการทำงานของ T cell โดยซัยโคลสปอริน6
รูปที่ 3	ผลของ CsA ต่อเซลล์ชนิดต่างๆในระบบภูมิคุ้มกัน..... 7
รูปที่ 4	กลไกการออกฤทธิ์ของ ซัยโคลสปอริน ในสิ่งที่มีชีวิต..... 8
รูปที่ 5	Dual domain concept สำหรับการเกิดการกดภูมิคุ้มกันโดยซัยโคลสปอริ... 10
รูปที่ 6	T cell signaling pathways 11
รูปที่ 7	กลไกการออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันต่อ "T cell signal transduction pathways" ของ ซัยโคลสปอริน, FK506 และ Rapamycin 12
รูปที่ 8	ความแปรปรวนของระดับยาซัยโคลสปอรินในบุคคลเดียวกัน (%CV intrapatient variability)..... 14
รูปที่ 9	ความแปรปรวนของระดับยาซัยโคลสปอรินระหว่างบุคคล (%CV interpatient variability)..... 14
รูปที่ 10	"Time-concentration curve" ช่วง 24 ชั่วโมง ภายหลังจากการให้ ซัยโคลสปอริน 1 ขนาดในบุคคลต่างๆ.. 15
รูปที่ 11	เมตาบอลิซึมของยาซัยโคลสปอริน..... 19
รูปที่ 12	ระดับยาซัยโคลสปอรินหลังรับประทานยา ซึ่งมีความแตกต่างกันมากใน 4 ชั่วโมงแรก..... 33
รูปที่ 13	การเปรียบเทียบระดับยา AUC ₀₋₄ ในผู้ป่วยที่มีการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (rejectors) และไม่มีการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (non rejectors)..... 34
รูปที่ 14	การเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (rejectors) ที่มีระดับยา AUC ₀₋₄ ต่างๆ กัน..... 34
รูปที่ 15	ระดับยา C ₀ ในผู้ป่วยที่มีการปฏิเสธและไม่ปฏิเสธไต..... 36
รูปที่ 16	โอกาสในการปลอดจากการปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ระดับยา C ₂ ต่างๆ ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด..... 37
รูปที่ 17	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ C ₀ , C ₂ , C ₃ กับ AUC 0-4 ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด37
รูปที่ 18	การเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ในผู้ป่วย ที่มีระดับยา C ₂ ในวันที่ 7 หลังการผ่าตัด มากกว่าหรือน้อยกว่า 1.5 ug/ml..... 38

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

CsA	=	cyclosporine A
AUC	=	area under the curve
AUC _{0-x}	=	area under the curve during 0-x hrs after dosing
Cx	=	cyclosporine level at x hours after dosing



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การรักษาผู้ป่วยที่มีการทำงานของอวัยวะเสื่อมระยะสุดท้ายด้วยวิธีปลูกถ่ายอวัยวะ เป็นการรักษาที่ดีที่สุดของหลายๆสภาวะในปัจจุบัน เนื่องจากสามารถทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และสามารถลดค่าใช้จ่ายโดยรวมลง โดยเฉพาะเมื่อเทียบกับ dialysis ในกรณีของ ผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้าย ในช่วงเวลาเกือบ 20 ปีที่มีการนำ ซัยโคลสปอริน (cyclosporine, Cs) มาใช้เพื่อป้องกันการสลายตัวในการปลูกถ่ายอวัยวะ พบว่า cyclosporin A (CsA) ออกฤทธิ์ได้ดี มีฤทธิ์กดระบบภูมิคุ้มกันที่จำเพาะกว่ายากดภูมิคุ้มกันในยุคแรกๆ และไม่กดไขกระดูก ซัยโคลสปอริน ทำให้อัตราการรอดของผู้ป่วยและอวัยวะที่ปลูกถ่าย (patient and graft survival) ดีขึ้น ผู้ป่วยไม่ต้องเสี่ยงกับผลข้างเคียงและภาวะ cushing จาก steroid มากเกินไป จนเป็นยาหลักที่สำคัญตัวหนึ่งใน โปรโตคอลยากดภูมิคุ้มกันของการปลูกถ่ายอวัยวะในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามมีความยากลำบาก ในทางปฏิบัติในการนำซัยโคลสปอรินมาใช้ในการรักษาคือ ซัยโคลสปอรินเป็นยาที่มีความแปรปรวนของเภสัชจลนศาสตร์มาก อีกทั้งเป็นยาที่มี therapeutic window แคบ อาจก่อให้เกิดการปฏิเสธไต (acute rejection) ในผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำเกินไป หรือก่อให้เกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ในผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงเกินไป ทำให้ต้องอาศัยการติดตามระดับยาเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย วิธีการติดตามระดับยาที่ปฏิบัติกันแพร่หลายในปัจจุบันคือการติดตามระดับยา ณ จุดเวลาก่อนรับประทานยา โดยอนุมานว่าตรงกับที่ระดับยาต่ำสุด (C_0) นั้นปรากฏว่า มีความสัมพันธ์ที่ด้อยต่อผลทางคลินิก แนวความคิดใหม่ในปัจจุบันจึงให้ความสนใจไปที่ระดับยาในช่วง 4 ชั่วโมงแรก หลังการรับประทานยา ซึ่งพบว่าความแตกต่างของระดับยาซัยโคลสปอรินระหว่างบุคคลจะมีมากที่สุด ในช่วงเวลานี้และน้อยลงเรื่อยๆหลังจากนั้น¹ จึงเป็นช่วงที่เหมาะสมที่จะใช้เป็นตัวแทนระดับยาทั้งหมด ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ AUC_{0-4} มากกว่า 4400 นาโนกรัมต่อมิลลิเมตร x ชั่วโมง ในช่วง 3 วันแรกหลังการผ่าตัด จะมีโอกาสเกิดการปฏิเสธไตต่ำที่สุด และระดับ AUC_{0-4} ที่ต่ำกว่า 5500 นาโนกรัมต่อมิลลิเมตร x ชั่วโมง จะมีโอกาสเกิดการพิษต่อไตจากยาต่ำที่สุด^{2 3} แต่อย่างไรก็ตาม การติดตาม

ระดับยาโดยใช้ AUC ต้องอาศัยการตรวจวัดระดับยาหลายจุด ทำให้มีความยุ่งยาก เสียเวลาและค่าใช้จ่ายมาก ทำให้ไม่เป็นที่นิยมในทางปฏิบัติ จึงมีการศึกษาเพื่อหาวิธีติดตามระดับยาที่มีความสัมพันธ์ที่ดีกับผลทางคลินิกและไม่ยุ่งยาก ซึ่งพบว่ามีความสอดคล้องกันในหลายการศึกษา กล่าวคือ ระดับยา ณ จุดเวลาที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (C_2) จะมีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า AUC_{0-4} และ ผลทางคลินิกสูงสุด²⁻⁵ จึงมีข้อเสนอแนะให้ใช้ระดับ C_2 เป็นดัชนีที่ใช้ในการติดตามระดับยาแทนค่า AUC และ C_0 โดยแนะนำให้ปรับขนาดยาซียโคลสปอรินให้ได้ระดับ C_2 เท่ากับ 1700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายใน 3-5 วันหลังการผ่าตัด ซึ่งจะทำให้มีโอกาสเกิดการปฏิเสธไตฉับพลัน (acute rejection) และ พิษต่อไต (nephrotoxicity) ต่ำที่สุด^{5,6}

ในปัจจุบันเนื่องจากไม่ทราบขนาดยาซียโคลสปอรินที่เหมาะสม ผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจะได้รับยาซียโคลสปอริน ในขนาดยาที่คิดตามน้ำหนักตัวซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละสถาบัน เนื่องจากความแปรปรวนของเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยแต่ละรายดังได้กล่าวไว้แล้ว และระยะเวลาอันจำกัด ทำให้เป็นการยากที่จะได้ระดับ C_2 ที่เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงระยะ 3 วันแรกหลังการผ่าตัดตามข้อเสนอแนะข้างต้น สันนิษฐานว่าหากสามารถทราบวิธีหาขนาดยาที่เหมาะสมก่อนการผ่าตัด จะสามารถปรับยาเพื่อให้ได้ระดับ C_2 ที่เหมาะสมได้โดยง่ายในช่วงเวลาดังกล่าว ซึ่งจะทำให้มีโอกาสเกิดการปฏิเสธไตฉับพลัน (acute rejection) และ พิษต่อไต (nephrotoxicity) ต่ำที่สุด⁵

1.2 วัตถุประสงค์

ก. วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาว่า การศึกษาระดับยาซียโคลสปอรินในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไต จะสามารถนำมาใช้คาดคะเนหาขนาดยาที่เหมาะสมที่จะให้แก่ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดได้หรือไม่ โดยใช้ระดับยาในเลือด ณ ชั่วโมงที่ 2 หลังรับประทานยา (C_2 level) เป็นดัชนีที่ใช้ในการติดตาม

ข. วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาว่า 1. ระดับ C_2 มีความสัมพันธ์กับค่า AUC_{0-4} หรือไม่
2. ขนาดยาที่เหมาะสม ระดับ C_2 ค่า AUC_{0-4} มีความสัมพันธ์กับข้อมูลทางชีวภาพต่างๆ เช่น อายุ เพศ ความสูง น้ำหนัก หรือไม่

1.3 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

นำผู้ป่วยที่จะได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตโดยได้รับบริจาคจากญาติใกล้ชิด (living-related donor) มาทำการศึกษาโดยให้รับประทานยาซัยโคลสปอรินก่อนการผ่าตัดภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ แล้วทำการตรวจวัดระดับยาก่อนการรับประทานยา และ ณ ชั่วโมงที่ 1 2 และ 4 หลังการรับประทานยา นำระดับยา C_2 ที่ตรวจได้มาคำนวณหาขนาดยาคาดคะเน นำขนาดยาคาดคะเนที่ได้ให้แก่ผู้ป่วยภายในระยะเวลา 12-24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด จนถึงวันที่ 3 หลังการผ่าตัด แล้วทำการตรวจระดับยาเช่นเดิมอีกครั้ง ประเมินผลว่าสามารถทำให้ได้ระดับยาที่ต้องการคือระดับ C_2 เท่ากับ 1700 ± 340 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นจำนวนร้อยละเท่าไร และนำระดับยาที่วัดได้และค่า AUC_{0-4} มาหาความสัมพันธ์ซึ่งกันและกันรวมถึงความสัมพันธ์กับค่าทางชีวภาพต่างๆ ด้วย

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

เพื่อนำข้อมูลการศึกษามาประยุกต์ใช้ในการคาดคะเนขนาดยาซัยโคลสปอรินที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยหลังการผ่าตัด ในช่วงระยะ 3-5 วันแรกหลังการผ่าตัด ซึ่งจะนำไปสู่โอกาสเกิดการปฏิเสธไต และพิษต่อไตจากยาต่ำที่สุด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

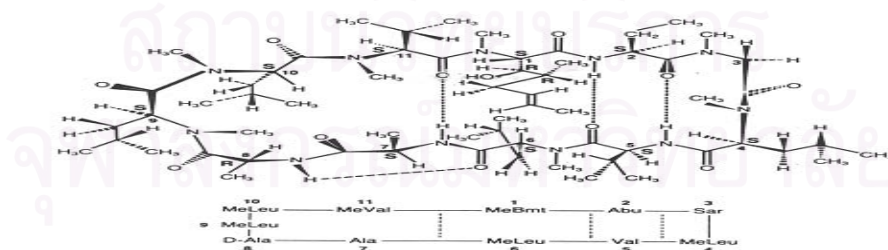
บทที่ 2

การปฏิสัมพันธ์ของยาที่เกี่ยวข้อง

2.1 ข้อมูลเบื้องต้นของยาไซโคลสปอริน (cyclosporin, Cs)⁷

ไซโคลสปอริน เป็น polypeptide ที่มีลักษณะเป็นโมเลกุลเรียงกันเป็นวง (รูปที่ 1) มีฤทธิ์เป็นกลาง ละลายได้ดีในไขมัน ประกอบด้วยกรดอะมิโน 11 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 1203 แยกได้เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1971 จากเชื้อรา *Tolypocladium inflatum* gams⁸ ต่อมาในปี ค.ศ.1976 Borel และคณะ⁹ รายงานว่า ไซโคลสปอริน มีฤทธิ์การกดภูมิคุ้มกันที่แรง และมีความจำเพาะต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันชนิด T lymphocyte-dependent, cell-mediated immune response

ไซโคลสปอริน จากธรรมชาติมี 25 ชนิด และอนุพันธ์ (derivatives) อีกกว่า 2,000 ชนิด อนุพันธ์ที่ถูกนำมาใช้ในคนอย่างแพร่หลาย คือ cyclosporin A (CsA) นอกจากนั้นยังมี CsB, C, D, ฯลฯ ไซโคลสปอริน แต่ละชนิดมีโครงสร้างการเรียงตัวของโมเลกุลคล้ายกับ CsA แต่ต่างกันที่ชนิดของกรดอะมิโน เช่น (Thr²)-Cs (Cyclosporin C), (Val²)-Cs (cyclosporin D), (Nval²)-Cs (cyclosporin G), (Nva^{2,5})-Cs (cyclosporin M) พบว่า CsA มีฤทธิ์แรงที่สุด CsA analogue หลายชนิดได้ถูกคิดค้นขึ้นเพื่อให้มีผลทางชีวภาพ (biological potency) ดีขึ้น โดยลดฤทธิ์ข้างเคียงลง แต่พบว่ายังไม่มี analogue ตัวใดเลยที่ดีกว่า CsA (ในบทความนี้จะใช้คำ CsA, Cs หรือ cyclosporin A) แทน ไซโคลสปอริน ทั้งหมด

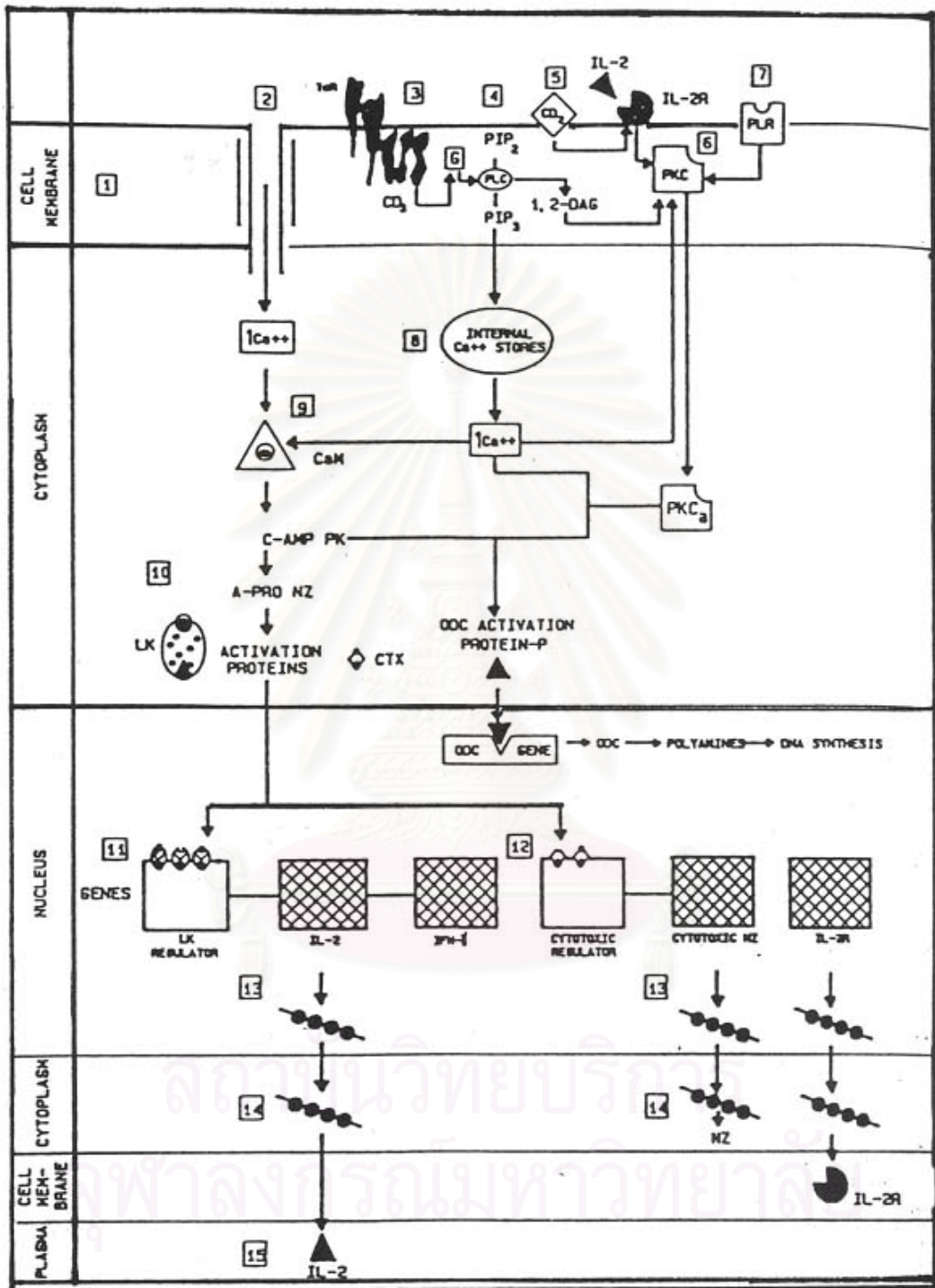


รูปที่ 1 โครงสร้างของ Cyclosporin A⁷

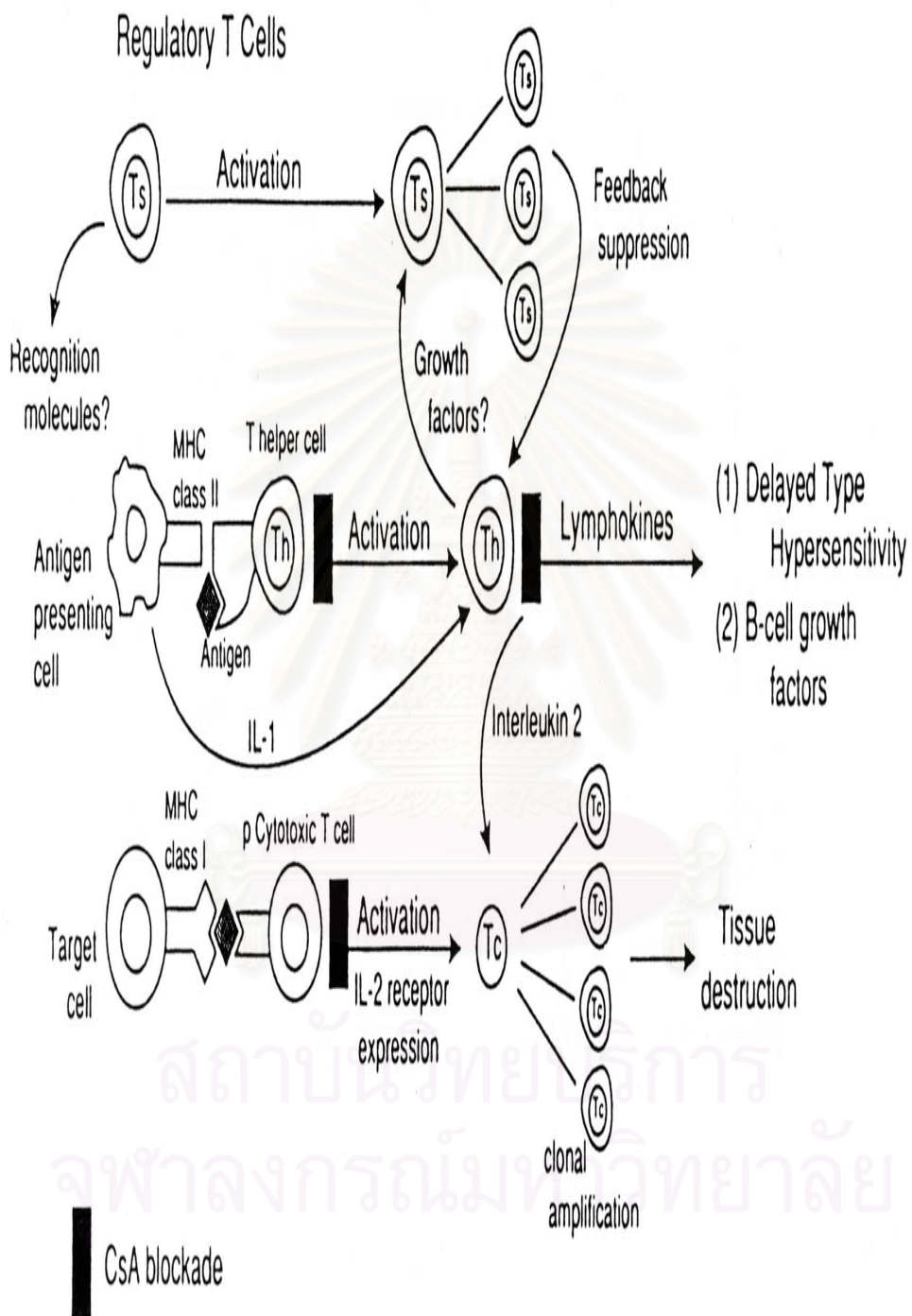
2.2 ผลการออกฤทธิ์ของ ซัยโคลสปอริน

CsA มีฤทธิ์หลายด้าน เช่น ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน ฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา ฤทธิ์ต้านปรสิต ฤทธิ์ต้านการอักเสบเรื้อรัง ฯลฯ ฤทธิ์ของ CsA ที่ถูกนำมาใช้มากที่สุดคือ ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน CsA ออกฤทธิ์ได้แรงและจำเพาะต่อ lymphocyte โดยเฉพาะ T lymphocyte ชนิด T helper cells แต่มีผลน้อยต่อการทำงานของ phagocytes และ hematopoietic stem cells CsA มิได้เป็น lymphocytotoxicity เพราะขบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ lymphocytes จะกลับคืนได้หลังหยุดยา CsA ไม่มีผล mutagenic CsA ออกฤทธิ์ที่ T helper cells โดยยับยั้งขบวนการสร้าง interleukin-2 (IL-2), IL-3, IL-4, interferon- γ (IF- γ) และ tumor necrotic factor- α (TNF- α) แต่ไม่มีผลต่อ IL-1, TNF-, TNF- ซึ่งสร้างโดย antigen-presenting cells และ macrophages⁹ CsA จะออกฤทธิ์เมื่อเซลล์อยู่ในระยะ G0 หรือ G1 ในระยะแรกๆเท่านั้น ซึ่งเป็นระยะภายหลังจากการเกิด T cell activation แล้ว พบว่า CsA จะไม่ยับยั้งขบวนการขั้นตอนแรกที่เกี่ยวข้องกับ signal transduction ผ่านเซลล์เมมเบรน (รูปที่ 2 ขั้นตอนที่ 1 และ 2) และขบวนการ calcium influx ทำให้แอนติเจนแปลกปลอม (ซึ่งอาจเป็น alloantigen จากอวัยวะที่ปลูกถ่ายเข้าไป) สามารถจับกับ T cell receptor ได้ เชื่อกว่ากลไกที่เป็นไปได้ในการออกฤทธิ์ของ CsA ต่อ T cell คือเข้าไปยับยั้งการสร้าง activation protein ที่ทำหน้าที่ขนส่งข้อมูลจากไซโตพลาสซึมสู่นิวเคลียส (รูปที่ 2 ขั้นตอนที่ 10) หรือ CsA ออกฤทธิ์ที่นิวเคลียสเลย จึงยับยั้งตัวที่กระตุ้นการสร้าง lymphokines (รูปที่ 2 ขั้นตอนที่ 11) พบว่า CsA ที่ขนาด 10-1000 ไมโครกรัม/ลิตร จะยับยั้ง T cytotoxic cell-precursors ได้ร้อยละ 90 ซึ่งเป็นผลโดยอ้อมจากการที่ T helper cells ถูกยาขัดขวางไม่ให้หลั่ง IL-2 ส่วนผลต่อ T suppressor cells นั้น พบว่า CsA กระตุ้น T suppressor cells ซึ่งผลอันนี้เองทำให้ไปยับยั้ง T cytotoxic cells ในที่สุด (รูปที่ 3)

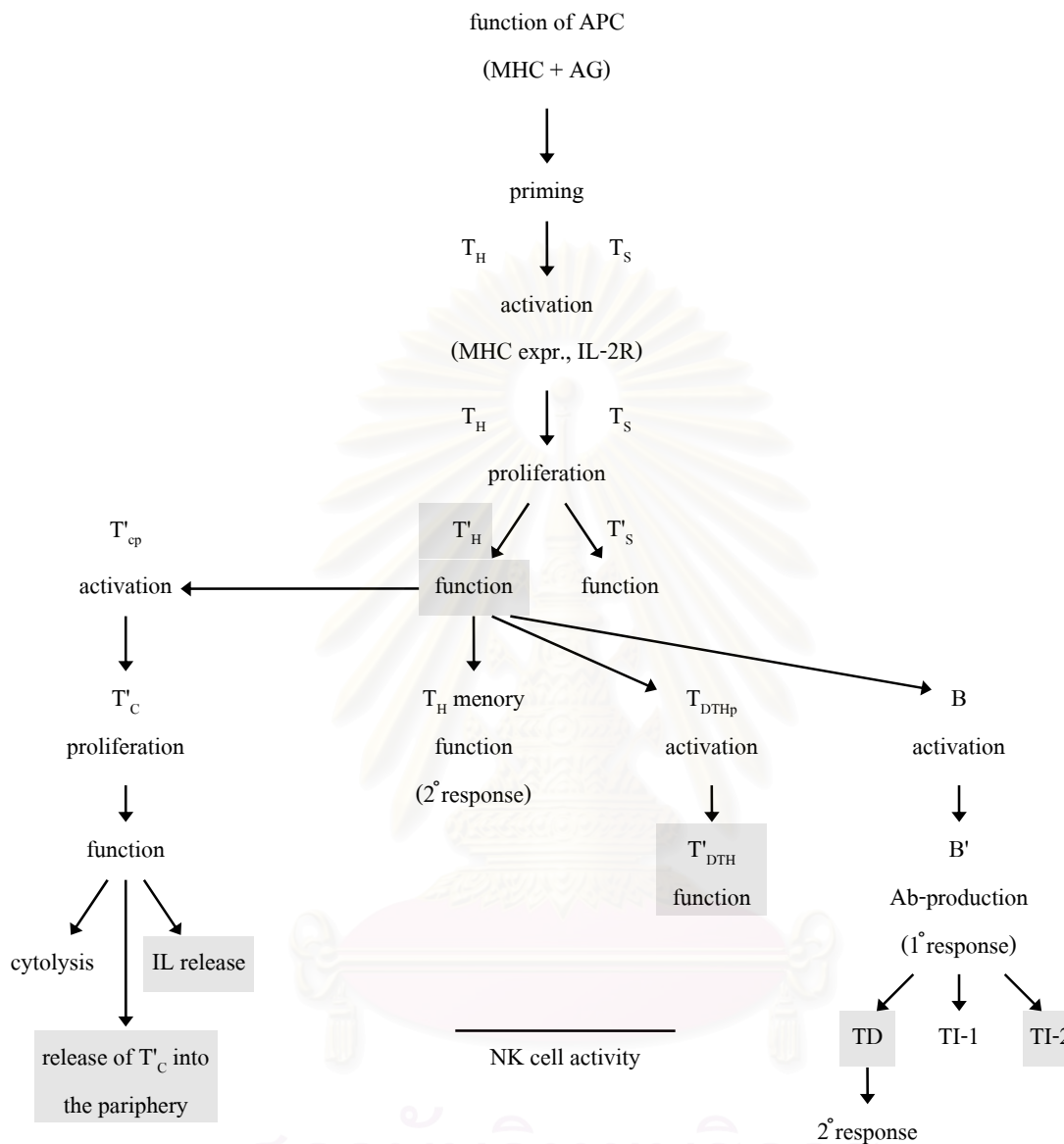
ผลของ CsA ต่อระบบภูมิคุ้มกันส่วนอื่น พบว่าส่วนใหญ่เป็นผลโดยอ้อม CsA ยับยั้งการนำเสนอแอนติเจน (ในความเข้มข้นมากกว่า 1 มิลลิกรัม/ลิตร)¹⁰ ยับยั้งขบวนการกลืนกินแอนติเจนโดยวิธี pinocytosis ยับยั้งการกระตุ้น B cells ซึ่งอาศัย T cell CsA มีผลน้อยต่อ natural killer cells และไม่มีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดอื่นๆ (รูปที่ 3) ผลต่อ accessory cells คือรบกวนปฏิกริยาระหว่าง T lymphocytes กับ macrophages และลดการทำงานของ macrophages ทำให้ effector limb ของระบบภูมิคุ้มกันทำงานน้อยลง ผลต่อ thymus คือ ยับยั้งการทำงานของ thymus gland และยับยั้ง programmed cell death ซึ่งอาจมีผลให้ผู้ป่วยเปลี่ยนไตที่ได้รับ CsA อยู่ มีระยะพักฟื้น (recovery phase) หลังเกิดไตวายเฉียบพลันนานกว่าปกติ เพราะ programmed cell death มีบทบาทสำคัญในการซ่อมแซม renal tubular epithelial cell หลังการเกิดไตวายเฉียบพลัน



รูปที่ 2 ขั้นตอนของขบวนการยับยั้งการทำงานของ T cell โดย CsA⁷



รูปที่ 3 ผลของ CsA ต่อเซลล์ชนิดต่างๆในระบบภูมิคุ้มกัน⁷



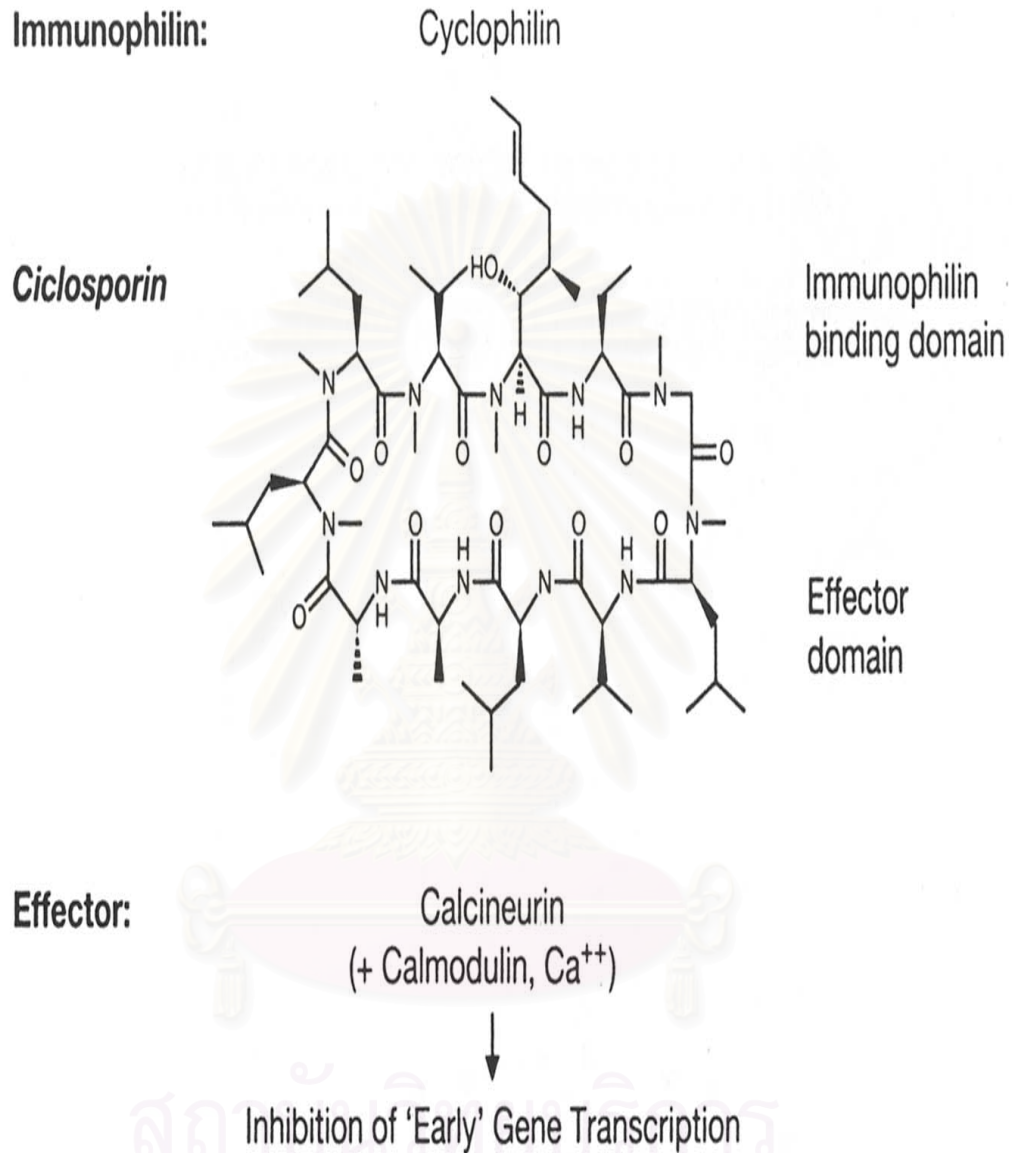
รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของ ซัยโคลสปอริน ในสิ่งที่มีชีวิต

APC, antigen presenting cell; MHC, major histocompatibility complex; AG, antigen; T_H , T helper cell; T_S , T suppressor cell; IL-2R, interleukin-2 receptor; T' , B', activated cell; T'_{cp} , cytotoxic T precursor; T'_c , cytotoxic T cell; T'_{DTHp} , precursor of T'_{DTH} cell; T'_{DTH} , T cell mediating delayed type hypersensitivity; Ab, antibody; TD, thymus-dependent antigens; TI, thymus-independent antigens; IL, interleukin; NK, natural killer cell. ซองสีเหลี่ยมบ่งชี้ขั้นตอนที่ไวต่อการออกฤทธิ์ของ CsA ส่วนขั้นตอนอื่นจะติดต่อการออกฤทธิ์ของ CsA⁷

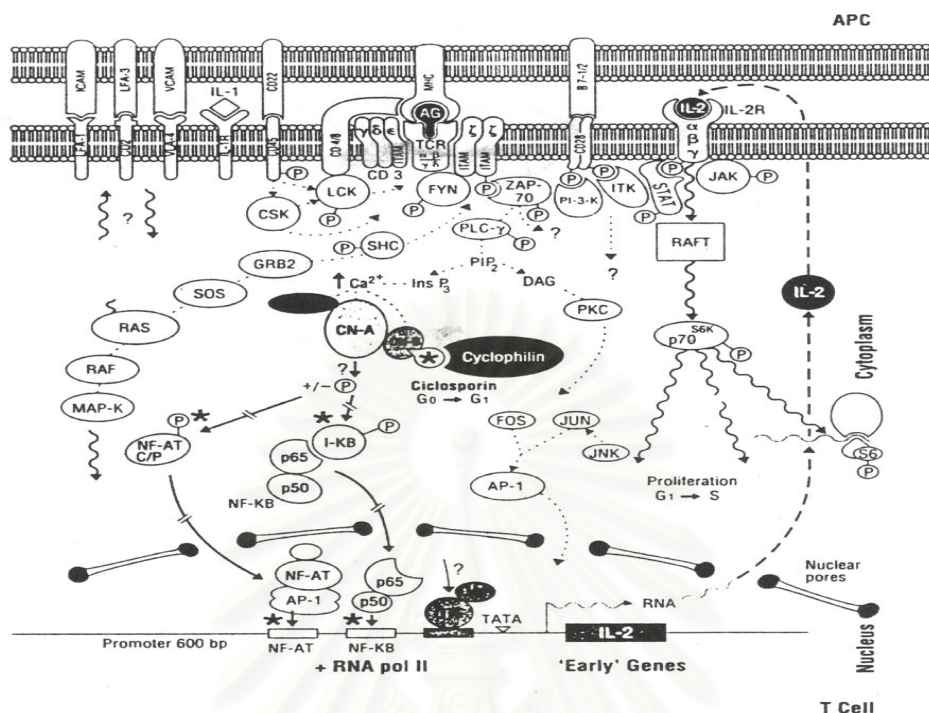
2.3 กลไกการออกฤทธิ์ภายในเซลล์ของ ซัยโคลสปอริน

ปัจจุบันพบว่า CsA ออกฤทธิ์ที่ไซโตพลาสซึมภายในเซลล์ แต่จะไม่มีผลต่อขบวนการถ่ายถอดข่าวสารที่เมมเบรนของเซลล์ หรือขบวนการอื่นๆที่เกิดภายหลังการกระตุ้น

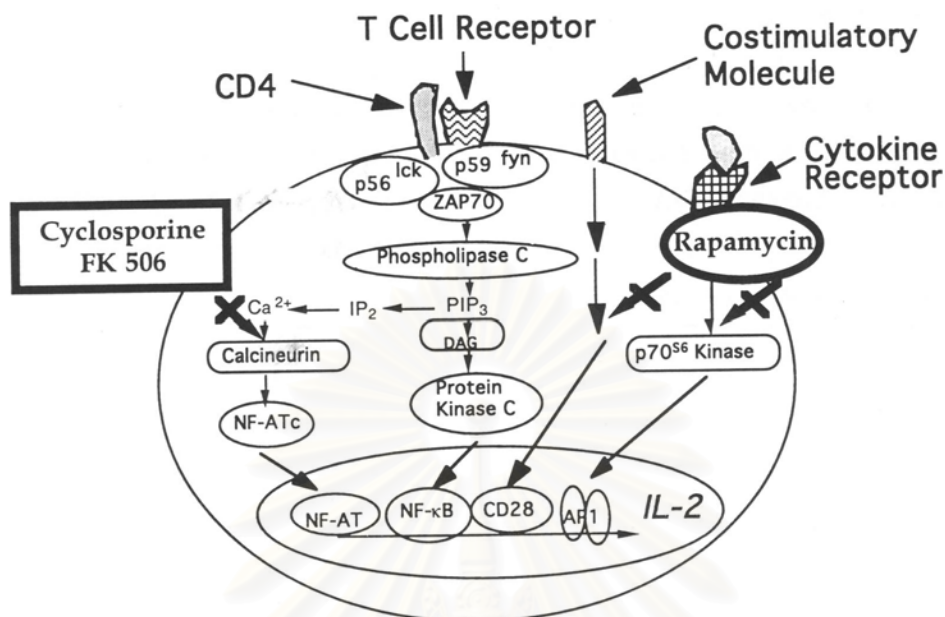
การศึกษาในช่วงแรกพบว่า CsA จับกับโมเลกุลในไซโตพลาสซึมชื่อ cyclophilin ซึ่งมีฤทธิ์ peptidyl-prolyl cis-trans isomerase แล้วทำให้ isomerase activity ถูกยับยั้ง แต่ต่อมาพบว่าการยับยั้งนี้ไม่ได้มีผลต่อการก่อกำเนิดโดยตรง เพราะสาร analogues ของ CsA ซึ่งสามารถจับกับ cyclophilin และยับยั้ง isomerase activity ไม่ได้มีผลในการก่อกำเนิด¹¹ ปัจจุบันพบว่าเมื่อ CsA จับกับ cyclophilin แล้วจะเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างก่อน (cyclophilin-CsA complex) Cyclophilin เป็นหนึ่งใน family ของ Immunophilin (Immunosuppressant-binding protein) Immunophilin มีทั้งแบบทั่วไป (general) และจำเพาะต่อเนื้อเยื่อ (tissue specific) CsA จับกับ Cyclophilin ด้วยส่วนของโมเลกุลตำแหน่งที่ 1, 2, 9, 10 และ 11 (รูปที่ 1) โดยมีความง่ายในการจับ (affinity) ที่สูง K_d (CsA) = 6 nM โมเลกุลของ CsA มี 2 regulatory domains (รูปที่ 5) คือ Cyclophilin-binding domain และ effector domain ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการก่อกำเนิด แล้วไปยับยั้งเอนไซม์ serine/threonine phosphatase ชื่อ calcineurin (พบว่า CsA จับกับ calmodulin เช่นกัน แต่ยังไม่พบความสำคัญแต่อย่างใด) การจับของ cyclophilin-CsA complex นั้นต้องอาศัยแคลเซียม complex นี้จับที่ B-subunit ของ calcineurin ซึ่งใช้เป็นส่วนกระตุ้น calcineurin A (รูปที่ 6) ผลของการจับนี้จะไปยับยั้งการกระตุ้นของ calcineurin ต่อ cytoplasmic nuclear factors ของ activated T cells (NF-AT) ซึ่งมีส่วนควบคุมการทำงานของยีน (gene transcription) ที่คุมการสร้าง IL-2¹² TNF- α และ cytokines ตัวอื่น (รูปที่ 7) กลไกภายในเซลล์ของเซลล์ nonlymphocytes ยังไม่ทราบชัดเจนนัก การตอบสนองต่อ CsA ที่แตกต่างกันในเซลล์ชนิดต่างๆทั้งในด้านฤทธิ์ก่อกำเนิด และผลข้างเคียง เชื่อว่าอาจเกิดจากระดับ calcineurin และ cyclophilins ต่างกัน เช่น ฤทธิ์ก่อกำเนิดที่จำเพาะต่อ T lymphocytes อาจเนื่องจาก T lymphocytes มีระดับ calcineurin ที่ต่ำ และขบวนการ dephosphorylation ภายในเซลล์ต้องอาศัยการกระตุ้น (catalyzed) จาก calcineurin เท่านั้น



รูปที่ 5 Dual domain concept สำหรับการเกิดการกดภูมิคุ้มกันโดยซัยโคลสปอริน⁷



รูปที่ 6 T cell signaling pathways ภายหลังจากกระตุ้น T cell receptor (TCR) หรือ IL-2 receptor (IL-2R). ในภาวะที่มี costimulatory signals ซึ่งถูกสร้างโดยปฏิกิริยาระหว่าง cell surface receptor หลายชนิด (ได้แก่ CD28/B7-1,2; LFA-1/ICAM; CD2/LFA-3; CD45/CD22; IL-1R/IL-1).⁷ Major histocompatibility complex (MHC) ทำหน้าที่เป็น Antigen (Ag) ถูก antigen presenting cell (APC) นำเสนอต่อร่างกายและเกิดกระบวนการ T cell differentiation (มีการเปลี่ยนแปลงจาก G0→G1) ซึ่งนำไปสู่การสร้างและหลั่ง lymphokine และ Proliferation (จาก G1→S) ของ antigen-specific T cell. พบว่ามี signal transduction หลายขั้นตอนได้แก่ phosphorylation และ dephosphorylation (P) ของ tyrosine, threonine, หรือ serine residues ของ intracellular signaling proteins นำไปสู่กระบวนการ gene transcription ของ "early" genes เช่น IL-2. ซัยโคลสโพรลีน ออกฤทธิ์กีดกันด้วยเริ่มตั้งแต่ช่วงที่เกี่ยวข้องกับ membrane ในช่วงแรก ได้แก่ การกระตุ้น phospholipase C- γ (PLC- γ) และนำ tyrosine kinases (เช่น LCK, FYN, CSK, ZAP-70) และ SHC ไปยัง "Immunoreceptor Tyrosin-based Activation Motifs" (ITAM) ใน ϵ และ ζ -chains ของ TCR/CD3 complex



รูปที่ 7 กลไกการออกฤทธิ์ก่อกวมกันต่อ "T cell signal transduction pathways" ของ

ซัยโคลสปอริน, FK506 และ Rapamycin. ซัยโคลสปอริน และ FK 506 ยับยั้ง serine/threonine phosphatase calcineurin ในส่วน Ca^{2+} -dependent ของ T cell receptor pathway. Rapamycin ยับยั้ง costimulatory และ IL-2R pathways ในขั้นตอนก่อน p70S6 kinase. ซัยโคลสปอริน และ FK506 ไม่มีผลยับยั้ง costimulatory pathway. ในขณะที่ rapamycin ไม่มีผลต่อ T cell receptor pathway.⁷

2.4 เกสัชจลนศาสตร์ของ ซัยโคลสปอริน

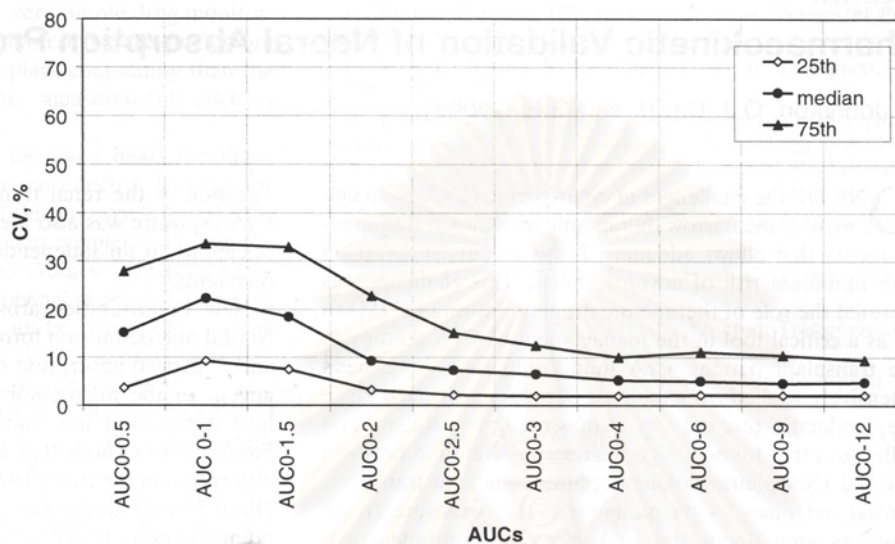
CsA มีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันมากทั้งในผู้ป่วยคนเดียวกัน และระหว่างผู้ป่วยแต่ละคน (inpatient and interpatient variability) ความแตกต่างนี้ทำให้มีความสัมพันธ์ที่ไม่แน่นอนระหว่างขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ กับระดับยาในเลือด แพทย์จำเป็นต้องทราบปัจจัยที่มีผลต่อความแตกต่างนี้ และปรับปัจจัยที่ควบคุมได้ เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี ปัจจัยที่ควบคุมได้¹³ เช่น ขนาดยา ระยะเวลาที่ให้ยา การให้ยาก่อน-หลังอาหาร ยาที่ใช้ร่วมกัน รูปแบบของยา CsA และปัจจัยที่มีผลต่อวิธีการวัดระดับยาในเลือด ความแตกต่างดังกล่าวเกิดได้กับการดูดซึม การกระจายตัว เมตาบอลิซึม และการกำจัดยา

2.4.1 การดูดซึม

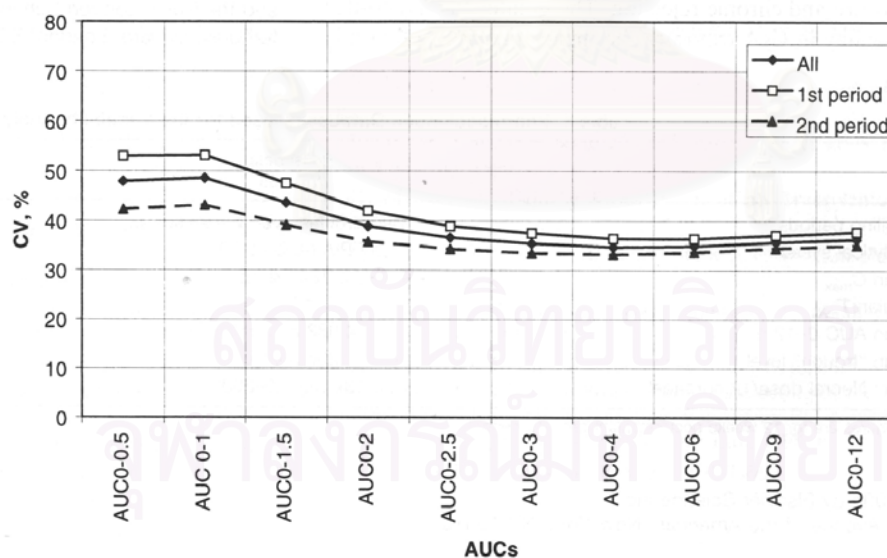
CsA ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมซ้ำๆที่ลำไส้เล็ก การดูดซึมของยาเป็นไปตามลักษณะของ "zero-order" กล่าวคือ การดูดซึมจะคงที่ไม่ขึ้นกับปริมาณยา แต่จะขึ้นกับระยะเวลาของยาที่อยู่ในทางเดินอาหาร (gut transit time) และน้ำดีเป็นหลัก เนื่องจาก CsA มีคุณสมบัติที่ละลายได้ดีมากในไขมัน (lipophilic) มีค่า partition coefficient 4000¹⁴ การดูดซึมต้องอาศัยน้ำดี (bile salt) และไขมัน เป็นตัวช่วย

CsA ชนิดรับประทานแบบมาตรฐาน (standard oral formulation) มี 2 ชนิดคือ oil-based solution และ gelatin capsules CsA ที่สัมผัสกับ gastrointestinal fluid จะมีลักษณะเป็นส่วนผสมของ crude oil-in-water droplet ส่วนผสมนี้ต้องอาศัยน้ำดีช่วยในขบวนการ emulsification แล้วจึงถูกย่อย (mixed micellar phase) และได้ CsA ซึ่งจะถูดูดซึมต่อไป¹⁵ โดยต้องผ่าน 3 กระบวนการดังต่อไปนี้ 1) calcium soap precipitation ที่มี ชัยโคลสโปริน เป็นส่วนประกอบอยู่ด้วย 2) aqueous mixed micellar phase เป็นขั้นตอนที่สำคัญ เพราะ CsA ต้องถูกละลายในส่วนนี้ 3) Oily phase จาก tri และ diglycerides CsA ส่วนใหญ่จะละลายในส่วนนี้ จะเห็นว่า CsA รูปแบบที่เป็นน้ำจะทำให้การดูดซึมเกิดไม่สมบูรณ์แบบ เพราะการแตกตัวของ CsA ไม่ได้เกิดขึ้นที่ ต้องผ่านหลายขั้นตอน โดยเฉพาะต้องมีการย่อยสลาย CsA จาก oily phase ก่อน และการดูดซึมของ CsA เปลี่ยนแปลงตามลักษณะอาหาร น้ำดี การเคลื่อนไหวของกระเพาะและลำไส้ CsA จึงถูกพัฒนาให้มีรูปแบบใหม่ คือ Microemulsion-Based Formulation (Sandimmun Neoral[®]) ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการศึกษานี้ โดยมีคุณสมบัติ bioavailability ที่สูงกว่า มีค่าเท่ากับประมาณร้อยละ 73±22 เปรียบเทียบกับ bioavailability ของ sandimmune ซึ่งเท่ากับ ร้อยละ 30±13 และมีการดูดซึมยาที่เร็วขึ้น ทำให้มีระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 1 ถึง 2 ชั่วโมง หลังรับประทานยา และให้ระดับ AUC ที่สูงกว่า AUC จากการบริหารยา sandimmune ในขนาดเดียวกันถึงร้อยละ 70-135 อีกทั้งพบว่าระดับ AUC นี้จะมีระดับความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ $r = 0.61-0.7$ แต่อย่างไรก็ตาม ชัยโคลสโปรินในรูปแบบ emulsion ยังคงมี inpatient และ interpatient variability อยู่มาก¹ กล่าวคือ สำหรับ inpatient variability ระดับยาจะแปรปรวนมากที่สุดภายใน 1-2 ชั่วโมงแรกหลังการรับประทานยา และลดลงสู่ภาวะคงที่ที่ความแปรปรวนระดับต่ำตั้งแต่ชั่วโมงที่ 4-12 โดยมีค่า mean % coefficient variability ตั้งแต่ ร้อยละ 9-22 ใน 2 ชั่วโมงแรก และคงที่ ณระดับร้อยละ 5 ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 4-12 ระดับความแปรปรวนมากที่สุดอยู่ ณ ชั่วโมงที่ 1 มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 24 สำหรับ interpatient variability พบว่า median % CV จะสูงที่สุดใน 2 ชั่วโมงแรกเช่นกัน โดยมีค่าเท่ากับ ร้อยละ 42-53 และคงที่ ณ

ระดับ ร้อยละ 35 ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 4-12 โดยระดับความแปรปรวนมากที่สุดอยู่ ณ ชั่วโมงที่ 1 มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 70



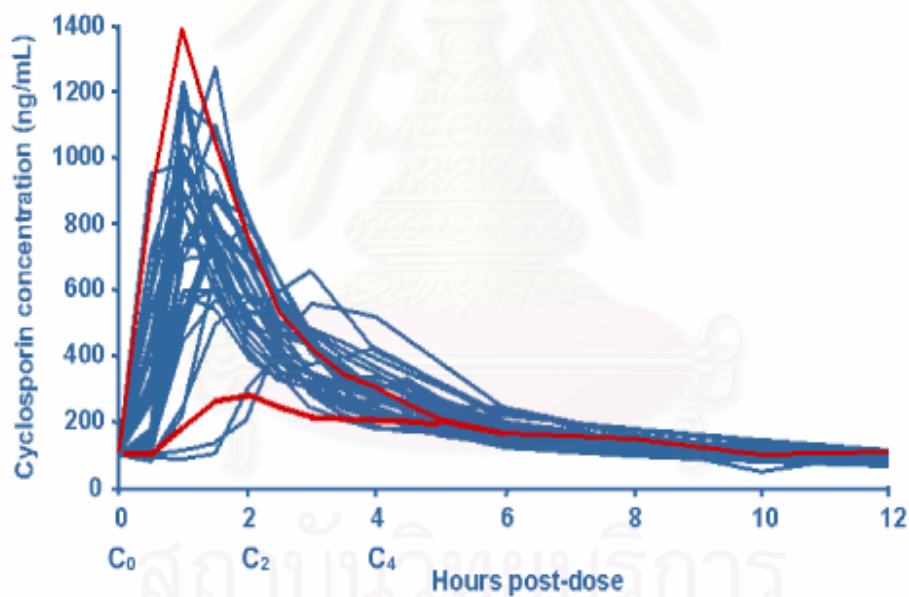
รูปที่ 8 แสดงความแปรปรวนของระดับยาซีโคลสปอรินในบุคคลเดียวกัน (%CV intrapatient variability)¹



รูปที่ 9 แสดงความแปรปรวนของระดับยาซีโคลสปอรินระหว่างบุคคล (%CV interpatient variability)¹

ตารางที่ 1 แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบระหว่างยาไซโคลสปอรินในรูปแบบเดิม (Sandimmune) กับในรูปแบบ microemulsion (Neoral)

ยาไซโคลสปอริน	Bioavailability (%)	Clearance (ml/min/kg)	Volume of distribution (l/kg)	Half-life (hours)
Sandimmune	30±13	5.7±1.8	3.6±1.4	11.4±4.4
Neoral	73±22	4.9±1.5	NR	7.3±1.6



Adapted from Johnston A et al. Transplant Proc 2000;32(suppl 3A):53S-56S

รูปที่ 10 "Time-concentration curve" ช่วง 24 ชั่วโมงภายหลังการให้ ไซโคลสปอริน 1 ขนาดในบุคคลต่างๆ¹

2.4.2 การกระจายตัวของยา

เมื่อยาถูกดูดซึมแล้วจะอยู่ในกระแสเลือด ในระยะแรกประมาณร้อยละ 1-5 จะอยู่ในส่วนน้ำพลาสมา (plasma water) ประมาณร้อยละ 40-60 จะจับกับ plasma protein พบว่าประมาณร้อยละ 35-55 ของทั้งหมดจะจับกับ lipoproteins ในเม็ดเลือดแดง ในขณะที่ร้อยละ 5 จะจับกับ lipoproteins ในเม็ดเลือดขาว สัดส่วนของ lipoproteins ที่จับคือ high density ร้อยละ 34, low density ร้อยละ 34 และ very low lipoprotein ร้อยละ 10 การจับของ CsA กับเม็ดเลือดแดงจะเพิ่มขึ้นถ้าอุณหภูมิลดลง และจะอิ่มตัวเมื่อระดับยาอยู่ที่ 35 มก./ลิตร คุณสมบัตินี้ทำให้ผลการวัดระดับยาในซีรัมและพลาสมา มีการเปลี่ยนแปลงคลาดเคลื่อน CsA บางส่วนจะอยู่ในรูปอิสระซึ่งจะไม่มีผลต่อระดับยาและอาการข้างเคียงแต่อย่างใด การที่ยาจับกับโมเลกุลของไขมันมีข้อดีคือ จะลดผลข้างเคียงของยา พบว่าถ้าระดับซีรัม cholesterol น้อยกว่า 120 มก./ลิตร จะมีพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ ปริมาตรการกระจายของยา (volume of distribution) มีค่า 4-8 ลิตร/กก. ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของ CsA จึงได้แก่ ระดับ hematocrit, lipoproteins, cyclophilin เป็นต้น (ตารางที่ 2)¹⁶ ในผู้ป่วย aplastic anemia ซึ่งมีปริมาณเม็ดเลือดแดงลดลง ทำให้การกระจายของยาไปในส่วนเม็ดเลือดแดงลดลงด้วย

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของ ซัยโคลสปอริน⁷

ปัจจัย	ผล
เพิ่มความเข้มข้นเลือด (hematocrit)	ลดระดับซัยโคลสปอรินอิสระ
เพิ่มไลโปโปรตีน (lipoprotein)	เพิ่มระดับซัยโคลสปอรินทั้งหมด
ลดไลโปโปรตีน (lipoprotein)	ลดระดับซัยโคลสปอรินอิสระ
เพิ่มซัยโคลฟิลลิน (cyclophilin)	เพิ่มระดับ bound cyclosporine

หลังจากการบริหารยา CsA หนึ่งครั้ง จะสามารถพบยาได้ทุกอวัยวะ CsA จึงมีผลข้างเคียงต่อหลายระบบ และถ้าได้รับยาติดต่อกันหลายครั้ง ยาจะยังติดค้างอยู่แม้จะหยุดยาไปนานกว่า 20 วัน อวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่พบการสะสมของยามากได้แก่ ตับ ตับอ่อน เนื้อเยื่อไขมัน หัวใจ ปอด ไต เนื้อเยื่อประสาท และกล้ามเนื้อ เรียงตามลำดับ การกระจายนี้จะสัมพันธ์กับระดับ cyclophilin และไขมันในเนื้อเยื่อนั้นๆ CsA เคลื่อนที่ผ่าน blood brain barrier น้อย แต่สามารถผ่านรกและน้ำนมได้ดี นอกจากนี้ยังพบยาได้ใน aqueous humour ของผู้ป่วย Behcet's syndrome ที่มีอาการรุนแรง และบริเวณผิวหนังของผู้ป่วย psoriasis ด้วย

ตารางที่ 3 การกระจายของซัยโคลสปอรินและเมตาบอไลต์ ในเนื้อเยื่อต่างๆ⁷

เนื้อเยื่อ	Relative tissue content of CsA and metabolites	Cyclophilin (ug/mgprotein)
เม็ดเลือดแดง	CsA>AM1>AM9>AM19. No Am4, Am1c Am1>CsA>AM9>AM4N	
ไต	AM1 CsA>AM9. No AM4N AM1>CsA>Am19	2
ตับ	AM1>CsA>AM19	8
กล้ามเนื้อ	Am1>CsA>AM19	-
ตับอ่อน	CsA>>AM1>AM19	0.5
เนื้อเยื่อไขมัน	CsA, very little AM1	0.1
ซัยโคลฟิลลิน (cyclophilin)	AM1 CsA>AM9	

AM1=M17, AM9=M1, AM19=M8, AM4N=M10 and AM1c=M18 in Maurer's classification

ตารางที่ 4 ความสำคัญทางคลินิกของเมตาบอไลต์ของซัยโคลสปอริน⁷

	Relative	Immunosuppressive		Clinical
	Concentration	Potency	Toxicity	Significance Index
CsA	100	1.0	1.0	100
AM1	150	0.16	0.5	12
AM9	75	0.14	0.5	5.2
AM4n	25	0.04	0.5	0.5
AM1c	40	0.025	0.1	0.1
AM19	69	0.02	0.25	0.35
AM1c9	5	0.01	0.25	0.013
AM4n9	10	0.02	0.1	0.02
AMD1	10	0.01	0.1	0.01

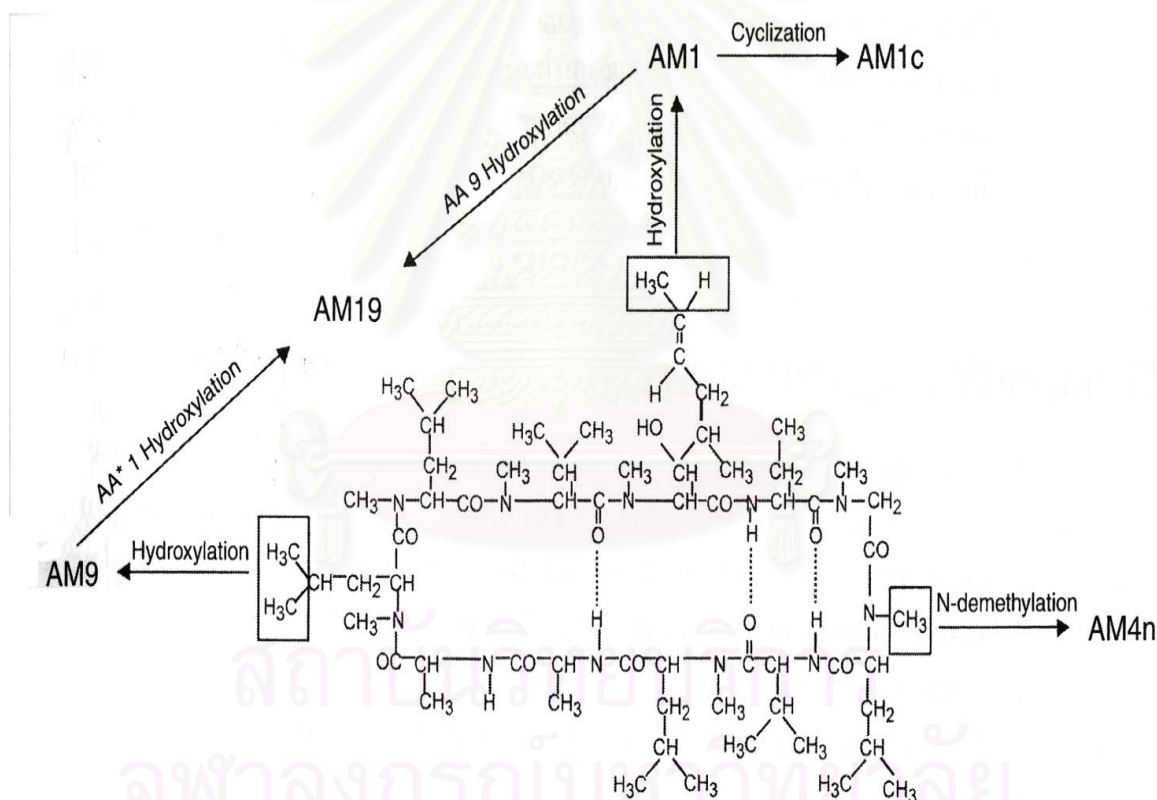
* Clinical significance index = relative concentration × immunosuppressive potency × toxicity.

2.4.3 เมตาบอลิซึมและการกำจัดยา

CsA ถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ในตับโดย hydroxylation, N-demethylation, cyclization และ oxydation เป็นส่วนใหญ่¹⁷ P450 III A1 เป็น isoenzyme หลักที่เกี่ยวข้องในขบวนการเหล่านี้¹⁸ เอนไซม์นี้เป็นตัวเดียวกับที่ย่อยสลายยาและฮอร์โมนหลายชนิด เช่น nifedipine, cortisol และ quinidine ภายหลังการย่อยสลายแล้วจะได้ metabolites อย่างน้อย 25 ชนิด¹³ การเรียกชื่อ metabolite ใช้หลักของ Maurer's classification โดยเรียกตามลำดับเป็น AM1, AM10, ... , AM19 ปัจจุบันนี้มีการแบ่งใหม่ตามการประชุม Consensus Document of the Hawk's Cay เช่น ใช้ M17, M18, M21 และ M1 แทน Am1, AM1c, AM4N และ AM9 ตามลำดับ¹⁹ พบว่า metabolite เหล่านี้มีการกระจายตัวต่างไปจาก CsA (ตารางที่ 3) และยังมีฤทธิ์ของ CsA เหลือประมาณร้อยละ 10-20 ความสำคัญทางคลินิกของ metabolite แต่ละตัวยังไม่ทราบชัดเจน แต่มีแนวโน้มแตกต่างกันไป (ตารางที่ 4) metabolite ตัวที่สำคัญคือ AM1, AM9 และ AM4N เพราะออกฤทธิ์กดระบบภูมิคุ้มกันได้ด้วย โดยเฉพาะ AM1 และ AM9 มีฤทธิ์ได้ถึงร้อยละ 10-20 ของยาต้นแบบ สามารถพบ AM1 ได้ทุกอวัยวะ ยกเว้นเนื้อเยื่อไขมันและตับอ่อนซึ่งมักพบ CsA ในปริมาณสูงมากกว่า การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีการทำงานของตับดี จะพบระดับ metabolite M1, M7 และ M18 ในเลือดใกล้เคียงกับ CsA แต่ metabolites เหล่านี้มีฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันเพียงร้อยละ 8 ของ CsA²⁰ และมีการศึกษาพบระดับ M17 ในเลือดสูงใกล้เคียงกับ CsA แต่ถูกขับออกด้วยอัตราเพียงหนึ่งในสามของ CsA M17 มีฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันพอประมาณ การสะสมที่มากขึ้นอาจเกิดผลข้างเคียงได้ และทำให้มี variation ในการวัดระดับยาในเลือดด้วยวิธีที่มี cross-reactivity ปัจจุบันมีบางสถาบันตรวจหา metabolite ด้วยเพื่อเทียบความสัมพันธ์ของระดับ metabolite เหล่านี้กับผลทางคลินิก

การย่อยสลาย CsA พบได้ที่ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal metabolism) ด้วย²¹ มีการศึกษาพบ metabolites AM1, AM9 และ AM4N ใน anhepatic phase ระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ²² และพบว่าขณะให้ยา rifampicin²³ หรือ ketoconazole²⁴ ร่วมกับ CsA จะมีการเปลี่ยนแปลงของ CsA bioavailability มากเกินกว่าจะอธิบายได้ด้วยการเพิ่มหรือลดการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 ที่ตับเพียงอย่างเดียว จึงเชื่อว่าเมตาบอลิซึมที่ทางเดินอาหารนี้มีผลต่อ "first-pass metabolism" และความแตกต่างใน cytochrome P450 IIIA gene expression ของแต่ละบุคคลเป็นเหตุหนึ่งของ variability ที่พบในเภสัชจลนศาสตร์ของ CsA²² การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์นี้อาจเป็นเหตุให้มี CsA bioavailability ที่ต่ำในผู้ป่วยโรคตับและไตวาย¹³

การบริหารยาอื่นที่ต้องอาศัยเอนไซม์ cytochrome ในการย่อยสลายอาจจะมีผลกระทบกับระดับยา CsA ได้ เช่น cytochrome P450 inhibitor อันได้แก่ Ketoconazole, erythromycin, oral contraceptive, calcium channel antagonists จะเพิ่มระดับยา CsA มีรายงานว่ายา nicardipine เพิ่มระดับยาถึงร้อยละ 70²⁵ ในขณะที่ cytochrome P450 inducer เช่น rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine และ valproate จะลดระดับยา (ตารางที่ 9) มิได้เป็นข้อห้ามอย่างเด็ดขาดในการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับ CsA แต่ต้องระวังเพราะระดับ CsA อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้มาก นอกจากนี้ไม่ควรใช้ยาที่อาจมีผลต่อการทำงานของไตร่วมกับ CsA เช่น aminoglycoside, melphalan, amphotericin B, NSAIDs, Lovastatin (เคยมีรายงานพบ myolysis อย่างรุนแรง) ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อเมตาบอลิซึมของ CsA ได้แก่ อายุ โรคตับ circadian variation (ตารางที่ 9)



รูปที่ 11 แสดงเมตาบอลิซึมของยาซัลโคลสปอริน²⁹

ตารางที่ 5 ปฏิกริยาระหว่างยา (drug interactions) ของ ซัยโคลสปอริน⁷

Ca²⁺ Channel Blockers	
<i>Increases Level</i>	<i>No Effect on Level</i>
Diltiazem	Nifedipine
Verapamil	Isradipine
Nicardipine	
Antibiotics	
<i>Increases Level</i>	<i>Decreases Level</i>
Erythromycin	Nafcillin
Ticarcillin	Intravenous trimethoprim-
Doxycycline	sulfamethoxazole (Bactrim)
Fluconazole	Isoniazid
Ketoconazole	Rifampin
Anticonvulsants	
	<i>Decreases Level</i>
	Phenytoin
	Phenobarbital
	Carbamazepine
	Primidone
Other Drugs	
<i>Increases Level</i>	<i>Decreases Level</i>
Sex hormones	Omeprazole
Colchicine	Sulfinpyrazone
Metoclopramide	
Alcohol	
FK 506	
Tamoxifen	
Drugs That May Increase Nephrotoxic Effect Without Affecting Level	
Aminoglycosides	
Amphotericin B	
Acyclovir	
Ganciclovir	
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	
? Diuretics	

ตารางที่ 6 ยาที่มีปฏิกิริยากับซัยโคลสปอริน⁷

ยาที่ออกฤทธิ์ทำให้เพิ่มระดับซัยโคลสปอริน

ketoconazole	steroids(eg.danazol, prednisolone)
erythromycin	high-dose methylprednisolone
diltiazem	metoclopramide
verapamil	
nicardipine	

ยาที่ออกฤทธิ์ทำให้ระดับซัยโคลสปอรินลดลง

phenytoin	carbamazepine
phenobarbitone	rifampicin
IV trimethoprim with sulphadimidine	

ยาที่ให้ร่วมกับซัยโคลสปอรินแล้วมีผลต่อหน้าที่ของไต

aminoglycoside antibiotics	trimethoprim with
melphalan	sulphamethoxazole, or
amphotericin B	trimethoprim alone
nonsteroidal anti-inflammatory drugs	

ยาที่ให้ร่วมกับซัยโคลสปอริน แล้วก่อให้เกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น

Lovastatin

ตารางที่ 7 ยาซึ่งออกฤทธิ์ลดระดับ ชัยโคลสปอริน⁷

Well Substantiated	Isolated Reports
Carbamazepine	Cholestyramine
Phenobarbital	Griseofulvin
Phenytoin	Heparin
Rifampin	Metoprolol
Isoniazid	Nafcillin
	Octreotide
	Primidone
	Probucol
	Sodium Valproate
	Sulfadimidine Sulfamethazine + Trimethoprim
	Sulfamethoxazole + Trimethoprim
	Sulfipyrazone
	Warfarin
	Ticlopidine

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 8 ยาซึ่งออกฤทธิ์เพิ่มระดับ ไซโคลสปอริน⁷

Well Substantiated	Isolated Reports
Bromocriptine	Acetazolamide
Clarithromycin	Amikacin
Danazol	Amiodarone
Diltiazem	Bile Salts
Erythromycin	Cimetidine
Fluconazole	Ciprofloxacin
Itraconazole	Colchicine
Ketoconazole	Digoxin
Methylprednisolone	Estradiol
Methyltestosterone	Framycetin
Metoclopramide	Imipenem/Cilastin
Nicardipine	Josamycin
Verapamil	Levenorgestrel and Estradiol
	Methotrexate
	Methyltestosterone
	Metronidazole
	Miconazole
	Nifedipine
	Norethifrone and Norethisterone
	Norfloxacin
	Prenylamine
	Propafenone
	Pristinamycin
	Roxithromycin
	Sulfamethoxazole
	Sulfamethoxazole and Trimethoprim
	Sulindac
	Tobramycin
	Vancomycin
	Warfarin

ตารางที่ 9 ปัจจัยซึ่งมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ ซัยโคลสปอริน⁷

Factor	Effect
Genetics, specifically structure and quality of inherited P450	Large variation
Age 18 years	Increase in CsA clearance
Liver disease	Decrease in CsA clearance
Drug interactions	Varied
Circadian variation	Lower clearance during rest (pm)
	Periods as compared to another (am)
	Clinical significance uncertain

2.4.4 การขับยา

ส่วนใหญ่ของการทำลายยา CsA เกิดโดยขบวนการเมตาบอลิซึม โดยมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย (half-life, $t_{1/2}$) 6.4-8.7 ชั่วโมง (ค่าพิสัย 6.2-23.9 ชั่วโมง)²⁴ จะพบ CsA น้อยกว่าร้อยละ 1 ที่ถูกขับออกในรูปแบบเดิม อัตราการขจัดยาในเด็กจะสูงกว่าผู้ใหญ่ร้อยละ 40 ในเด็กยังมีการดูดซึมยาดต่ำกว่าผู้ใหญ่ ร่วมกับปริมาตรการกระจายยาเพิ่มขึ้น ทำให้เด็กต้องใช้ยาในขนาดที่สูงและถี่กว่า การขจัดยาจะช้าลงในผู้สูงอายุ ผู้ที่เป็นโรคตับ และผู้ที่มีระดับ low density lipoprotein ต่ำ ผู้ที่มีระดับบิลิรูบิน และ alanine aminotransferase ในเลือดสูงผิดปกติ ควรได้รับยาห่างออกไป ร้อยละ 90 ของยาจะถูกขับออกทางน้ำดี ร้อยละ 6 ถูกขับทางปัสสาวะ ขนาด CsA ที่ทำให้ได้ระดับยาหนึ่งในผู้ที่มีไตเสื่อมจะไม่เปลี่ยนแปลง¹⁷ แต่มักต้องใช้ระดับยาที่ค่อนข้างต่ำเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงทางไต (CsA Nephrotoxicity)

ตารางที่ 10 แสดงข้อบ่งชี้ในการติดตามผลการรักษาด้วย ซัยโคลสปอริน⁷

Indication	Application to Cyclosporin
Wide pharmacokinetic variation among and within individuals	Yes In some instances
Poor relationship between dose and concentration	Yes
Narrow therapeutic index	Yes
Difficulty in recognizing toxicity clinically	Yes
Physiologic factors that may affect drug pharmacokinetics	Yes Yes
Unexpected results with unusual dose	Yes
Expected noncompliance	
Drug interactions	

2.5 การวัดระดับ ซัยโคลสปอริน

2.5.1 ความรู้ทั่วไป

มียาอยู่บางตัวเท่านั้นที่จำเป็นต้องตรวจวัดระดับยา เพื่อให้ได้ฤทธิ์การรักษาที่ต้องการ และหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะถ้ายานั้นให้ผลทางคลินิกไม่สัมพันธ์กับขนาดยา ซึ่งอาจเกิดได้จากการมีความผันแปรของ bioavailability หรืออัตราการขจัดยา (clearance) ของยา CsA เองมีลักษณะดังกล่าว และยังมีลักษณะอีกหลายประการที่จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องวัดระดับยา เช่น therapeutic index ที่แคบ มีโอกาสของ noncompliance สูง เป็นต้น (ตารางที่ 10)¹⁶ อย่างไรก็ตามหาช่วงของขนาดยาที่เหมาะสม (therapeutic range) ของ CsA ได้ยาก เนื่องจากยังไม่มีการใช้วิธี gold standard ในการตรวจวัดการเป็นพิษของยา หรือแม้แต่การเกิดภาวะสลายตัว นอกเหนือจากนี้ผลของยาในการกดภูมิคุ้มกันยังเกิดขึ้นหลังจากยาถึงระดับสูงสุด (peak concentration) แล้วระยะเวลาหนึ่ง ดังนั้นจึงทำการทำนายผลทางคลินิกจากระดับยาได้ค่อนข้างยาก การศึกษาระดับยาในอดีตมีมาตรฐานที่แตกต่างกันมาก ทำให้การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลทำได้ยาก จึงได้มีการวางแนวปฏิบัติ (guidelines) วิธีการวัดระดับยา CsA ดังแสดงในตารางที่ 11²⁶ – 12¹⁶ อาจกระทำการตรวจหาระดับยาได้ในซีรัม พลาสมา หรือเลือด (whole blood) ปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะใช้ whole blood มากขึ้น

เพราะยาจะกระจายและจับกับ lipoprotein ภายในเม็ดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนั้นรูปแบบของ metabolites ของ CsA ที่พบในเม็ดเลือดแดงจะคล้ายคลึงกับการกระจายที่พบในตับและไต อย่างไรก็ตามข้อเสียของการวัดระดับ CsA ใน whole blood คือ CsA ที่วัดได้แสดงถึง CsA ที่กระจายตัวอยู่ในหลายส่วนได้แก่ พลาสมา น้ำ lipoprotein เม็ดเลือดขาว และเม็ดเลือดแดง ส่วนการวัดระดับ CsA ในพลาสมาเป็นการวัดความเข้มข้นของยาในรูปอิสระ ซึ่งค่าที่ได้จะผันแปรตามอุณหภูมิและเวลาที่แยกพลาสมาออกมา โดยพบว่า CsA จับกับเม็ดเลือดแดงที่อุณหภูมิห้องได้มากกว่าที่อุณหภูมิของร่างกาย²⁷ ดังนั้นการวัดในพลาสมาหรือซีรัมต้องทิ้งตัวอย่างเลือดไว้ที่อุณหภูมิห้อง 2 ชั่วโมงก่อนการปั่นแยก การวัดใน whole blood จึงใช้เวลาในการเตรียมน้อยกว่า และหลีกเลี่ยงความคลาดเคลื่อนจากการแตกของเม็ดเลือดขณะปั่นแยก ค่าที่วัดได้ในพลาสมาและซีรัมจะต่ำกว่าใน whole blood เสมอ²⁸ ยังไม่ทราบความแตกต่างที่ชัดเจนของผลทางคลินิกที่ได้จากการวัดในพลาสมา ซีรัม หรือ whole blood



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 11 ข้อเสนอแนะและแนวปฏิบัติในการวัดระดับยาซัยโคลสปอริน⁷

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

1. Whole blood is the preferred matrix for CsA measurement.
 2. Ethylene diaminetetraacetic acid (EDTA) is the preferred anticoagulant.
 3. The analytic method should be specific for the parent drug.
 4. To validate and maintain the quality of the method for measuring CsA, participation in an external
quality-assurance program is essential.
 5. Trough concentrations of CsA should be determined. Sampling times should be standardized to
within 1 h before the next dose.
 6. Information as to the amount and time of administration of the last dose should be submitted together
with the request for CsA determination.
 7. In the immediate posttransplant period, the recommended frequency of monitoring is once every
24 to 48 h.
 8. The laboratory should be able to provide same-day turnaround during the early post-transplant period.
 9. CsA concentrations need to be interpreted in conjunction with other laboratory data, clinical
considerations, and concomitant immunosuppressive therapy.
 10. In the majority of clinical situations, the monitoring of CsA metabolites is not warranted.
 11. There is a need to develop assay systems capable of measuring the individual patient state of
immunosuppression.
-

ตารางที่ 12 แนวปฏิบัติในการติดตามระดับยาซัยโคลสปอริน⁷

Guideline	Sandimmune [®]	
	Sandimmune [®]	Neoral [®]
Trough level monitoring	Yes	Yes
Consistent dosing with respect to food	Yes	No?*
Whole blood assay medium	Yes	Yes
Selective assay	Yes	Yes
Maximum frequency of trough monitoring once every 24 h	Yes	Yes
Shipment of sample of ambient temperature	Yes	Yes
Acceptable performance criteria for assay	Yes?	Yes?
Same-day turnaround	Yes	Yes
Well-defined therapeutic range		
Participation in quality assurance program		

* Food has less of an effect on Sandimmune[®] Neora[®] absorption than Sandimmune[®]

2.5.2 วิธีการตรวจระดับ ซัยโคลสปอริน²⁹

มีเทคนิคที่นิยมใช้ในการวัดระดับยาซัยโคลสปอรินในปัจจุบันอยู่ 5 วิธีดังต่อไปนี้คือ

ก. High-performance liquid chromatography (HPLC)

เป็นวิธีการตรวจวัดซึ่งถือว่าเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) เพราะตรวจวัดจำเพาะต่อซัยโคลสปอรินเท่านั้น ไม่ตรวจวัดตัวเมตาบอไลต์ของซัยโคลสปอริน จึงเป็นค่าของระดับยาของซัยโคลสปอรินที่แท้จริง แต่วิธีนี้ต้องอาศัยความชำนาญของผู้ตรวจ ใช้เครื่องมือพิเศษ ใช้เวลามาก และมีราคาสูง จึงนิยมทำกันเฉพาะในห้องทดลองเท่านั้น ไม่นำมาใช้ทางคลินิก

ข. Fluorescence polarization immunoassay (FPIA)

ใช้ monoclonal antibody ที่ค่อนข้างจำเพาะต่อซัยโคลสปอริน เป็นสารที่ใช้ในการตรวจ โดยมีระบบในการตรวจวัดอยู่ 2 ระบบคือ ระบบ TDx และ AxSYM ระบบ TDx นั้น monoclonal antibody จะทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกับสารเมตาบอไลต์ของซัยโคลสปอรินด้วย คิดเป็นร้อยละ 8.5 สำหรับ AM1 และร้อยละ 2.5 สำหรับ AM4N จึงตรวจระดับยาได้ค่าสูงกว่าวิธี HPLC อยู่ประมาณร้อยละ 12-67 แต่สามารถตรวจตัวอย่างได้พร้อมกันคราวละ 60 ตัวอย่าง ในเวลา 2 ชั่วโมง หากเป็นระบบ AxSYM ซึ่งเป็นระบบที่ได้รับการปรับปรุงด้วยวิธี rapid organic extraction จะทำให้สามารถลดการเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มลงได้ประมาณร้อยละ 50 และสามารถตรวจตัวอย่างได้พร้อมกันคราวละ 60 ตัวอย่าง ในเวลา 1 ชั่วโมง

ค. Whole-blood radioimmunoassay (RIA)

การตรวจวิธีนี้ ซัยโคลสปอรินในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย จะแย่งกันกับ ¹²⁵I-labelled ซัยโคลสปอริน ในการจับกับ mouse anti-cyclosporin specific monoclonal antibody ค่าที่ตรวจวัดได้จะมีระดับสูงกว่าค่าที่วัดด้วยวิธี HPLC อยู่ประมาณ ร้อยละ 22-30 เนื่องจากปฏิกิริยาข้ามกลุ่มต่อสาร metabolite กล่าวคือโดยประมาณ ร้อยละ 2.2-15 ต่อ AM9 ร้อยละ 1.7-4.4 ต่อ AM4N และร้อยละ 0.7-5.7 ต่อ AM1 แต่เนื่องจากเป็นการตรวจที่ยุ่งยากใช้ระยะเวลานานและต้องสัมผัสกับรังสีแกมมา จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในห้องตรวจทั่วไป

ง. Enzyme-multiplied immuno assay (EMIT)

เป็นการตรวจโดยให้ซัยโคลสปอรินในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย แย่งกันกับ ซัยโคลสปอรินที่จับอยู่กับ เอนไซม์ glucose 6-phosphate dehydrogenase ของ แบคทีเรีย (conjugate cyclosporin) ในการจับกับ monoclonal antibody ซึ่งเมื่อมีการจับกันระหว่าง monoclonal antibody กับ conjugate cyclosporin ระดับเอนไซม์อิสระจะลดลง ดังนั้นปริมาณซัยโคลสปอรินในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับระดับเอนไซม์อิสระ การตรวจวัดด้วยวิธีนี้มีปฏิกิริยาข้ามกลุ่มต่ำมาก คือมีเพียงร้อยละ 4-9 ต่อ AM9 และน้อยกว่าร้อยละ 1 ต่อ AM4N และ AM1 จึงมีค่าที่วัดได้สูงกว่าการตรวจด้วย HPLC ประมาณร้อยละ 8-30 สามารถตรวจวัดตัวอย่างได้ 20 ตัวอย่างภายในระยะเวลาประมาณ 75 นาที

๑. Cloned enzyme donor immunoassay

เป็นการตรวจโดยอาศัยหลักที่ว่า recombinant b-galactosidase fragment จะจับกับ recombinant b-galactosidase monomer โดยอัตโนมัติเป็น tetramer การตรวจจะกระทำโดยให้ ซัยโคลสปอรินในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย แย่งกันกับ ซัยโคลสปอรินที่จับอยู่กับ recombinant b-galactosidase fragment ในการจับกับ monoclonal antibody ซึ่งเมื่อมีการจับกันระหว่าง monoclonal antibody กับ conjugate cyclosporin ระดับการเกิด tetramer จะลดลง ดังนั้นปริมาณ ซัยโคลสปอรินในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับระดับ tetramer การตรวจวัดด้วยวิธีนี้มีปฏิกิริยาข้ามกลุ่มร้อยละ 5.4 –6.5 ต่อ AM1 ร้อยละ 27.7-29.3 ต่อ AM9 และร้อยละ 5.6 ต่อ AM4N จึงมีค่าที่วัดได้สูงกว่าการตรวจด้วย HPLC ประมาณร้อยละ 18-23



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 13 ลำดับความสามารถในการวิเคราะห์วัดระดับ ซัยโคลสปอริน²⁹

	Detection range (ng/ml)	Turnaround time (hours)	Metabolic cross-reactivity (%)	Advantages *	Disadvantages*
HPLC	25-1500	24	0	1	4,7
FPIA					
Tdx	25-1500	2 (60 samples)	12-67	2,3,5,6	1
AxSYM	25-800	1 (60 samples)	6-35	3,5,6	1,2
RIA	25-1200	3-4 (20 samples)	22-30	1	3,7
EMIT	25-500		8-30	1	2
CEDIA	25-620	2-3 (40 samples)	18-23	5	1
		NR			

Key: 1 = Highest; HPLC = High pressure liquid chromatography; FPIA = Fluorescent polarization procedure; RIA = Radioimmunoassay; EMIT = Enzyme multiplied immunoassay procedure.
* 1= specificity; 2 = sensitivity; 3=precision; 4=technical expertise needed; 5=technical expertise not needed; 6= fast sample turnaround time; 7=slow sample turn around time

สามารถเปรียบเทียบวิธีวัดต่างกันได้ดังตารางที่ 13 การวัดระดับด้วย mFPIA จะได้ค่าสูงกว่าวิธี HPLC ประมาณร้อยละ 28 (ร้อยละ 0-67) วิธีที่นิยมใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ specific monoclonal antibody FPIA และ I-RIA ซึ่งมักให้ผลทางคลินิกใกล้เคียงกัน

2.5.3 การติดตามระดับยาซัยโคลสปอรินในกระแสเลือดและความสัมพันธ์ทางคลินิก

เนื่องจากซัยโคลสปอรินเป็นยาที่มีความแปรปรวนของเภสัชจลนศาสตร์มากและมี therapeutic window แคบดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น การติดตามระดับยาเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยในแต่ละรายจึงมีความสำคัญ สามารถกระทำได้หลายวิธี เช่น

2.5.3.1 การหาปริมาณยาแท้จริงทั้งหมดที่ร่างกายได้รับ (overall exposure)

2.5.3.1.1 พื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาทั้งหมด (completed area under curve, completed AUC)

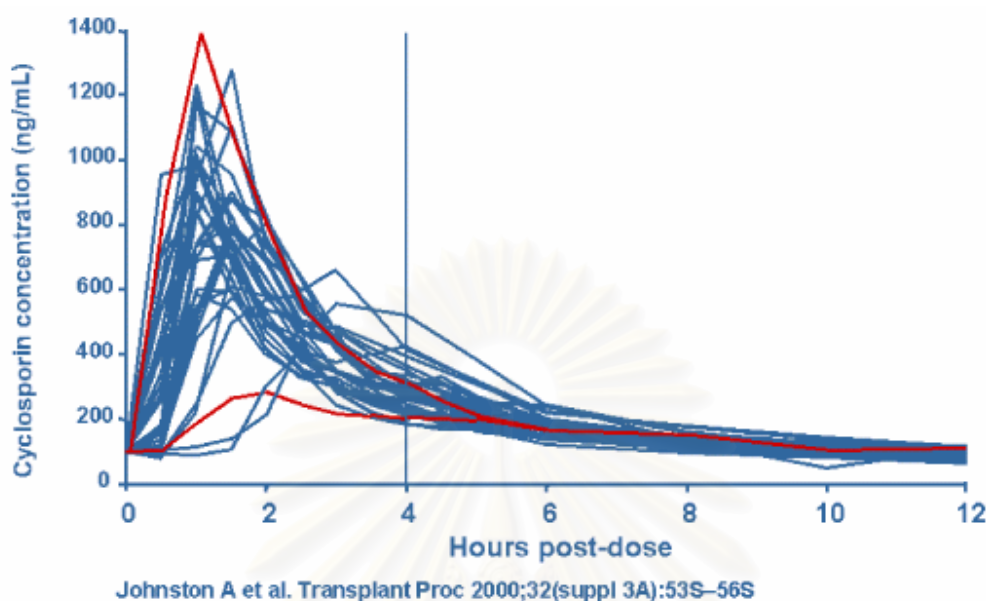
กระทำได้โดยตรวจวัดระดับยาหลายจุด ณ เวลาต่างๆ ก่อนและหลังรับประทานยา แล้วนำข้อมูลที่ได้อามาสร้างแผนภูมิเส้นแสดงระดับยา ณ เวลาต่างๆ หลังจากนั้นจึงคำนวณหาพื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยา (area under curve, AUC) โดยอนุมานว่ามีค่าใกล้เคียงกับปริมาณยาแท้จริงทั้งหมดที่ร่างกายได้รับ (overall exposure) การตรวจวัดโดยวิธีนี้ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในติดตามระดับยามากที่สุด มีข้อมูลสนับสนุนทางคลินิก ว่ามีความสัมพันธ์ที่ดีระหว่างระดับ AUC กับผลการรักษา ช่วยทำให้ผลการรักษาหลังการปลูกถ่ายไตดีขึ้น แต่เนื่องจากระยะเวลาในการบริหารยาซัยโคลสปอรินแต่ละครั้งห่างกันทุก 12 ชั่วโมง จึงต้องใช้ระดับยาที่จุดเวลาต่างๆ จำนวนมาก ทำให้มีความยุ่งยากในทางปฏิบัติ จึงมีความพยายามที่จะหาวิธีที่เหมาะสมในทางปฏิบัติมากขึ้นมาใช้ทดแทน ดังได้กล่าวต่อไป

2.5.3.1.2 พื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาอย่างย่อ (abbreviated AUC)^{1-3,5}

เป็นการใช้ระดับยาแค่เพียงบางจุด เช่น ในช่วงระยะเวลา 0-4 ชั่วโมง 0-6 ชั่วโมง หรือ 0-8 ชั่วโมง มาคำนวณหาเป็นค่า abbreviated AUC แล้วนำค่าที่ได้มาทำนายค่า completed AUC โดยวิธีการหรือสมการทางคณิตศาสตร์ พบว่าสามารถนำมาใช้ได้ดี มีข้อมูลสนับสนุนทางคลินิกว่ามีความสัมพันธ์ที่ดีระหว่างระดับ AUC กับ ผลการรักษา และมีความสัมพันธ์ที่ดีกับผลการรักษาทางคลินิกซึ่งจากข้อมูลต่างๆ หลายการศึกษา สนับสนุนให้ใช้ AUC 0-4 มาใช้ในการติดตามระดับยาแทน completed AUC ด้วยเหตุผลดังต่อไปนี้

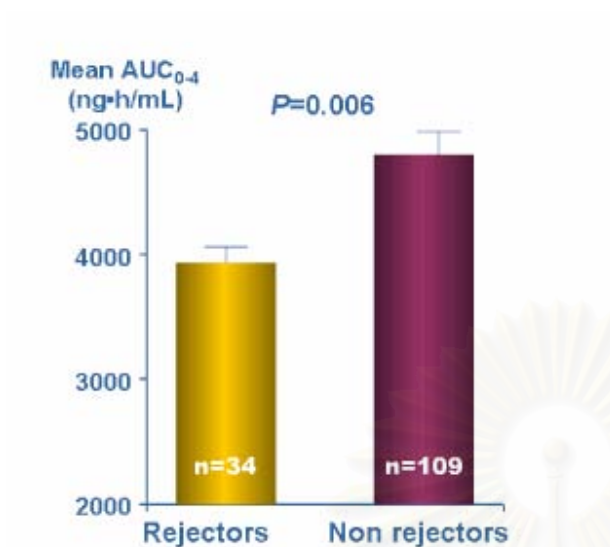
ก. เป็นช่วงที่บ่งถึงความแตกต่างของระดับยาในแต่ละบุคคลมากที่สุด (รูปที่ 12)

ดังเป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่า เกสัชจลนศาสตร์ของซัยโคลสปอรินแปรปรวนมาก ทำให้มีความแตกต่างระดับยาในบุคคลคนเดียวหรือระหว่างบุคคลได้มาก (interpatient, inpatient variation) นายแพทย์ Atholl Johnston และคณะ¹ ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยผ่าตัดปลูกถ่ายไตจำนวน 35 คน พบว่า ความแตกต่างของระดับยาซัยโคลสปอรินนั้นมีมากที่สุดในช่วง 4 ชั่วโมงแรกหลังรับประทานยา และน้อยลงเรื่อยๆ หลังจากนั้น จึงเป็นช่วงที่เหมาะสมที่จะใช้เป็นตัวแทนระดับยาทั้งหมด ซึ่งปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่มีผลต่อความแตกต่างนี้ คือการดูดซึมยาจากทางเดินอาหารในแต่ละบุคคล โดยใช้คำศัพท์แทนข้อมูลระดับยาในช่วง 4 ชั่วโมงนี้ว่า absorption profiling

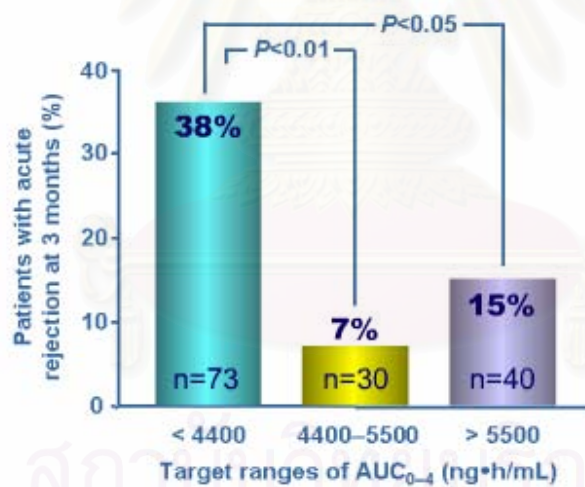


รูปที่ 12 แสดง ระดับยาไซโคลสปอรินหลังรับประทานยาซึ่งมีความแตกต่างกันมากใน 4 ชั่วโมงแรก¹

ข. มีข้อมูลทางคลินิกทั้งชนิดย้อนหลังและไปข้างหน้าสนับสนุนว่า เป็นดัชนีที่ใช้ในการติดตามประสิทธิภาพของยาที่เชื่อถือได้ดี โดยการศึกษาที่จัดว่าเป็นกุญแจสำคัญและเป็นหลักฐานสนับสนุนแนวคิดดังกล่าวคือ การศึกษาของนพ. Kamran Mahalati และคณะ^{2 3} ซึ่งทำการศึกษาทั้งชนิดย้อนหลังและไปข้างหน้า^{15 25} ในผู้ป่วยผ่าตัดปลูกถ่ายไต และพบว่า AUC_{0-4} เป็นดัชนีที่ใช้ในการติดตามประสิทธิภาพของยาที่เชื่อถือได้ดีที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ AUC_{0-12} และ C_0 โดยผู้ป่วยที่มีระดับ AUC_{0-4} มากกว่า 4400 ng/mL ในช่วง 3 วันแรกหลังการผ่าตัด จะมีโอกาสเกิดการปฏิเสธไตต่ำที่สุด และระดับ AUC_{0-4} ที่ต่ำกว่า 5500 ng/mL จะมีโอกาสเกิดการพิษต่อไตจากยาต่ำที่สุด (รูปที่ 13-15)



รูปที่ 13 แสดงการเปรียบเทียบระดับยา AUC0-4 ในผู้ป่วยที่มีการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (rejectors) และไม่มีการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (non-rejectors)³



Mahalati K, Belitsky P et al. Transplantation 1999;68:55-62

รูปที่ 14 แสดงการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (rejectors) ที่มีระดับยา AUC0-4 ต่างๆกัน³

Acute rejection: Multivariate analysis

AUC ₀₋₄ day 3	p=0.0001
AUC ₀₋₄ day 5	p=0.0044
DGF	p=0.0147
PRA	n.s.
C-0	n.s.
Neoral [®] dose (mg/kg)	n.s.
HLA mismatch	n.s.
Cadaver or live donor	n.s.
Other immunosuppressants	n.s.

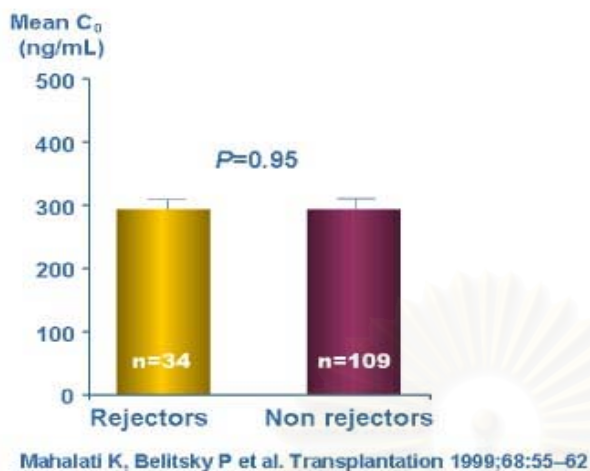
Mahalati K, Belitsky P et al. Transplantation 2000;69:S114

ตารางที่ 14 แสดง ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดปฏิเสธไตกับปัจจัยต่างๆ³

2.5.3.2. การติดตามระดับยาเพียงจุดเดียว ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง

การใช้ค่า completed AUC หรือ แม้แต่ abbreviated AUC ก็ยังต้องอาศัยระดับยาหลายจุด ทำให้มีความยุ่งยาก เสียเวลาและค่าใช้จ่ายมาก ทำให้ไม่เป็นที่นิยมในทางปฏิบัติ จึงมีการศึกษาเพื่อหาวิธีติดตามระดับยา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง เป็นตัวแทนค่า AUC ข้างต้น ซึ่งมีใช้กันเป็นที่แพร่หลายในปัจจุบันมีอยู่ 2 วิธี คือ

2.5.3.2.1 การติดตามระดับยา ณ จุดเวลาก่อนรับประทานยา โดยอนุมานว่าตรงกับที่ระดับยาต่ำสุด (C₀) ซึ่งเป็นวิธีที่ปฏิบัติกันมานานและแพร่หลายที่สุด ผลจากการศึกษาทางคลินิก ปรากฏว่า มีความสัมพันธ์ที่ด้อยต่อค่า AUC และผลทางคลินิก คือไม่สามารถนำระดับ C₀ เพียงลำพังมาใช้ทำนายแยกการเกิด acute rejection หรือ nephrotoxicity ได้ (รูปที่ 15)_

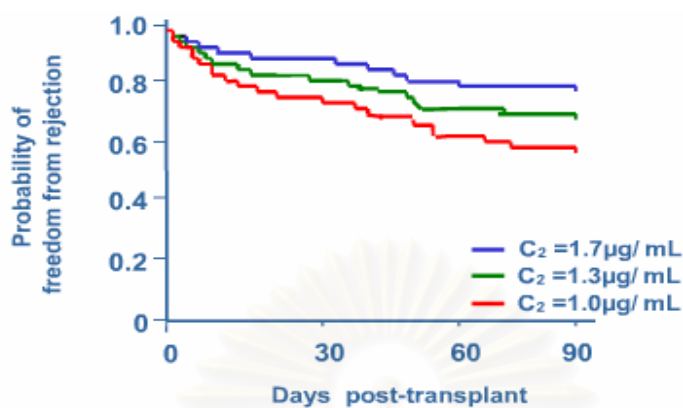


รูปที่ 15 แสดงระดับยา C₀ ในผู้ป่วยที่มีการปฏิเสธและไม่ปฏิเสธไต³

2.5.3.2.2 การติดตามระดับยา ณ จุดเวลาที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (C₂) เป็นแนวปฏิบัติที่แพร่หลายมากขึ้นในระยะ 2-3 ปีมานี้ สืบเนื่องมาจากข้อมูลสนับสนุนดังต่อไปนี้

- ก. เป็นจุดเวลาที่มีความแตกต่างของระดับยามากที่สุด จึงเป็นจุดเวลาที่เหมาะสมที่จะใช้เป็นตัวแทนในการติดตามระดับยาที่แตกต่างกันในบุคคลคนเดียวหรือระหว่างบุคคล
- ข. ระดับยาที่จุดเวลานี้ ใกล้เคียงกับระดับยาที่จุดสูงสุดและ มีความสัมพันธ์กับ ช่วงระยะเวลาการยับยั้ง calcineurin ที่สูงที่สุด³⁰ ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของยาซัยโคลสปอรินในการกดภูมิคุ้มกัน มีความสัมพันธ์ที่ดีต่อการเปลี่ยนแปลงค่า AUC และ ผลทางคลินิก ดังเช่นในการศึกษาต่างๆ ต่อไปนี้

1. การศึกษาของ นพ. Barama A. และคณะ³¹ (รูปที่ 16-17) ทำการศึกษาในผู้ป่วยผ่าตัดปลูกถ่ายไต 204 ราย พบว่า ระดับ C₂ สัมพันธ์กับระดับ AUC 0-4 มากที่สุด และในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีการดูดซึมยาต่ำ หากผู้ป่วยมีระดับยา C₂ มากกว่า 1700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายใน 3 วันหลังการผ่าตัด จะมีอัตราการเกิดปฏิเสธไตภายใน 3 เดือนแรกต่ำที่สุด ในขณะที่ผู้ป่วยมีระดับยา C₂ ต่ำกว่า 1000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายใน 3 วันหลังการผ่าตัด จะมีอัตราการเกิดปฏิเสธไตภายใน 3 เดือนแรกสูงที่สุด

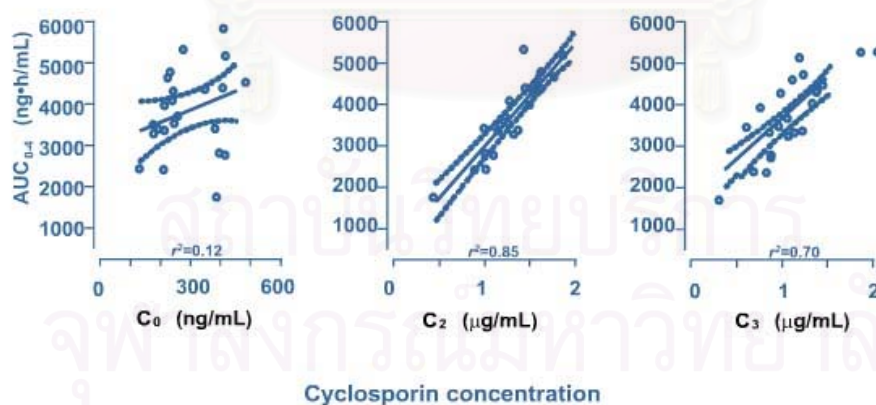


**Impact of target level on freedom from rejection
(poor absorbers at day 3)**

Barama A et al. Transplantation 2000;69:S162

รูปที่ 16 แสดงโอกาสในการปลอดจากการปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ระดับยา C₂ ต่างๆ ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด³¹

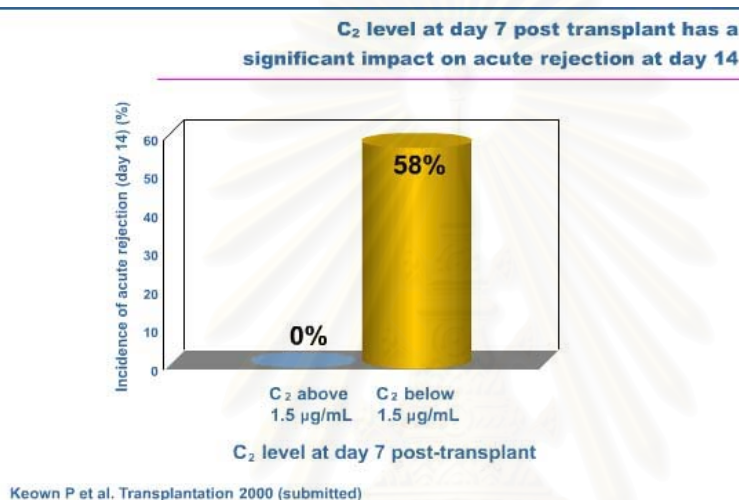
**C₂ is the single sample point which best
correlates with AUC₀₋₄ (day 3 post transplant)**



Barama A et al for the INT-07 Group. Transplantation 2000;69:S162

รูปที่ 17 แสดง ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ C₀, C₂, C₃ กับ AUC 0-4 ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด³¹

2. การศึกษาของ นพ. Keown P. และคณะ⁴ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยผ่าตัดปลูกถ่ายไต 38 ราย พบว่า ระดับ AUC_{0-4} มีความสัมพันธ์กับการเกิด acute rejection มากที่สุด โดยที่ระดับ C_2 มีความสัมพันธ์ (r^2) กับระดับ AUC_{0-4} มากกว่า 0.8 และในผู้ป่วยที่มีระดับ C_2 มากกว่า 1500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายใน 7 วันหลังการผ่าตัด จะมีอัตราการเกิดปฏิเสธไตต่ำสุดภายใน 1 เดือนแรก (รูปที่ 18)



รูปที่ 18 แสดง การเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ในผู้ป่วยที่มีระดับยา C_2 ในวันที่ 7 หลังการผ่าตัด มากกว่าหรือน้อยกว่า 1.5 $\mu\text{g/ml}$ ⁴

3. การศึกษาของ นพ. Clase CM. และคณะ⁵ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ C_2 มากกว่า 1700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายใน 3 วันหลังการผ่าตัดนั้นจะมีโอกาสปลอดต่อการเกิดปฏิเสธไตที่ 6 เดือนสูงที่สุด เท่ากับ 92%

ดังนั้นจากข้อมูลต่างๆที่กล่าวมา จึงมีข้อเสนอแนะให้ปรับขนาดยาซัยโคลสปอรินโดยใช้ C_2 เป็นดัชนีที่ใช้ในการติดตาม และมีเป้าหมายเพื่อให้ได้ระดับ C_2 เท่ากับ 1700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายในระยะเวลา 3 วันหลังการผ่าตัด ซึ่งจะทำให้มีโอกาสเกิด acute rejection และ nephrotoxicity จากยาต่ำที่สุด (ตารางที่ 15)

Recommended Guidelines for C-2 Monitoring of Neoral in Liver and Renal Transplant Patients

	Liver	Renal
Time to reach target level [#]	3 to 5 d	3 to 5 d
Target C-2 Level*		
0–6 months	1.0 µg/mL	1.7 µg/mL
6–12 months	0.8 µg/mL	Pending
12+ months	0.6 µg/mL	1.3 µg/mL

[#] Patients with delayed graft function (DGF) should be treated according to current standards of practice.

* Recommended C-2 target levels with range of $\pm 20\%$.

Liver target levels based on mFPIA (TDx, Abbott, Chicago, Ill) and renal target levels based on mRIA (Cyclotrac, Incstar, Stillwater, MN). For EMIT assays, target concentrations are comparable to that measured by mRIA but should be multiplied by 0.8 to convert to mFPIA guidelines.

ตารางที่ 15 แสดง คำแนะนำระดับยา C2 ที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและตับ^{6 32}

2.5.4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาซัยโคลสปอรินก่อนการผ่าตัด

ก. นายแพทย์ Kahan, B. D. และคณะ³⁴ ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาซัยโคลสปอรินก่อนการผ่าตัด โดยการบริหารยาซัยโคลสปอรินทางหลอดเลือดดำตามด้วยการบริหารยาปากแก่ผู้ป่วยที่รอการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจำนวน 111 ราย แล้วทำการการตรวจวัดระดับยาเพื่อหาอัตราการขจัดยา (clearance, CL) และ bioavailability (F) ในช่วงเวลา 6 เดือน ก่อนการผ่าตัด นำข้อมูลที่ได้มาทำการคาดคะเนขนาดยาโดยใช้ ระดับยาที่ภาวะสมดุล (steady-state concentration, C_{ss}) ที่ 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นระดับยาเป้าหมายสำหรับการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ และ ระดับยาเฉลี่ย (average concentration, C_{av}) ที่ 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นระดับยาเป้าหมายสำหรับการบริหารทางปาก การคาดคะเนระดับยาใช้การอนุมานว่า ขนาดยาที่มีความสัมพันธ์กับ AUC ในลักษณะเส้นตรง ตามสูตรดังนี้

ขนาดยาคาดคะเน (predicted dose) สำหรับการบริหารทางหลอดเลือดดำ = $C_{ss} \times CL$

ขนาดยาคาดคะเน (predicted dose) สำหรับการบริหารทางปาก = $C_{av} \times CL/F$

ใน 48 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ หลังจากนั้นจึงบริหารยาทางปาก ด้วยขนาดยาที่คาดคะเนได้

ผลการศึกษา พบว่า ในการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ด้วยขนาดยาคาดคะเน สามารถทำให้ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 73 มีระดับยาแตกต่างจากเป้าหมายไม่เกินร้อยละ 20 และเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลผู้ป่วยเดิม (historical cohort) พบว่า สามารถลดอัตราการเกิดการทำงานของไตล่าช้า (delayed graft function) และการปฏิเสธไต ได้ สำหรับการบริหารยาทางปากนั้น พบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยจำนวนเพียงร้อยละ 41 มีระดับยาแตกต่างจากเป้าหมายไม่เกินร้อยละ 10 แต่ไม่สามารถลดอัตราการเกิดการทำงานของไตล่าช้า (delayed graft function) การปฏิเสธไต ได้

ข. นายแพทย์ Chueh SC. และคณะ³⁵ ได้ทำการศึกษาในลักษณะคล้ายคลึงกับการศึกษาแรก แต่เปรียบเทียบยาช่วยโคลสปอริน 2 ชนิด คือ ชนิดที่1 เป็น oil-based soft gel เช่นเดียวกับการศึกษาแรก และ ชนิดที่2 เป็น microemulsion ซึ่งเป็นรูปแบบยาที่ใช้ในปัจจุบันแต่เป็นรูปแบบยาใหม่ในขณะนั้น ผลการศึกษาพบว่า ช่วยโคลสปอรินในรูปแบบ microemulsion มีค่าเภสัชจลนศาสตร์ก่อนการผ่าตัดดังนี้ bioavailability ร้อยละ 72.8 ระดับยาเฉลี่ยต่อขนาดยา (Cav/dose) เท่ากับ 2.05 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัม และ ระดับยาสูงสุดต่อขนาดยาเท่ากับ 4.54 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัม และมีค่าเภสัชจลนศาสตร์หลังการผ่าตัดที่ 2-4 วันดังนี้ bioavailability ร้อยละ 52.5 ระดับยาเฉลี่ยต่อขนาดยา (Cav/dose) เท่ากับ 1.64 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัมและ ระดับยาสูงสุดต่อขนาดยาเท่ากับ 3.34 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัม ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกันระหว่างค่าเภสัชจลนศาสตร์ก่อนและหลังการผ่าตัดมากกว่า ยาช่วยโคลสปอรินแบบ oil-based soft gel

2.6 ผลข้างเคียงของ ช่วยโคลสปอริน

CsA มีผลข้างเคียงต่อหลายระบบ (ตารางที่ 16) ที่สำคัญได้แก่ ไต และผิวหนัง โดยทั่วไปแล้วผลของ CsA รูปแบบเดิมและ neoral จะไม่มีความแตกต่างกัน เช่น พิษต่อไต ความดันโลหิตสูง ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยของ neoral คือ ขนดก (ร้อยละ 58) เหงือกหนา (ร้อยละ 52) และมีอ้วน (ร้อยละ 30)³³ ผลข้างเคียงอย่างอื่นมีน้อยพบได้ไม่ถึงร้อยละ 10 อาจพบซีรั่ม creatinine สูงขึ้นได้ร้อยละ 30 ในร้อยละ 33.3 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา ส่วนใหญ่ผู้มักทนยาได้ดี

ตารางที่ 16 แสดงผลข้างเคียงของซัยโคลสปอรินต่อระบบต่างๆ⁷

ผลข้างเคียงของ cyclosporin

Principal reactions: Renal dysfunction; tremor; hirsutism; hypertension; gum hyperplasia.

Cyclosporine Adverse Reactions			
Body system/ adverse reaction	Randomized kidney patients		All cyclosporine patients (n = 892) (kidney, heart, liver transplants)
	Cyclosporine (n = 227)	Azathioprine (n = 228)	
<i>GU</i> Renal dysfunction Hematuria	32%	6%	25%-38% Rare
<i>Cardiovascular</i> Hypertension Cramps Myocardial infarction	26% 4%	18% < 1%	13%-53% ≤ 2% Rare
<i>Skin</i> Hirsutism Acne Brittle finger nails Hair breaking, pruritus	21% 6%	< 1% 8%	21%-45% 1%-2% ≤ 2% Rare
<i>CNS</i> Tremor Convulsions Headache Confusion Anxiety, depression, lethargy, weakness	12% 3% 2%	0 1% < 1%	21%-55% 1%-5% 2%-15% ≤ 2% Rare
<i>GI</i> Gum hyperplasia Diarrhea Nausea/vomiting Hepatotoxicity Abdominal discomfort Anorexia, gastritis, peptic ulcer, hiccoughs Mouth sores, swallowing diffi- culty, upper GI bleeding, pancreatitis, constipation	4% 3% 2% < 1% < 1%	0 < 1% < 1% < 1% 0	5%-16% 3%-8% 4%-10% 4%-7% ≤ 7% ≤ 2% Rare
<i>Autonomic nervous system</i> Paresthesia Flushing Night sweats	3% < 1%	0 0	1%-2% ≤ 4% Rare
<i>Hematopoietic</i> Leukopenia Lymphoma Anemia, thrombocytopenia	2% < 1%	19% 0	≤ 6% 1%-6% ≤ 2%
<i>Miscellaneous</i> Gynecomastia Sinusitis Allergic reactions, conjunctivitis, edema, fever, hearing loss, tinnitus, hyperglycemia, muscle pain Chest/joint pain, tingling, visual disturbances, weight loss	< 1% < 1%	0 0	≤ 4% 3%-7% ≤ 2% Rare

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา (cross-sectional descriptive study)

3.2 ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่จะได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับบริจาคจากญาติใกล้ชิด (living-related donor)

ประชากรตัวอย่าง (Study population) คือ ประชากรเป้าหมายจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลตำรวจ และโรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี
2. ผู้ป่วยได้รับการยาชั้ยโคลสโปอรินเป็นยาหลักสำหรับกดภูมิคุ้มกัน
3. เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานการประเมินในการเข้ารับการผ่าตัด

ปลูกถ่ายไต

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีการเจ็บป่วย ในช่วงก่อนการศึกษาภายใน 4 สัปดาห์ หรือ ในขณะที่ทำการศึกษา ตรวจสอบโดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจจากบันทึกทางการแพทย์ เช่น OPD card

2. ผู้ป่วยได้รับการยาอื่นที่รบกวน metabolism ของยาชั้ยโคลสโปอริน โดยผ่านทาง การกระตุ้นหรือยับยั้ง cytochrome P-450 3A4 system ภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์ก่อนการศึกษาหรือขณะทำการศึกษา ตรวจสอบโดย สอบถามผู้ป่วย และสำรวจชนิดยาที่ได้รับในปัจจุบัน จากการที่ผู้ป่วยนำยาที่รับประทานทั้งหมดในปัจจุบันมาให้แพทย์ตรวจสอบ ร่วมกับตรวจสอบบันทึกทางการแพทย์ เช่น OPD card

3. ผู้ป่วยมีการทำงานของตับผิดปกติ โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเลือดดู

การทำงานของตับ และตรวจสอบผลอุลตราซาวด์ตับ ซึ่งจะต้องได้รับการตรวจตามเกณฑ์การประเมินผู้ป่วยเข้ารับการรักษาผ่าตัดปลูกถ่ายไตในรพ.จุฬา

3.3 เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง

เลือกโดยการสุ่มซ้ำๆ ครอบคลุมการศึกษาวิจัยโดยสุ่มซ้ำ (consecutive sampling)

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากไม่เคยมีการศึกษาในลักษณะเดียวกันนี้มาก่อน ขนาดตัวอย่างจะได้จากสมมติฐานในการวิจัยว่าอัตราผู้ป่วยที่มีระดับยาเหมาะสมภายใน 3 วันแรกหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 97 ซึ่งสามารถคำนวณได้โดยใช้สูตร

$$n = Z_{\alpha}^2 pq / D^2$$

$\alpha = 0.5$ (two-tail) , $Z_{\alpha} = 1.96$ เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

$p =$ อัตราผู้ป่วยที่มีระดับยาเหมาะสมภายใน 3 วันแรกหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต = 0.97

$q = 1 - p = 1 - 0.97 = 0.03$

$D =$ acceptable error คิดเป็นร้อยละ 10 = 0.1

$$\begin{aligned} n &= (1.96)^2 (0.97) (0.03) / (0.1)^2 \\ &= 11.179 \end{aligned}$$

ดังนั้นผู้ทำการวิจัยวางแผนจะใช้ขนาดตัวอย่างในการศึกษาประมาณ 12 คน

3.5 การสังเกตและการวัด

3.5.1 ตัวแปรในการวิจัยนี้

ตัวแปรอิสระ คือ ขนาดยาชัยโคลสพอรินที่ให้แก่ผู้ป่วย

ตัวแปรตาม คือ ระดับยาชัยโคลสพอรินในเลือด ณ ชั่วโมงต่างๆ หลังรับประทานยา

ตัวแปรที่ไม่ต้องการ (confounding factor) และวิธีควบคุม

1. ยาที่มีผลต่อเมตาบอลิซึมของชัยโคลสพอริน ภาวะเจ็บป่วย ซึ่งอาจมีผลต่อระดับยา ใช้วิธีตัดทิ้ง (exclusion)

2. ความแปรปรวนจากการตรวจวัดระดับยา

2.1 เครื่องมือการตรวจวัดระดับยา จะควบคุมโดยเครื่องมือที่ใช้ในการวัด จะต้องได้รับการตรวจเทียบกับน้ำยามาตรฐาน เพื่อทดสอบความถูกต้องและแก้ไขทุกครั้งก่อนทำการตรวจ

2.2 การเก็บตัวอย่างเลือด ตัวอย่างเลือดจะได้รับการตรวจวัดระดับยา ภายใน 24 ชั่วโมง โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส

2.3 การตรวจระดับ C₂ จะทำการตรวจวัด 2 ครั้งแล้วนำค่าที่ได้มาหาค่าเฉลี่ย

3. Compliance ควบคุมโดยผู้ทำการวิจัยจะติดต่อทางวาจาผ่านทางโทรศัพท์ภายในระยะเวลา 15 นาที ก่อนหรือหลังกำหนดการรับประทานยาทุกครั้ง เพื่อเป็นการเตือน ตรวจสอบความถูกต้องของการรับประทานยา ขนาดยาที่รับประทาน

3.5.2 การสังเกตและการวัด

ผู้ป่วยจะได้รับคำชี้แจงถึง ประโยชน์ และผลเสียที่อาจเกิดขึ้น แก่ผู้เข้ารับการศึกษ และลงชื่อในใบยินยอมเข้ารับการศึกษ

3.5.2.1 ระยะเวลาเก็บข้อมูลพื้นฐาน

เริ่มต้นการศึกษา ทำการตรวจและบันทึกข้อมูลพื้นฐานต่างๆ ของผู้ป่วยเช่น น้ำหนักแห้ง ส่วนสูง ระดับ albumin ความเข้มข้นเลือด hemoglobin, hematocrit, SGOT, SGPT เป็นต้น ก่อนการศึกษา โดยอาศัยข้อมูลจากบันทึกทางการแพทย์ที่มีในช่วงก่อนหน้าการศึกษาภายในระยะเวลาไม่เกิน 4 สัปดาห์ หากไม่มีข้อมูลบันทึกไว้จะทำการตรวจวัดใหม่

3.5.2.2 ระยะเวลาให้ยา

แบ่งการศึกษาระยะนี้ออกเป็น 3 ชั้น โดยจะศึกษาภายในกำหนดเวลา 2 สัปดาห์ก่อนการผ่าตัดจนถึงวันที่ 3 หลังการผ่าตัด

3.5.2.3 ชั้นที่ 1 การทดสอบเพื่อคาดคะเนขนาดยาครั้งที่ 1

ให้รับประทานยาซัยโคลสปอรินในขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 4 ครั้ง ในการรับประทานยาครั้งที่ 4 ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 3 ซีซี ใสในหลอดทดลองที่มี ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA) ผสมอยู่ ณ ก่อนรับประทานยา (C₀) ชั่วโมงที่ 1,2 และ 4 (C₁,C₂,C₄) หลังรับประทานยา เพื่อส่งตรวจวัดระดับ whole-blood cyclosporin level โดยวิธี fluorescence polarization immunoassay (FPIA) ระดับยา C₂ ที่วัดได้จะถูกนำมาคำนวณหาขนาดยาคาดคะเนครั้งที่ 1 (1st predicted dose) โดยอนุมานว่า

1.ระดับยาเข้าสู่ภาวะสมดุลแล้วเพราะ ชัยโคลสปอรินมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 7 ชั่วโมง ดังนั้นในการรับประทานยาครั้งที่ 4 จะมีระยะเวลาเป็น 36 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาครั้งแรก คิดเป็น 5 เท่าของระยะเวลาครึ่งชีวิตของชัยโคลสปอริน

2.ขนาดยาและระดับยา C_2 มีความสัมพันธ์กันเป็นแบบเส้นตรง โดยใช้สูตรคำนวณดังต่อไปนี้

ขนาดยาคาดคะเนครั้งที่ 1 (1st predicted dose) = ขนาดยาที่ได้รับ x 1700 / C_2 level

สำหรับระดับยา C_0, C_1, C_2 และ C_4 จะนำไปใช้หา AUC_{0-4} ด้วยกฎ trapezoidal rule ดังจะแสดงรายละเอียดในหัวข้อ 5.2.6

เนื่องจากยาชัยโคลสปอรินมีขนาด 25, 50 และ 100 มิลลิกรัม ในกรณีที่การคำนวณขนาดยาได้ค่าเป็นจำนวนเต็มที่ไม่สามารถหารด้วย 25 ลงตัว กล่าวคือ หากเหลือเศษ น้อยกว่า 12.5 จะปรับเศษที่เหลือนั้นทิ้ง แต่ถ้าเหลือเศษตั้งแต่ 12.5 ขึ้นไป จะปรับเศษที่เหลือขึ้นไปให้เป็นจำนวนเต็ม 25 เพื่อให้สามารถปรับยาเป็นจำนวนเม็ดได้อย่างถูกต้อง

3.5.2.4 ขั้นที่ 2 การทดสอบเพื่อคาดคะเนขนาดยาครั้งที่ 2

ผู้ป่วยจะได้รับยาในขนาด 1st predicted dose ทุก 12 ชั่วโมงเป็นจำนวน 4 ครั้ง ในการรับประทานยาครั้งที่ 4 ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อหาระดับยา 4 ครั้ง เช่นเดิม นำระดับยา C_2 ในเลือดของผู้ป่วยที่วัดได้มาคำนวณหาขนาดยาคาดคะเนครั้งที่ 2 (2nd predicted dose) โดยใช้สูตรคำนวณเดิม

ขนาดยาคาดคะเนครั้งที่ 2 (2nd predicted dose) = ขนาดยาที่ได้รับ x 1700 / C_2 level ค่า $C_{0,1,2,4}$ ที่ได้จะนำไปใช้หาค่า AUC_{0-4} เช่นเดียวกับขั้นที่ 1

3.5.2.5 ขั้นที่ 3 การบริหารยาสำหรับการผ่าตัดจริง

ภายใน 12-24 ชั่วโมง ก่อนการผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับยาชัยโคลสปอริน ทุก 12 ชั่วโมง ในขนาดยาซึ่งได้มาจากการหาค่าเฉลี่ยของ ขนาดยาคาดคะเนครั้งที่ 1 และ 2 ดังนี้

ขนาดยาคาดคะเนเฉลี่ย (mean predicted dose) = (1st predicted dose + 2nd predicted dose) / 2

ในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อหาระดับยา $C_0, C_1, C_2, C_4, AUC_{0-4}$ โดยใช้ค่า C_2 เป็นดัชนีชี้วัดว่าได้รับระดับยาที่เหมาะสมหรือไม่ และได้รับการตรวจวัดข้อมูลพื้นฐานต่างๆ ของผู้ป่วยเช่น น้ำหนักแห้ง ส่วนสูง ระดับ albumin ความเข้มข้นเลือด hemoglobin hematocrit level อีกครั้ง

ในระหว่างการศึกษาระหว่างและหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

คือ

Methylprednisolone 1000 mg IV ในระหว่างการผ่าตัด

Methylprednisolone 500 mg ในวันที่ 1 และ 2 หลังการผ่าตัด

Prednisolone 1 mg/kg/day ตั้งแต่วันที่ 3 หลังการผ่าตัด

Azathioprine หรือ Mycophenolate mofetil ตัวใดตัวหนึ่ง ภายหลังจากที่สามารถรับประทานอาหารได้

3.5.2.6 การคำนวณหาค่า area under curve AUC_{0-4}

AUC_{0-4} ก่อนและหลังผ่าตัดคำนวณได้โดยใช้กฎพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู (linear trapezoidal rule) ดังนี้

$$\begin{aligned} AUC_{0-4} &= AUC_{0-1} + AUC_{1-2} + AUC_{2-4} \\ &= C_0 + C_1 \times (t_1 - t_0) / 2 + C_1 + C_2 \times (t_2 - t_1) / 2 + C_2 + C_4 \times (t_4 - t_2) / 2 \end{aligned}$$

โดย C_x = ระดับยาซัยโคลสปอรินในเลือด ณ ชั่วโมงที่ X หลังรับประทานยา มีหน่วยเป็น ng/mL

AUC_{x-y} = พื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาระหว่างชั่วโมงที่ x และ y หลังรับประทานยา มีหน่วยเป็น ng.h/mL

T_x = ระยะเวลาหลังรับประทานยา มีหน่วยเป็นชั่วโมง

3.5.2.7 ตัวแปรที่ไม่ต้องการ (Confounding factor) และวิธีควบคุม

1. ยาที่มีผลต่อเมตาบอลิซึมของซัยโคลสปอริน ภาวะเจ็บป่วย

ซึ่งอาจมีผลต่อระดับยา ควบคุมโดย ใช้วิธีตัดทิ้ง (exclusion)

2. ความแปรปรวนจากการตรวจวัดระดับยา

2.1 เครื่องมือการตรวจวัดระดับยา จะควบคุมโดยเครื่องมือที่ใช้ในการวัดจะต้อง

ได้รับการตรวจเทียบกับน้ำยามาตรฐาน เพื่อทดสอบความถูกต้องและแก้ไขทุกครั้งก่อน ทำการตรวจ การเก็บตัวอย่างเลือด ตัวอย่างเลือดจะได้รับการตรวจวัดระดับยาภายใน 24 ชั่วโมง โดยเก็บไว้ที่ อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส

2.3 การตรวจระดับ C_2 จะทำการตรวจวัด 2 ครั้งแล้วนำค่าที่ได้มาหาค่าเฉลี่ย

3. Compliance ควบคุมโดย

ผู้ทำการวิจัยจะติดต่อทางวาจาผ่านทางโทรศัพท์ภายในระยะเวลา 15 นาที ก่อนหรือ หลังกำหนดการรับประทานยาทุกครั้ง เพื่อเป็นการเตือนและ ตรวจสอบ ความถูกต้องของการ รับประทานยา ขนาดยาที่รับประทาน

3.6 การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ ตรวจร่างกายและผลเลือดต่างๆ จะได้รับการเก็บบันทึกในรูปแบบเก็บข้อมูล โดยผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้รวบรวมข้อมูลจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ผลการตรวจเลือด และบันทึกทางการแพทย์ทั้งหมดในช่วงระหว่างทำการศึกษา

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.7.1 การสรุปข้อมูล

1) จำนวนผู้ป่วยที่ได้ระดับยาที่เหมาะสมหลังการผ่าตัด จะคำนวณออกมาเป็นสัดส่วนร้อยละ

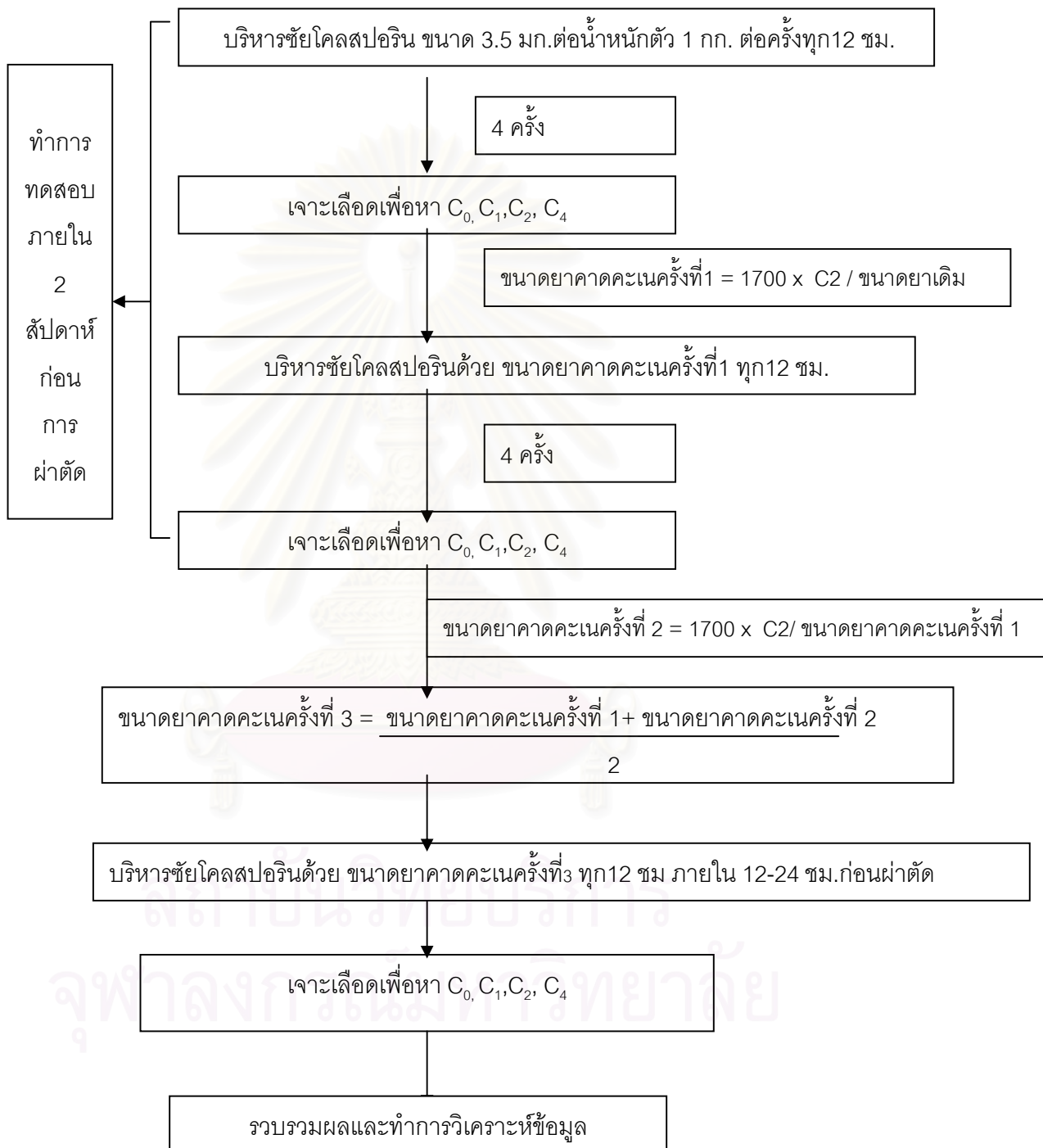
2) ความสัมพันธ์ของค่าต่างๆ 2 ตัวแปร จะถูกนำมาหาความสัมพันธ์โดยใช้ Bivariate Correlations

3.7.2) การนำเสนอข้อมูล

เสนอในรูปแบบตารางหรือกราฟตามความเหมาะสม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิแสดงวิธีการให้ยา ซัยโคลสปอริน



3.8 ปัญหาทางจริยธรรม

ผู้ป่วยที่ได้รับยาชั้ยโคลสพอรินในการศึกษานี้ อาจเกิดอาการข้างเคียงหรือพิษอันไม่พึงประสงค์จากการให้ยาชั้ยโคลสพอรินได้ แบ่งได้เป็น

8.1 การทำงานของไตเสื่อมลง มักสัมพันธ์กับระดับยาที่สูง และหายเมื่อหยุดยา ยกเว้น TTP หรือ HUS ซึ่งรุนแรงแต่พบได้ไม่บ่อย

8.2 ระบบอื่นๆ

8.2.1 อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน อึดแน่นท้อง ท้องเสีย ปวดศีรษะ มือสั่น ซึ่งไม่มีอันตรายรุนแรง และหายเองเมื่อหยุดยา

8.2.2 อาการที่พบได้บ้างเช่น ตับอักเสบ โอกาสเกิดน้อยเพราะได้รับยาในระยะเวลาอันสั้น และส่วนมากจะไม่มีอาการ หรือถ้ามีอาการมักไม่รุนแรง และหายเองเมื่อหยุดยา

ดังนั้นเมื่อพิจารณาในกรณีนี้ที่ผู้ป่วย จะมีอันตรายจากการศึกษานี้หรือไม่ สามารถพิจารณาได้ 3 ปัจจัย

1. ปัจจัยด้านผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่นำมาศึกษาเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในบัญชีรายชื่อที่รอรับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ดังนั้นจึงมีได้เพิ่มอัตราเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่รับบริจาคไตจากญาติ เนื่องจากผู้ป่วยเป็นผู้ที่ได้รับการกำหนดให้เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตซึ่งจะต้องได้รับยาชั้ยโคลสพอรินเป็นที่แน่นอนอยู่แล้ว ซึ่งเมื่อพิจารณาในกรณีนี้ น่าจะเกิดผลดีแก่ผู้ป่วยมากกว่า เพราะว่าหากมีอาการแทรกซ้อนอันเนื่องมาจากยา ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลป้องกันก่อนในสภาวะที่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการผ่าตัด

2. ปัจจัยด้านอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ส่วนใหญ่จะไม่รุนแรงและหายเองได้เมื่อหยุดยา และการศึกษากระทำในช่วงระยะเวลาอันสั้น ซึ่งทำให้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อย

3. ปัจจัยด้านแพทย์และการดูแล

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจอาการทางคลินิก ตรวจระดับยาเพื่อปรับยาให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมอยู่แล้ว และตรวจเลือด ซึ่งจะทำให้สามารถวินิจฉัยและแก้ไขในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ภายในระยะเวลาอันรวดเร็ว และการศึกษาจะต้องได้รับการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยที่อาสาสมัครจะต้องได้รับคำอธิบายถึงขั้นตอนและวิธีการตรวจหา

ค่าต่างๆ ข้อมูลที่ได้จะไม่ถูกเปิดเผยแก่ผู้อื่นที่ไม่เกี่ยวข้องและอาสาสมัครไม่ต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายใดๆในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

3.9 ข้อจำกัดในการวิจัย

3.9.1 เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในแต่ละปี ยังมีไม่มาก ขนาดตัวอย่างจึงเป็นข้อจำกัดในการวิจัย

3.9.2 การวัดระดับยาซัยโคลสปอรินในเลือดที่ดีที่สุดขณะนี้คือวิธี high-performance liquid chromatography (HPLC) MS/MS⁷ ซึ่งยังไม่สามารถทำได้ในประเทศไทย ดังนั้นการวิจัยนี้จึงใช้การวัดระดับยาซัยโคลสปอรินในเลือด โดยวิธี fluorescence polarization immunoassay (FPIA) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ในทางคลินิก และเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการศึกษา

4.1 ลักษณะผู้ป่วย

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 11 ราย เป็นเพศชาย 7 ราย เพศหญิง 4 ราย อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 42.55 ปี (30-55 ปี) ทั้งหมดได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกโลหิตสัปดาห์ละ 2 ครั้ง มีน้ำหนักแห้งเฉลี่ยอยู่ที่ 58.65 (46.5-75) กิโลกรัม ค่า kt/v เฉลี่ยที่ 2.13 (1.96-2.5) และมีค่าพื้นฐานอื่นดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 แสดงลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 11 ราย

	N	Mean	Minimum	Maximum	Std. Deviation	Variance
AGE (years)	11	42.55	30	55	9.554	91.273
Body weight (kg)	11	58.6545	46.50	75.00	9.99413	99.883
Height (m)	11	1.6018	1.41	1.75	.10196	.010
Body surface area	11	1.6123	1.39	1.85	.17496	.031
Body mass index	11	22.8042	19.35	27.55	2.79941	7.837
Hemoglobin (g%)	11	11.3636	8.00	13.00	1.70192	2.897
Hematocrit (%)	11	34.4364	23.30	41.00	5.79263	33.555
Albumin (g%)	11	4.1818	3.40	4.70	.34298	.118
BUN (mg/dl)	11	54.4545	43.00	67.00	8.27482	68.473
Creatinine (mg/dl)	11	8.0818	5.10	14.60	2.53804	6.442
Cholesterol (mg%)	11	219.5455	181.00	311.00	36.17005	1308.273
Triglyceride(mg%)	11	122.8182	59.00	222.00	43.89264	1926.564
HDL(mg%)	11	64.0000	30.00	103.00	21.59167	466.200
Kt/V	11	2.1264	1.95	2.50	.16884	.029

4.2 ประสิทธิภาพในการนำขนาดยาคาดคะเนมาใช้

ขั้นตอนการศึกษาที่ 1 (ตารางที่ 18)

พบว่าหากให้ยาช้อยโคลสปอรินด้วยขนาด 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง ในขั้นตอนการศึกษาที่ 1 จะทำให้ได้ระดับยา C_2 ตามต้องการเพียง 2 ใน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.18 โดยมีระดับยา C_2 เฉลี่ยเท่ากับ 1139.44 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ขนาดยาเฉลี่ยต่อครั้งเท่ากับ 204.55 มิลลิกรัม และขนาดยาเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวต่อครั้งเท่ากับ 3.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ขั้นตอนการศึกษาที่ 2 (ตารางที่ 19)

ในขั้นตอนการศึกษาที่ 2 นี้พบว่า เมื่อปรับการให้ยาด้วยขนาดยาที่คาดคะเนได้จากการศึกษาครั้งที่ 1 จะทำให้ได้ระดับยา C_2 ตามต้องการเพิ่มขึ้นเป็น 7 ใน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.63 โดยมีระดับยา C_2 เฉลี่ยเท่ากับ 1737.43 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ขนาดยาเฉลี่ยต่อครั้งเท่ากับ 318.18 มิลลิกรัม และขนาดยาเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวต่อครั้งเท่ากับ 5.526 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ขั้นตอนการศึกษาที่ 3 (ตารางที่ 20)

ในขั้นตอนการศึกษาสุดท้ายนี้พบว่า เมื่อปรับการให้ยาด้วยขนาดยาคาดคะเนเฉลี่ยที่ได้จากการศึกษาขั้นที่ 1 และ 2 จะสามารถเพิ่มความสำเร็จ ทำให้ได้ระดับยา C_2 ตามต้องการเพิ่มขึ้นเป็น 9 ใน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 81.81 โดยมีระดับยา C_2 เฉลี่ยเท่ากับ 1592.2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ขนาดยาเฉลี่ยต่อครั้งเท่ากับ 313.63 มิลลิกรัม และขนาดยาเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวต่อครั้งเท่ากับ 5.46 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ตารางที่ 18 แสดงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และระดับยาที่ตรวจวัดได้ในขั้นตอนการศึกษาที่ 1

ผู้ป่วย รายที่	ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อครั้ง)	ขนาดยา ต่อน้ำหนักตัว (มิลลิกรัมต่อครั้ง)	ระดับ C2 (ng/ml)	ระดับAUC (ng.hr./ml)
1	200	3.5	690.26	2421.22
2	225	3.5	1205.1	3823.81
3	225	3.5	1348.32	3823.295
4	175	3.5	906.12	2567.39
5	250	3.5	1427.1	4408.855
6	150	3.5	1028.46	2994.005
7	200	3.5	875.22	2766.69
8	250	3.5	1549.23	4099.475
9	175	3.5	1333.02	4494.885
10	175	3.5	1181.26	3380.37
11	225	3.5	989.72	2793.85
ค่าเฉลี่ย	204.55	3.5	1139.44	3415.8

ตารางที่ 19 แสดงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และระดับยาที่ตรวจวัดได้ในขั้นตอนการศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยราย ที่	ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อครั้ง)	ขนาดยา ต่อน้ำหนักตัว (มิลลิกรัมต่อครั้ง)	ระดับ C2 (ng/ml)	ระดับAUC (ng.hr./ml)
1	500	8.59	1740.22	5263.335
2	325	4.96	2150.88	6433.2
3	275	4.58	1946.38	5318.125
4	325	6.63	1748.88	5244.34
5	300	4	1736.98	5438.065
6	250	5.37	1290.14	3873.86
7	400	7.69	1976.54	6423.52
8	275	3.716	1471.24	4929.52
9	225	4.41	1306.36	5192.24
10	250	5	2092.3	6215.01
11	375	5.85	1651.76	5186.055
ค่าเฉลี่ย	318.18	5.526	1737.43	5410.66

ตารางที่ 20 แสดงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และระดับยาที่ตรวจวัดได้ในขั้นตอนการศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยรายที่	ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อครั้ง)	ขนาดยา ต่อน้ำหนักตัว (มิลลิกรัมต่อครั้ง)	ระดับ C2 (ng/ml)	ระดับAUC (ng.hr./ml)
1	500	8.59	1980.12	6432.895
2	275	4.19	1800.54	4542.045
3	250	4.16	1176.26	3051.68
4	325	6.63	1538.48	4860.535
5	300	4	1784.42	5470.51
6	300	6.45	1774.48	5371.24
7	350	6.73	1542.19	4967.075
8	300	4.05	1468.11	4616.34
9	250	4.9	1961.06	6363.395
10	225	4.5	1420.1	4157.87
11	375	5.85	1068.44	3045.385
ค่าเฉลี่ย	313.63	5.46	1592.2	4807.18

4.3 ความสัมพันธ์ระหว่าง C_0, C_1, C_2, C_4 และ AUC_{0-4} ก่อนและหลังการผ่าตัด

พบว่า C_2 เป็นค่าที่มีความสัมพันธ์กับ AUC_{0-4} ดีที่สุด ทั้งก่อนผ่าตัด (ขั้นตอนที่ 1, 2) และหลังการผ่าตัด (ขั้นตอนที่ 3) คือมีค่า correlation เท่ากับ 0.927 และ 0.856 ในขั้นตอนที่ 1 และ 2 ก่อนการผ่าตัด และเท่ากับ 0.940 ในขั้นตอนที่ 3 หลังการผ่าตัดตามลำดับ ความสัมพันธ์ที่รองลงมาคือ C_1, C_0 และ C_4 ดังแสดงในตารางที่ 21-23 และพบว่า สามารถแสดงสมการของความสัมพันธ์ระหว่าง AUC_{0-4} และ ระดับ C2 ในแต่ละขั้นตอนของการศึกษาได้ดังต่อไปนี้

$$AUC_{0-4} = 2.636C_2 + 412.572$$

ขั้นตอนการศึกษาที่ 2

$$AUC_{0-4} = 2.155C_2 + 1666.242$$

ขั้นตอนการศึกษาที่ 3

$$AUC_{0-4} = 3.516C_2 - 791.719$$

หากแทนค่าระดับ C_2 ที่ต้องการคือ 1700 นาโนกรัมต่อมิลลิตร แล้วจะพบว่าระดับ AUC_{0-4} ที่สัมพันธ์กับค่า C_2 ที่ต้องการในแต่ละชั้นการศึกษาจะเท่ากับ 4893.772 ในชั้นตอนการศึกษาที่ 1 เท่ากับ 5329.742 ในชั้นตอนการศึกษาที่ 2 และ เท่ากับ 5185.481 ในชั้นตอนการศึกษาที่ 3

ตารางที่ 21 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง AUC_{0-4} และระดับยา ณ ชั่วโมงต่างๆ ในการศึกษาชั้นที่ 1

		C0A	C1A	C2A	C4A
AUC0-4A	Pearson Correlation	.313	.854*	.927*	.375
	Sig. (2-tailed)	.349	.001	.000	.255

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

ตารางที่ 22 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง AUC_{0-4} และระดับยา ณ ชั่วโมงต่างๆ ในการศึกษาชั้นที่ 2

		C0B	C1B	C2B	C4B	AUC0-4B
AUC0-4B	Pearson Correlation	.659*	.424	.856*	.352	1
	Sig. (2-tailed)	.027	.193	.001	.288	.

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

ตารางที่ 23 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง AUC_{0-4} และระดับยา ณ ชั่วโมงต่างๆ ในการศึกษาชั้นที่ 3

		C0C	C1C	C2C	C4C
AUC0-4C	Pearson Correlation	.761*	.923*	.940*	.751*
	Sig. (2-tailed)	.006	.000	.000	.008

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต่อครั้ง หรือขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่อครั้งที่ให้ กับ ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} ในแต่ละชั้นการศึกษา(ตารางที่ 24-26)

ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต่อครั้ง หรือขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่อครั้งที่ให้ กับ ระดับ C_2 หรือ กับ ระดับ AUC_{0-4} ในทุกชั้นการศึกษาทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด

ตารางที่ 24 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต่อ ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} ในการศึกษาชั้นที่ 1

		ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อครั้ง)	ขนาดยา ต่อน้ำหนักตัว (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง)
AUC0-4A	Pearson Correlation	.420	-.271
	Sig. (2-tailed)	.198	.420
C2A	Pearson Correlation	.496	-.243
	Sig. (2-tailed)	.121	.471

ตารางที่ 25 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต่อ ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} ในการศึกษาชั้นที่ 2

		ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อครั้ง)	ขนาดยา ต่อน้ำหนักตัว (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง)
AUC0-4B	Pearson Correlation	.241	.164
	Sig. (2-tailed)	.476	.629
C2B	Pearson Correlation	.283	.204
	Sig. (2-tailed)	.399	.547

ตารางที่ 26 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาต่อ ระดับ C_2 หรือ AUC_{0-4} ในการศึกษาชั้นที่ 3

		ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อครั้ง)	ขนาดยา ต่อน้ำหนักตัว (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง)
C2C	Pearson Correlation	.195	.264
	Sig. (2-tailed)	.565	.433
AUC0-4C	Pearson Correlation	.314	.408
	Sig. (2-tailed)	.348	.213

4.5 ความสัมพันธ์ระหว่าง ขนาดยาที่ให้ ระดับ C_2 หรือ AUC₀₋₄ หลังการผ่าตัด กับ ค่าต่างๆ ทางชีวภาพ (ตารางที่ 27)

ตารางที่ 27 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับ C_2 หรือ AUC₀₋₄ กับค่าต่างๆทางชีวภาพ

		AGE	B.W.1	HEIGHT	BSA1	BMI1	HB1	HCT1	ALBUMIN	BUN	CR	CHOL	TG	SEX	HDL
C2A	Pearson Correlation	-.070	.608	.086	.500	.710	.484	.549	.077	-.030	.121	.527	.385	.215	.232
	Sig. (2-tailed)	.848	.062	.814	.142	.021	.156	.100	.834	.934	.738	.118	.272	.551	.519
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
AUCA	Pearson Correlation	-.272	.570	.164	.494	.589	.554	.607	.197	.043	.199	.497	.331	.220	.089
	Sig. (2-tailed)	.447	.085	.651	.146	.073	.097	.063	.586	.906	.582	.144	.350	.540	.808
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
C2B	Pearson Correlation	.233	.105	.298	.178	-.117	-.079	-.185	.395	-.123	-.080	.128	-.131	-.244	-.165
	Sig. (2-tailed)	.517	.772	.403	.622	.748	.828	.609	.258	.735	.827	.725	.718	.498	.648
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
AUCB	Pearson Correlation	.209	.116	.297	.186	-.106	-.049	-.114	.411	-.045	-.142	.166	-.037	-.314	-.339
	Sig. (2-tailed)	.563	.750	.405	.607	.771	.892	.755	.238	.902	.696	.646	.920	.376	.338
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
C2C	Pearson Correlation	-.230	-.020	.274	.061	-.292	-.035	-.068	-.075	.375	.216	-.127	-.005	-.206	-.361
	Sig. (2-tailed)	.522	.955	.444	.868	.413	.923	.852	.836	.286	.548	.727	.989	.568	.305
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
AUCC	Pearson Correlation	-.070	-.115	.066	-.076	-.222	-.179	-.128	-.115	.464	.248	-.103	.039	-.211	-.190
	Sig. (2-tailed)	.848	.752	.857	.835	.538	.621	.725	.752	.177	.490	.778	.915	.558	.600
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ไม่พบว่ามีค่าค่าต่างๆทางชีวภาพใดๆเลยที่มีความสัมพันธ์กับ ระดับ C_2 หรือ AUC₀₋₄ หลังการผ่าตัด

4.6 อาการข้างเคียงที่พบ(ตารางที่ 28)

ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 81.81 จะมีอาการร้อนวูบวาบตามตัวและอาการคลื่นไส้ ซึ่งอาการจะเกิดขึ้นในช่วงที่มีการปรับขนาดยาให้สูงขึ้นใน 1-2 มื้อแรกเท่านั้น และอาการดีขึ้นตามลำดับโดยเฉพาะหลังการผ่าตัดไปแล้ว ในจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้ 9 ราย มีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีอาการอาเจียนร่วมด้วยในการรับประทานยา ผู้ป่วยรายนี้เป็นรายที่ 11 ซึ่งระดับยาหลังการผ่าตัดไม่เป็นไปตามเป้าหมายสำหรับอาการข้างเคียงที่รุนแรงอื่นเช่นตับอักเสบ พิษต่อไต การติดเชื้อ นั้นไม่พบว่าเกิดขึ้นเลยตลอดระยะเวลาการศึกษาจนถึง 3 เดือนหลังการผ่าตัด

ตารางที่ 28 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียง

อาการ	จำนวน (ร้อยละ)
คลื่นไส้	9 (81.81)
อาเจียน	1 (9.09)
ร้อนวูบวาบตามตัว	9 (81.81)
มือสั่น	3 (27.27)

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การติดตามระดับยาชัยโคลสโปริน ด้วยการชั่งระดับยา ณ จุดเวลา 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (C_2) นั้น เป็นวิธีที่กระทำได้ง่ายและสะดวก ทั้งยังพบว่ามีความสัมพันธ์ที่ดีต่อทั้งค่า AUC_{0-4} และผลทางคลินิก ซึ่งผลดังกล่าวนี้ มีรายงานตรงกัน ในหลายการศึกษา²⁻⁶ และมีข้อเสนอแนะว่า การปรับขนาดยาชัยโคลสโปรินเพื่อให้ได้ระดับ C_2 เท่ากับ 1700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายในระยะเวลา 3 วัน หลังการผ่าตัด จะทำให้มีโอกาสเกิด acute rejection และ nephrotoxicity จากยาต่ำที่สุด^{6,32} แต่จากการทบทวนการศึกษาต่างๆในปัจจุบัน พบว่ายังไม่มีการศึกษาใดที่กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมที่จะสามารถทำให้ผู้ป่วยมีระดับ C_2 ที่ต้องการได้ในระยะเวลาอันจำกัดดังกล่าว ก่อนหน้านั้นมีการศึกษาที่นำผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดมาศึกษาเภสัชจลนศาสตร์เพื่อทำนายขนาดยาที่จะให้แก่ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดเช่นกัน แต่ไม่ได้รับการยอมรับนำไปปฏิบัติเป็นที่แพร่หลาย เนื่องจากในขณะนั้น ยังไม่มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า การมีระดับยาที่เหมาะสมที่ต้องการภายในเวลาอันรวดเร็ว จะมีความสำคัญต่อผลทางคลินิกเช่นในปัจจุบัน และ ดัชนีที่ใช้เป็นหลักในการปรับขนาดยาในขณะนั้นยังคงเป็น Cav ³⁴⁻³⁶ ไม่ใช่ C_2 ซึ่งมีข้อมูลว่ามีความสัมพันธ์กับผลทางคลินิกที่ดีกว่า การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาข้อมูลระดับยา C_2 ในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดเพื่อใช้คาดคะเนยาที่เหมาะสมในช่วงต้นหลังการผ่าตัด

ในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ระดับ C_2 เป็นดัชนีที่มีความสัมพันธ์ที่ดีที่สุดกับค่า AUC_{0-4} เมื่อเปรียบเทียบกับ C_0, C_1 หรือ C_4 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้รวมถึงการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทย³⁷ ที่สนับสนุนการใช้ C_2 เป็นดัชนีในการติดตามระดับยาแทน C_0 และด้วยวิธีการคาดคะเนขนาดยาในการศึกษานี้ เราสามารถปรับขนาดยาให้ได้ระดับ C_2 ที่ต้องการได้ถึงร้อยละ 81.81 ของผู้ป่วยได้ในระยะเวลาเพียง 3 วันหลังผ่าตัด จึงจัดเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมาก เมื่อเปรียบเทียบกับธรรมเนียมปฏิบัติทั่วไปในปัจจุบัน ซึ่งนิยมจะให้ยาตามน้ำหนักตัว ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าระดับยาระหว่างบุคคลนั้นไม่สัมพันธ์กับขนาดยาหรือขนาดยาต่อน้ำหนักตัวเลย และจากข้อมูลสถิติจากผู้ป่วยผ่าตัดปลูกถ่ายไตจากผู้เสียชีวิตสมองตายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงระยะเวลาเดียวกับที่ทำการศึกษานี้ จำนวน 13 ราย ซึ่งได้รับชัยโคลสโปริน ขนาด 8-10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่า จะมีระดับ C_2 ตามต้องการในวันที่ 3 หลังการผ่าตัดเพียงร้อยละ 40 เท่านั้น และยังพบว่านอกจากจะไม่สามารถคาดคะเนขนาดยาโดยน้ำหนักตัวแล้ว ค่าทางชีวภาพต่างๆก็ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดยา หรือระดับยาในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด ไม่ว่าจะวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมดหรือ

เฉพาะผู้ป่วยที่ได้ระดับยาเหมาะสม จึงเป็นการยากที่จะคาดคะเนขนาดยาที่เหมาะสมจากค่าต่างๆ เหล่านี้ ดังนั้นการศึกษาระดับยา C_2 ในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดตั้งเช่นในการศึกษานี้ จึงเป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดเท่าที่มีในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามผลสำเร็จของการศึกษานี้ มิได้หมายความว่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยก่อนและหลังการผ่าตัดเหมือนกัน แต่เหตุที่สามารถนำข้อมูลก่อนการผ่าตัดมาใช้ทำนายระดับยาหลังการผ่าตัดได้นั้นอาจจะอธิบายได้จาก 1. การเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของก่อนและหลังการผ่าตัดนั้นมีไม่มาก เพราะเป็นสิ่งที่ต้องใช้ระยะเวลาในการเปลี่ยนแปลง หรือ 2. มีการเปลี่ยนแปลงทางจลนศาสตร์นั้นแล้วแต่เกิดขึ้นโดยสมดุลง่ายๆ เช่นเมื่อได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วร่างกายดีขึ้น จะมีการดูดซึมยาได้มากขึ้นแต่ในขณะเดียวกันก็มีความสามารถในการขจัดยาที่ดีขึ้นด้วยสมดุลง่ายๆ ในระยะแรกนี้ สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับยาไม่เป็นไปตามเป้าหมายในการศึกษานี้มีจำนวน 2 ราย 1 ใน 2 ราย นั้น เป็นผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้จนถึงขั้นอาเจียน จึงอาจมีปัญหาคือการย่อยและดูดซึมยา ทำให้ไม่สามารถคาดคะเนขนาดยาได้ตามปกติ อีก 1 รายไม่พบความผิดปกติใด อาจอธิบายจากความแปรปรวนทางเภสัชจลนศาสตร์ของซัยโคลสปอริรินของผู้ป่วยเอง ทำให้ไม่สามารถคาดคะเนระดับยาได้

ประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษานี้

1. สามารถนำรูปแบบในการศึกษานี้ไปใช้เพื่อให้ผู้ป่วยได้ระดับยาช่วงต้นหลังการผ่าตัดที่เหมาะสม ซึ่งมีข้อมูลการศึกษายืนยันว่า สามารถทำให้ระดับการเกิด การปฏิเสธไตต่ำและพิษต่อไตต่ำที่สุด

2. แม้ว่าการทำให้ผู้ป่วยได้ระดับยาที่เหมาะสมใน 3 วันแรกหลังการผ่าตัด ในช่วงต้นนี้ อาจจะไม่มีผลหรือไม่มีผลดีทางคลินิกดังเช่นการศึกษาในต่างประเทศ เพราะ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลระดับยา C_2 ที่เหมาะสมในผู้ป่วยคนไทย แต่อย่างน้อยข้อมูลระดับยาในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด ทำให้เราสามารถทำนายแนวโน้มของขนาดยาที่จะให้แก่ผู้ป่วยในช่วงแรกได้ ด้วยวิธีการศึกษาดังในการศึกษานี้ ซึ่งพบว่าระดับยาจะอยู่ในเกณฑ์ที่เราต้องการ(อาจแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน) ถึงร้อยละ 80 ดีกว่าการให้ยาในธรรมเนียมปฏิบัติปัจจุบันที่มักให้ตามน้ำหนักตัว ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยพบปัญหาระดับยาที่ต่ำมากเกินไปหรือสูงมากเกินไปได้

3. การให้ยาก่อนการผ่าตัด หากมีอาการข้างเคียงเกิดขึ้น จะทำให้เราทราบและหาวิธีการแก้ไข ซึ่งจะลดความยุ่งยากที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดได้

4. สำหรับการศึกษาในอนาคต จากผลการศึกษานี้จะช่วยให้สามารถออกแบบการศึกษาที่สามารถจะกำหนดระดับยาที่ต้องการในช่วงต้นหลังการผ่าตัด เพื่อหาระดับยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยคนไทย

ผลเสียจากการศึกษานี้

1. เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังเป็นผู้ป่วยที่ยังอยู่ในภาวะยูริเมีย การให้ยาชัยโคลปอริน จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงคือ คลื่นไส้ ร้อนวูบวาบ มากกว่าปกติ แต่เป็นอาการที่ไม่รุนแรงและจะเกิดขึ้นในช่วงที่มีการปรับขนาดยาที่สูงขึ้นในช่วง 1-2 มื้อแรกเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตาม นับเป็นความไม่สบายกายที่เกิดแก่ผู้ป่วย แนวทางแก้ไขปัญหานี้ในอนาคตคงต้องอาศัยการศึกษาที่ใช้ขนาดยาหรือจำนวนครั้งในการรับประทานยาลดลงว่าจะสามารถให้ประสิทธิภาพที่ดีเช่นเดียวกับการศึกษานี้หรือไม่

2. การศึกษานี้กำหนดค่า C_2 ที่เหมาะสมจากคำแนะนำของการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งอาจไม่เป็นค่าที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทยก็ได้ ทั้งนี้พอจะเห็นได้จาก การคำนวณจากสมการ $AUC_{0-4} = 3.516C_2 - 791.719$ ที่ได้จากการวิเคราะห์ linear regression ในขั้นตอนการศึกษาที่ 3 หลังการผ่าตัด จะพบว่า ระดับ AUC ที่สอดคล้องกับระดับ C_2 ที่ 1700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในการศึกษานี้คือ 5185.481 ng. hr / ml ซึ่งไม่ใกล้เคียงที่เดียวกับระดับ AUC ที่แนะนำในต่างประเทศ คือ ระดับที่ 4400 ng.hr/ml⁵ คงต้องอาศัยการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อตอบคำถามนี้ อย่างไรก็ตามแม้ว่า ระดับ C_2 ในคนไทยจะเปลี่ยนจากระดับที่ใช้ในการศึกษานี้ แต่ก็ยังสามารถใช้การคาดคะเนยาตามหลักที่ใช้ในการศึกษานี้ได้เช่นเดิมเพียงแต่เปลี่ยนตัวเลขที่ใช้ในการคำนวณ predicted dose เท่านั้น

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ด้วยวิธีคาดคะเนขนาดยาที่เหมาะสมในการศึกษา สามารถใช้ทำนายขนาดยาที่เหมาะสมเพื่อที่จะได้ระดับยา C_2 และ AUC_{0-4} ที่เหมาะสมในช่วง 3 แรกหลังการผ่าตัดได้อย่างมีประสิทธิภาพและไม่มีอาการข้างเคียงที่รุนแรง โดยที่ไม่สามารถนำ อายุ เพศ น้ำหนัก หรือ ค่าทางเคมีอื่นๆมาคาดคะเนขนาดยาที่เหมาะสมได้

รายการอ้างอิง

1. Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of neoral absorption profiling. **Transplant Proc** 2000; 32(3A Suppl):53S-6S.
2. Mahalati K, Belitsky P, West K. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. **J Am Soc Nephrol** 2001; 12(4):828-33.
3. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. **Transplantation** 1999; 68(1):55-62.
4. Absorption profiling of cyclosporine microemulsion (neoral) during the first 2 weeks after renal transplantation. **Transplantation** 2001; 72(6):1024-32.
Notes: CORPORATE NAME: Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group.
5. Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA. Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. **Am J Transplant** 2002; 2(8):789-95.
6. Belitsky P, Levy GA, Johnston A. Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. **Transplant Proc** 2000; 32(3A Suppl):45S-52S.
7. Ashavanantakul B, Trakarnvanich T, Eiam-Ong S. Cyclosporin. In: Eiam-Ong S, Intarakamthornchai T, editors. **Transplantation 1st ed.** Bangkok: Chulalongkorn University Printing House Co., Ltd. 1997: 1187-1262
8. Keown PA. Emerging indications for the use of cyclosporin in organ transplantation and autoimmunity. **Drugs** 1990; 40(3):315-25.
9. Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stahelin H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. **Immunology** 1977; 32(6):1017-25.
10. Little RG 2nd, Ebertowski LA, David CS. Cyclosporine A inhibition of alloantigen presentation. **Transplant Proc** 1991; 23(2 Suppl 2):6-9.

11. Bierer BE, Mattila PS, Standaert RF. Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilin and either FK506 or rapamycin. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1990; 87(23):9231-5.
12. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. **Immunol Today** 1992; 13(4):136-42.
13. Canafax DM. Minimizing cyclosporine concentration variability to optimize transplant outcome. **Clin Transplant** 1995; 9(1):1-13.
14. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. **Clin Pharmacokinet** 1993; 24(6):472-95.
15. Noble S, Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). **Drugs** 1995; 50(5):924-41.
16. Honcharik N. The effect of food on cyclosporine absorption. **Clin Biochem** 1991; 24(1):89-92.
17. Lindholm A. Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man. **Ther Drug Monit** 1991; 13(6):465-77.
18. Combalbert J, Fabre I, Fabre G. Metabolism of cyclosporin A. IV. Purification and identification of the rifampicin-inducible human liver cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) as a product of P450III A gene subfamily. **Drug Metab Dispos** 1989; 17(2):197-207.
19. Kovarik JM, Vernillet L, Mueller EA, Freiburghaus R, Niederberger W, Kutz K. Cyclosporine disposition and metabolite profiles in renal transplant patients receiving a microemulsion formulation. **Ther Drug Monit** 1994; 16(5):519-25.
20. Schlitt HJ, Christians U, Bleck J. Contribution of cyclosporin metabolites to immunosuppression in liver-transplanted patients with severe graft dysfunction. **Transpl Int** 1991; 4(1):38-44.
21. Webber IR, Peters WH, Back DJ. Cyclosporin metabolism by human gastrointestinal mucosal microsomes. **Br J Clin Pharmacol** 1992; 33(6):661-4.

22. Kolars JC, Awni WM, Merion RM, Watkins PB. First-pass metabolism of cyclosporin by the gut. **Lancet** 1991; 338(8781):1488-90.
23. Hebert MF, Roberts JP, Prueksaritanont T, Benet LZ. Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. **Clin Pharmacol Ther** 1992; 52(5):453-7.
24. Gomez DY, Wachter VJ, Tomlanovich SJ, Hebert MF, Benet LZ. The effects of ketoconazole on the intestinal metabolism and bioavailability of cyclosporine. **Clin Pharmacol Ther** 1995; 58(1):15-9.
25. Guan D, Wang R, Lu J, Wang M, Xu C. Effects of nicardipine on blood cyclosporine levels in renal transplant patients. **Transplant Proc** 1996; 28(3):1311-2.
26. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B. Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. **Ther Drug Monit** 1995; 17(6):642-54.
27. van den Berg JW, Verhoef ML, de Boer AJ, Schalm SW. Cyclosporin A assay: conditions for sampling and processing of blood. **Clin Chim Acta** 1985; 147(3):291-7.
28. Bowers LD. Therapeutic monitoring for cyclosporine: difficulties in establishing a therapeutic window. **Clin Biochem** 1991; 24(1):81-7.
29. Kelly P. Immunosuppressive Drugs:Pharmacology. In: Kahan B D, Ponticelli C, editors. **Principle and Practice of Renal Transplantation** 1st ed. Blackwell Science Inc. Massachusetts, 2001: 251-314
30. Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. **Transplantation** 1999; 68(9):1356-61.
31. Barama A, Gough J, McKenna R, Murphy G, Yilmaz S, Sepandj F. University of Calgary 2001 : **A Transplant Odyssey**, 20-23 August 2001, Istanbul. Abstract 1098
32. Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring: a review. **Transplantation** 2002; 73(9 Suppl):S3-11.

33. Fiocchi R, Mamprin F, Gamba A. Pharmacokinetic profile of cyclosporine in long-term heart transplanted patients treated with a new oral formulation. **Transplant Proc** 1994; 26(5):2994-5.
34. Kahan BD, Welsh M, Rutzky L. The ability of pretransplant test-dose pharmacokinetic profiles to reduce early adverse events after renal transplantation. **Transplantation** 1992; 53(2):345-51.
35. Chueh SC, Kahan BD. Pretransplant test-dose pharmacokinetic profiles: cyclosporine microemulsion versus corn oil-based soft gel capsule formulation. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9(2):297-304.
36. Cooney GF, Heifets M, Bell A, Shaw LM, LiBetti G. Utility of pretransplantation cyclosporine pharmacokinetic studies. **Ther Drug Monit** 1994; 16(2):151-4.
37. Kungsamrith T, Eiam-Ong S, Avihingsanon Y, Tungsanga K, Chusil S, Ayudhya DP. Pharmacokinetic studies of cyclosporin in Thai kidney transplantation patients. **J Med Assoc Thai** 2000; 83(11):1307-17.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมเข้ารับการเจาะเลือดเพื่อหาระดับยาซัยโคลสปอริน

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้นจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องโดยเฉพาะใน 1 ปีแรกหลังการเปลี่ยนไต เพื่อไม่ให้เกิดการต่อต้านไตตามมาอันนำไปสู่การสูญเสียไตในที่สุด ซัยโคลสปอรินเป็นยากดภูมิที่มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เนื่องจากในผู้ป่วยแต่ละคนที่ได้รับประทานยาตัวนี้จะมียาในเลือดแตกต่างกันมาก ซึ่งอาจก่อให้เกิดการเกิดการปฏิเสธไต (acute rejection) ในผู้ป่วยที่มีระดับยาดำเกินไป หรือทำให้เกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ในผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงเกินไป จากการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยา และผลทางคลินิกในผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับยาที่เหมาะสมภายใน 3-5 วันแรกหลังการผ่าตัด จะมีโอกาสเกิดการปฏิเสธไต (acute rejection) พิษต่อไต (nephrotoxicity) ต่ำที่สุด

ในปัจจุบันผู้ป่วยคนไทยทุกรายที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เนื่องจากไม่ทราบขนาดยาที่เหมาะสม ทำให้การปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับยาที่เหมาะสมภายใน 3-5 วันแรกเป็นไปได้ยากหากสามารถทราบวิธีหาขนาดยาที่เหมาะสมก่อนการผ่าตัด จะสามารถปรับยาเพื่อให้ได้ระดับยา ที่เหมาะสมได้โดยง่ายในช่วงเวลาดังกล่าว ซึ่งอาจกล่าวได้ว่ามีความสำคัญสูงสุด ในการกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยไม่ให้เกิดการปฏิเสธไต

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ, ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวเพื่อหาระดับและเภสัชจลนศาสตร์ของยาซัยโคลสปอริน

ก่อนการผ่าตัด

ผู้ป่วยจะได้รับการแนะนำการรับประทานยาซัยโคลสปอริน วันละ 2 เวลาห่างกัน 12 ชั่วโมง จำนวน 8 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการนัดหมายเพื่อเจาะเลือด ที่ชั้นที่ 2 ตึกกสิกรไทย เป็นเวลา 2 ครั้ง

ในครั้งแรก จะได้รับการนัดหมายหลังรับประทานยาครบได้ 2 วัน (4 ครั้ง) โดยจะได้รับการเจาะเลือดที่ 2 ชั่วโมง หลังรับประทานยาครั้งที่ 4

ในครั้งที่ 2 จะได้รับการนัดหมายก่อนรับประทานยาค้างสุดท้าย (ครั้งที่ 8) โดยจะได้รับการเจาะเลือดก่อนรับประทานยา และที่ 1 2 และ 4 ชั่วโมง หลังรับประทานยาค้างสุดท้าย

ระหว่างนี้ผู้ป่วยสามารถดื่มน้ำและรับประทานอาหารได้ตามปกติ

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้คือ

1. จากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำคือ การมีเลือดออกจากบริเวณที่ใส่สาย การเปลี่ยนตำแหน่งที่ใส่สายหากเกิดการอุดตัน หรือภาวะติดเชื่อบริเวณที่ใส่สายซึ่งเกิดขึ้นน้อยมากและสามารถแก้ไขได้ วิธีการใส่สายสวนหลอดเลือดดำนี้ไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

2. จากอาการข้างเคียงของยา

2.1 การทำงานของไตเสื่อมลง มักสัมพันธ์กับระดับยาที่สูง และหายเมื่อหยุดยา

2.2 ระบบอื่นๆ

2.2.1 อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน อึดแน่นท้อง ท้องเสีย ปวดศีรษะ มือสั่น ซึ่งไม่มีอันตรายรุนแรง และหายเองเมื่อหยุดยา

2.2.2 อาการที่พบได้บ้าง

ดับอักเสบ โอกาสเกิดน้อยเพราะได้รับยาในระยะเวลาอันสั้น และส่วนมากจะไม่มี

อาการ หรือถ้ามีอาการมักไม่รุนแรง และหายเองเมื่อหยุดยา

หลังการผ่าตัด

ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลจากแพทย์อย่างใกล้ชิด ตามปกติเช่นเดียวกับผู้ป่วยรายอื่นหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต แต่จะแตกต่างจากผู้ป่วยรายอื่นที่ไม่ได้อยู่ในโครงการการศึกษาคือ ในผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในโครงการการศึกษา จะได้รับยาในขนาด 7-10 mg/kg/day ทุกคน ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการการศึกษาจะได้รับยาในขนาดที่ได้รับการคำนวณเพื่อให้ได้ระดับยาที่เหมาะสม โดยอาศัยข้อมูลจากระดับยาก่อนการผ่าตัด หลังจากนั้นจะได้รับการเจาะเลือดในวันที่ 3 หลังการผ่าตัด เพื่อดูว่าได้รับระดับยาที่เหมาะสมหรือไม่

3. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการเจาะเลือดเพื่อหาระดับยาซัยโคลสปอริน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อหาระดับยาซัยโคลสปอรินที่เหมาะสมที่จะให้แก่ผู้ป่วย ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้ระดับยาที่เหมาะสมในระยะเวลาที่รวดเร็วหลังการผ่าตัด อันจะนำไปสู่โอกาสเกิดการปฏิเสธไต (acute rejection) พิษต่อไต (nephrotoxicity) ต่ำที่สุด

4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

เนื่องจากข้อมูลของการเจาะเลือดเพื่อหาระดับยาซัยโคลสปอริน จะได้รับการรวบรวมเพื่อนำไปใช้ในงานวิจัยและศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาซัยโคลสปอรินในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ของหน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดังนั้น

ผู้ป่วยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในส่วนของการเจาะเลือดแต่อย่างใด นอกจากนี้ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะปฏิเสธการเจาะเลือดนี้ โดยยังมีสิทธิที่จะได้รับการดูแลจากแพทย์ได้ตามปกติ

5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้ารับการเจาะเลือดเพื่อหาระดับยาชยโคลสปอริน ด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับหรือให้อามีสสินจ่างใดๆ

วันที่.....

ชื่อผู้ป่วย.....HN.....

ชื่อพยาน.....

ผู้ได้รับอนุญาต..... แพทย์ผู้ทำการเจาะเลือด

และแพทย์ผู้ทำการวิจัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายแพทย์นรินทร์ สุชะวัชรินทร์

ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

การศึกษา

พ.ศ. 2530-36

แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พ.ศ. 2541-44

วุฒิปัตริวิชาชีพเวชกรรม สาขาวิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2544-ปัจจุบัน

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทำงาน

พ.ศ. 2536-2537

แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

จ.ปทุมธานี

พ.ศ. 2537-2538

แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จ.ขอนแก่น

พ.ศ. 2539-2540

แพทย์ทั่วไปโรงพยาบาลเมตตาประชารักษ์ จ.นครปฐม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย