

การทำนายขนาดยาทาโครลิมีสที่ใช้ในช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในประชากรไทย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2563

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Tacrolimus Dose Prediction During Perioperative Period in Thai Kidney Transplant
Recipients



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 2020
Copyright of Chulalongkorn University

| | |
|---------------------------------|--|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การทำนายขนาดยาทาโครลิมัสที่ใช้ในช่วงระหว่างการผ่าตัด |
| | ปลูกถ่ายไตในประเทศไทย |
| โดย | น.ส.อริศรา ฤกษ์ฉวี |
| สาขาวิชา | อายุรศาสตร์ |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย |

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

| | | |
|--------------------------|--|---------------------------------|
| | | คณบดีคณะแพทยศาสตร์ |
| | (ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ) | |
| คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ | | |
| | | ประธานกรรมการ |
| | (ศาสตราจารย์ นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข) | |
| | | อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก |
| | (รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย) | |
| | | กรรมการ |
| | (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ) | |
| | | กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย |
| | (ศาสตราจารย์ นายแพทย์อดิศว์ ทัศณรงค์) | |

อริศรา อุภรณ์วี : การทำนายขนาดยาทาโครลิมีสที่ใช้ในช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในประชากรไทย. (Tacrolimus Dose Prediction During Perioperative Period in Thai Kidney Transplant Recipients) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย: ยาทาโครลิมีส (Tacrolimus; TAC) จัดเป็นยากดภูมิที่เป็นรากฐานสำคัญที่ใช้ในผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต การบรรลุเป้าหมายระดับยาที่กำหนดโดยเร็วที่สุดถือเป็นสิ่งจำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งระดับยาในช่วงระยะแรกหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต การมีระดับยาต่ำหรือสูงเกินไปอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนอันไม่พึงประสงค์ จุดมุ่งหมายของการศึกษานี้เพื่อพัฒนาสมการสำหรับหาขนาดยาทาโครลิมีสที่บรรลุเป้าหมายในช่วงวันที่ 3-5 หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาย้อนหลังจัดทำขึ้นที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เก็บข้อมูลผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทุกรายที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ปี.ศ. 2558-2563 แบ่งประชากรออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ใช้พัฒนาสมการคือผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตในปี.ศ. 2558-2561 และกลุ่มที่ใช้ตรวจสอบประสิทธิภาพของสมการคือผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตในปี.ศ. 2562-2563 ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาใช้ยาทาโครลิมีสเป็นยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษายกเว้นค่าความผิดพลาดของสมการพยากรณ์ขนาดยา โดยจะถูกสร้างขึ้นตามฟังก์ชันเอ็กซ์โพเนนเชียลจากความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาทาโครลิมีสเป้าหมาย(มก./กก.) และระดับยาทาโครลิมีสที่ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยาครั้งแรก(TAC C₁₂) โดยเลือกตัวแปรอิสระที่น่าจะมีความสัมพันธ์และส่งผลกระทบต่อขนาดยาทาโครลิมีสเพื่อนำมาใช้สร้างสมการ ได้แก่ TAC C₁₂, ฮีโมโกลบิน, เซรั่มอัลบูมิน และค่าพื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA) ตัวแปรแต่ละตัวจะถูกนำมาคำนวณและสร้างสมการโดยวิธี stepwise regression เพื่อเลือกสมการที่ดีที่สุดและเหมาะสมที่สุด และแบบจำลองสมการที่พัฒนาขึ้นจะได้รับการทดสอบประสิทธิภาพการทำนายขนาดยาด้วยกลุ่มประชากรที่ใช้ตรวจสอบ โดยแสดงเป็นค่า R-squared (R²) และค่าเฉลี่ยข้อผิดพลาดสัมบูรณ์ (Mean Absolute Error; MAE)

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่เข้าเกณฑ์การศึกษารวมทั้งหมด 206 คน อยู่ในกลุ่มพัฒนาสมการ 140 คน ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มพัฒนาสมการ มีผู้รับไตบริจาคจากผู้เสียชีวิต 99 คน (70.7%) ค่าเฉลี่ยอายุ 44.2 (±11.8) ปี เพศชาย 57.1%, พื้นที่ผิวกาย 1.6 (±0.2) เมตร², ฮีโมโกลบิน 11.2 (±1.7) มก./ดล., เซรั่มอัลบูมิน 3.7 (±0.5) มก./ล. ปริมาณเฉลี่ยของยาทาโครลิมีสที่ใช้ในวันที่ 3-5 หลังการปลูกถ่ายไตของกลุ่มพัฒนาคือ 5.8 (±1.9) มก./วัน ซึ่งใกล้เคียงกับในกลุ่มตรวจสอบคือ 5.8 (±2.1) มก./วัน เราพบลักษณะความสัมพันธ์ที่ไม่เป็นเส้นตรงระหว่างปริมาณเฉลี่ยของยาทาโครลิมีสที่ใช้ในวันที่ 3-5 หลังการปลูกถ่ายไตและ TAC C₁₂ โดยสามารถนำมาคำนวณหาขนาดยาทาโครลิมีสที่ใช้ในวันที่ 3-5 หลังการปลูกถ่ายเพื่อบรรลุระดับการรักษาที่ระดับยาเฉลี่ย 8.5 นก./มล. ได้เป็นสมการดังต่อไปนี้

$$\log(\text{adjusted TAC dose at day 3-5}) = -1.32543 - 0.534122 * \log(\text{TAC C}_{12})$$

ค่า R-squared จากกลุ่มพัฒนาสมการคือ 0.3044 ค่าเฉลี่ยข้อผิดพลาดสัมบูรณ์(MAE)ของขนาดยาทาโครลิมีส คือ 0.03 มก./กก.

สรุป: สมการพยากรณ์ขนาดยาทาโครลิมีสที่ใช้ในช่วงการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่พัฒนาจากปัจจัยทางคลินิก สามารถเป็นแนวทางให้อายุรแพทย์โรคไตเพื่อช่วยในการปรับขนาดยาทาโครลิมีสสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ขนาดยาที่เหมาะสมจะช่วยให้ประสิทธิภาพการรักษาโดยลดทั้งความเป็นพิษจากยาทาโครลิมีสและลดอัตราการการปฏิเสธไตได้

CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6270074730 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Tacrolimus, Dose prediction, Perioperative period, Kidney transplantation

Arissara Lerkchavee : Tacrolimus Dose Prediction During Perioperative Period in Thai Kidney Transplant Recipients.

Advisor: Assoc. Prof. NATAVUDH TOWNAMCHAI, M.D.

Background: Tacrolimus (TAC) is the cornerstone of immunosuppressive drug after kidney transplant(KT). Achieving target TAC concentrations as soon as possible is crucial, especially early post-transplant period. Too low or too high tacrolimus exposure can lead to unfavorable complications. The aim of this study was to develop prediction equation to predict achieving target tacrolimus dosage used at day 3-5 of post kidney transplant surgery.

Methods: A retrospective cohort study was conducted at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. We divided to 2 cohorts ; first developmental cohort was KT recipients during 2015-2018 and second was validation cohort during 2019-2020. All enrolled-patients using TAC-based immunosuppressive regimens. The dose prediction model was developed based on exponential function between target TAC dose (mg/kg) and 12-hour level after the first dose (TAC C_{12}). The potential covariates affect to tacrolimus dosage including TAC C_{12} , hemoglobin, serum albumin, and BSA. The best appropriate model with any factors was selected by stepwise regression. The model performance was tested in validation cohort by adjusted R-squared (R^2) and Mean Absolute Error (MAE).

Results: A total of 206 KT recipients were enrolled which was 140 recipients in developmental cohort. There were 99 (70.7%) deceased donor KT recipients, mean age was 44.2 (± 11.8) years, male 57.1%, body surface area (BSA) 1.6 (± 0.2) m^2 , hemoglobin 11.2 (± 1.7) mg/dL, serum albumin 3.7 (± 0.5) mg/L in developmental cohort. Mean TAC dose used at day 3-5 post-transplant was 5.8 (± 1.9) mg/day in developmental cohort as same as TAC dose used in validation cohort 5.8 (± 2.1) mg/day. We found correlation between target TAC dose at day 3-5 (mg/kg) and TAC C_{12} as a non-linear association. We calculated the dosage of TAC for achieving average therapeutic level 8.5 ng/mL at day 3-5 post-transplant which were equations as following.

$$\log(\text{adjusted TAC dose at day3-5}) = -1.32543 - 0.534122 * \log(\text{TAC } C_{12})$$

The R-squared of developmental cohort was 0.3044. Mean absolute error (MAE) of TAC dose was 0.03 mg/kg.

Conclusion: The TAC dose prediction equation developed from clinical factors, can guide nephrologists to adjust TAC dose during perioperative KT in individual patients and this optimization will reduce both TAC toxicity and KT rejection rates.

CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากรองศาสตราจารย์นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไตวนาชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ร่วมด้วยอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมทุกท่าน ทั้งอาจารย์นายแพทย์จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์ ในความช่วยเหลือด้านงานวิจัยทางสถิติ อาจารย์นายแพทย์สุวศิน อุดมกาญจนานันท์ สำหรับคำแนะนำแนวทางการวิจัย และคณาจารย์ท่านอื่นๆที่ช่วยเสียสละเวลาให้คำแนะนำและคำปรึกษาตลอดการทำงานวิจัยเป็นอย่างดีเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่หน่วยโรคไต คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ข้อมูลและช่วยเหลือเป็นอย่างดีในการสืบหาข้อมูลในการทำวิจัยเกี่ยวกับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านในความกรุณาทั้งที่ได้เอ่ยนามและตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ที่มีส่วนช่วยทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี และสุดท้ายขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัวที่ให้อกำลังใจและคอยให้การสนับสนุนกับสิ่งที่ผู้วิจัยทำตลอดมา

อริศรา ฤกษ์ฉวี

สารบัญ

| | หน้า |
|--|------|
| | ค |
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ค |
| | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ง |
| กิตติกรรมประกาศ..... | จ |
| สารบัญ..... | ฉ |
| สารบัญตาราง..... | ช |
| สารบัญรูปภาพ..... | ฌ |
| บทที่ 1 บทนำ..... | 1 |
| 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rational)..... | 1 |
| 1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)..... | 4 |
| 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)..... | 4 |
| 1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)..... | 4 |
| 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)..... | 5 |
| 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)..... | 5 |
| 1.7 คำสำคัญ (Keywords)..... | 6 |
| 1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)..... | 6 |
| 1.9 ระเบียบวิธีการวิจัยโดยย่อ (Research methodology)..... | 7 |
| 1.10 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)..... | 8 |
| 1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)..... | 8 |
| 1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application).... | 8 |

| | |
|---|----|
| 1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)..... | 9 |
| บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง | 10 |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... | 20 |
| 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)..... | 20 |
| 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)..... | 20 |
| 3.3 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย | 23 |
| 3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)..... | 24 |
| 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)..... | 24 |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย | 25 |
| 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง..... | 25 |
| 4.2 ผลการศึกษา | 29 |
| บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย..... | 37 |
| 5.1 อภิปรายผลการวิจัย | 37 |
| 5.2 จุดแข็งและข้อจำกัดในการศึกษา | 41 |
| บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย..... | 42 |
| บรรณานุกรม | 43 |
| ประวัติผู้เขียน | 48 |

สารบัญตาราง

| | หน้า |
|---|------|
| ตารางที่ 1 แสดงความถี่ของ CYP3A5 alleles ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ..... | 14 |
| ตารางที่ 2 แสดงลักษณะของ CYP3A5 แต่ละรูปแบบที่ส่งผลต่อยา tacrolimus | 14 |
| ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มศึกษา..... | 26 |
| ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลปัจจัยทางพันธุกรรม CYP3A5 ของกลุ่มศึกษา..... | 27 |
| ตารางที่ 5 แสดงค่าทางสถิติสำหรับการเลือกตัวแปรเข้าสู่แบบจำลอง..... | 33 |



สารบัญรูปภาพ

| | หน้า |
|---|------|
| รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดการวิจัย | 5 |
| รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ tacrolimus โดยวงกลมสีดำแสดงถึงโมเลกุลของยา ⁽¹⁰⁾ | 11 |
| รูปที่ 3 แสดงลักษณะการดูดซึมของยา, การกระจายตัวเข้าสู่กระแสเลือด, | 11 |
| รูปที่ 4 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ที่มีลักษณะของ peak dose concentration (C_{max}) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงระดับต่ำสุดที่ C_{min} หรือ C_0 ก่อนได้ยาครั้งถัดไป โดยพื้นที่ใต้กราฟบ่งบอกผลรวมของปริมาณยาที่ได้รับในช่วงเวลาการออกฤทธิ์ของยาทั้งหมด ⁽¹⁵⁾ | 13 |
| รูปที่ 5 แสดงพยาธิสรีรวิทยาของยา calcineurin inhibitor ที่ทำให้เกิดพิษต่อไตทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ⁽²³⁾ | 16 |
| รูปที่ 6 แสดงความแตกต่างของขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในวันที่ 7 หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (A) และขนาดยาที่ใช้ในช่วงคงที่หลังผ่าตัดที่ 1-3 เดือน (B) ในแต่ละกลุ่มประชากรที่มีลักษณะทางพันธุกรรม CYP3A5 แตกต่างกัน ⁽¹¹⁾ | 18 |
| รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับยา TAC C_{12} กับ ขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในวันที่ 7 หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต ⁽¹¹⁾ | 19 |
| รูปที่ 8 แนวทางการปฏิบัติในการตรวจระดับยา tacrolimus..... | 23 |
| รูปที่ 9 แสดงระดับยา TAC C_{12} แยกตามผู้ป่วยแต่ละกลุ่มพันธุกรรม CYP3A5 | 28 |
| รูปที่ 10 แสดงขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตวันที่ 3-5 แยกตามผู้ป่วยแต่ละกลุ่มพันธุกรรม CYP3A5..... | 28 |
| รูปที่ 11 การกระจายตัวของข้อมูล TAC C_{12} | 29 |
| รูปที่ 12 การกระจายตัวของข้อมูล hemoglobin | 30 |
| รูปที่ 13 การกระจายตัวของข้อมูล serum albumin | 30 |
| รูปที่ 14 การกระจายตัวของข้อมูล BSA..... | 30 |
| รูปที่ 15 การกระจายตัวของข้อมูล adjusted target TAC dose (มิลลิกรัม/กิโลกรัม)..... | 31 |

รูปที่ 16 ลักษณะความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงในทางลบ (negative linear association) ระหว่าง
 ค่าลอการิทึมของขนาดยา tacrolimus เป้าหมายกับค่าลอการิทึมของระดับยา tacrolimus ที่ 12
 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาครั้งแรก (TAC C₁₂).....32

รูปที่ 17 Bland-altman plot แสดงค่าความคลาดเคลื่อนของขนาดยา tacrolimus หลังผ่าตัดวันที่
 3-5 จากประชากรกลุ่มทดสอบ.....35





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rational)

การปลูกถ่ายไต นับเป็นวิธีการรักษาโรคไตวายเรื้อรังอีกวิธีที่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาวอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการปลูกถ่ายอวัยวะแต่ละชนิดจำเป็นต้องใช้ยากดภูมิสำหรับผู้ป่วยเพื่อลดโอกาสเกิดการปฏิเสธอวัยวะ (allograft rejection) ในร่างกายของผู้ป่วยให้น้อยที่สุด หนึ่งในยากดภูมิคุ้มกันที่เป็นหัวใจสำคัญของการปลูกถ่ายอวัยวะได้แก่ยากดภูมิ calcineurin inhibitor โดยหลังจากการเกิดขึ้นของยาในกลุ่มนี้หลังปีค.ศ.1980 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายอวัยวะโดยเฉพาะการปลูกถ่ายไตให้เป็นที่นิยมในทางที่ดียิ่งขึ้น ทั้งการเพิ่มขึ้นของอัตราการอยู่รอดของไต (graft survival) และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (patient survival) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยากดภูมิตัวเดิม⁽¹⁾ แต่อย่างไรก็ตามยากดภูมิ calcineurin inhibitors พบว่ามีผลข้างเคียงที่สำคัญต่อไตเช่นเดียวกัน นั่นคือการเกิดภาวะยาเป็นพิษต่อไตปลูกถ่าย (calcineurin inhibitor nephrotoxicity; CNI)⁽²⁾ เกิดได้ทั้งภาวะไตวายเฉียบพลัน และอาจรุนแรงจนนำไปสู่การสูญเสียหน้าที่ของไตอย่างถาวรหรือเกิดโรคไตวายเรื้อรังได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงเวลาก่อนและหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตใหม่ๆ ที่ผู้รับไต (recipient) จำเป็นต้องได้รับ calcineurin inhibitor ในขนาดสูงเป็นครั้งแรก ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะยาเป็นพิษต่อไตปลูกถ่ายได้ง่ายส่งผลให้ผลการปลูกถ่ายไตแย่งลง ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้จำเป็นต้องมีความสมดุลในการใช้เพื่อให้ขนาดยาไปถึงระดับของการรักษา ในขณะที่เดียวกันต้องไม่มากเกินไปจนเกิดผลเสียได้

ปัจจุบันยากดภูมิ calcineurin inhibitors ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ ยาไซโคลสปอริน (cyclosporine) ที่เกิดขึ้นก่อน ตามมาด้วยยาทาโครลิมีส (tacrolimus) โดยมีการศึกษาต่อมาพบว่า tacrolimus มีอัตราการอยู่รอดและการทำงานของไตปลูกถ่าย (graft function) ดีกว่า cyclosporine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(3, 4) ทำให้ tacrolimus ถูกจัดอยู่ในยากดภูมิหลักสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั่วโลก ในขณะที่เดียวกันแม้ว่ายา tacrolimus จะมีประสิทธิภาพดี แต่ตัวยากี้มีลักษณะพิเศษทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญหลายปัจจัยที่ส่งผลให้การให้ยาต้องให้ความระมัดระวังมากกว่ายากดภูมิชนิดอื่นๆ อาทิ ยามีดัชนีการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic window) ทำให้เมื่อระดับยาที่สูงหรือต่ำเกินไป อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายต่อไตปลูกถ่ายทั้งการเกิดภาวะ calcineurin inhibitor nephrotoxicity ในผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดสูง หรือการเกิดภาวะปฏิเสธไตปลูกถ่ายหากระดับยาไม่เพียงพอถึงระดับของการรักษา⁽⁵⁾ อีกทั้ง tacrolimus ยังเป็นยาที่มีความผันแปรทั้งภายในบุคคลและระหว่างบุคคลสูง (high inter-and inpatient variability; IPV)

ซึ่งมีหลายงานวิจัยที่สนับสนุนว่าปัจจัยนี้ส่งผลต่ออัตราการอยู่รอดของไตและอัตราการลดลงของการทำงานของไตจริง⁽⁶⁾ ในทางปฏิบัติจึงต้องมีการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการปลูกถ่ายไต

ปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อระดับยา tacrolimus มีทั้งสัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาเองและส่งผลต่อ inter-และinpatient variability ทั้งปัจจัยภายในและภายนอกร่างกายล้วนนำไปสู่ผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายไตว่าจะได้ผลดีหรือไม่ทั้งสิ้น⁽⁷⁻¹⁰⁾ เช่น อายุ, เพศ, เชื้อชาติ, ระดับ hemoglobin, albumin, liver function, kidney function, การใช้ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอย่างรุนแรง (potent drug interaction) ต่อ tacrolimus เช่น diltiazem หรือ fluconazole, ระดับยา tacrolimus ที่ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยาครั้งแรก (TAC C₁₂) ที่มีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญกับขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในวันที่ 7 หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ปัจจัยที่สำคัญที่มีการศึกษากันอย่างมาคือปัจจัยความแตกต่างทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ของ cytochrome P450 ที่เป็นเอนไซม์ในการเมตาบอลิซึมของยา calcineurin inhibitor โดยเฉพาะ cytochrome P450 ชนิด CYP3A5 genotype ที่พบว่ามีผลสำคัญต่อการเมตาบอลิซึมของยา tacrolimus และถือว่าเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่สุดที่ส่งผลต่อระดับยาในผู้ป่วยแต่ละราย⁽¹²⁾ ซึ่งตำแหน่งของยีนดังกล่าวมีส่วนประกอบของอัลลีลที่ทำหน้าที่หลัก (functional allele) ได้แก่ CYP3A5*1 (CYP3A5 expressers) และ variant allele ได้แก่ CYP3A5*3 (CYP3A5 non-expressers) โดยผู้ป่วยที่มี CYP3A5*1 allele ทั้งแบบ homozygous และ heterozygous หรือที่เรียกว่ากลุ่ม CYP3A5 expressers มีระดับยา tacrolimus ที่ต่ำกว่าเทียบกับกลุ่มอื่นเมื่อรับประทานยาขนาดเท่ากัน เนื่องจากผู้ที่มี CYP3A5*1 (CYP3A5 expressers) หรือเรียกว่ากลุ่ม fast metabolizer จะมีการเมตาบอลิซึมของ tacrolimus สูงกว่า ส่งผลให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องใช้เวลา tacrolimus ในขนาดที่สูงกว่ากลุ่มที่มี CYP3A5*3 allele เพื่อให้ได้ระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษา (therapeutic level) ที่เท่ากัน ในทางกลับกันผู้ป่วยที่มี homozygous CYP3A5*3 (slow metabolizer) จะมีโอกาสเกิดผลเสียจาก calcineurin inhibitor nephrotoxicity ได้มากกว่า เนื่องจากในขณะที่ใช้ขนาดยา tacrolimus เท่ากัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระดับยาในเลือดสูงกว่านั่นเอง

ตามข้อปฏิบัติในปัจจุบันของการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงระหว่างการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา tacrolimus ร่วมกับยา mycophenolate เป็นสูตรยามาตรฐานที่ใช้ขนาดยาเริ่มต้นเท่ากันในผู้ป่วยทุกรายคือ ใช้ขนาดยาเริ่มต้นที่ tacrolimus 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในครั้งแรก หลังจากนั้นจึงจะปรับขนาดยาเป็นสองส่วนเท่ากันรับประทานทุก 12 ชั่วโมง จากนั้นติดตามระดับยาในเลือด แล้วจึงจะปรับขนาดยาตามระดับยาชั่วโมงที่ 0 ก่อนกินยาครั้งถัดไป (C_{trough}; C₀) ในทางปฏิบัติจริงหลังจากเริ่มยาด้วยขนาดยาเริ่มต้นดังกล่าว มีผู้ป่วยจำนวนมากที่ระดับยาไม่อยู่ในช่วงการรักษา

จนทำให้เกิดภาวะไม่พึงประสงค์เช่น ภาวะยาเป็นพิษต่อไต (acute CNI nephrotoxicity) หรือ อาจต้องทำการปรับยาหลายวันกว่าระดับยาจะเข้าสู่ระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาเนื่องจากระดับยาดำหรือสูงเกินไป ทำให้ยามีฤทธิ์ในการกดภูมิช่วงแรกหลังผ่าตัดไม่เพียงพอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงเวลา ระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในช่วงแรก (perioperative kidney transplantation) ที่มีความจำเป็นต้องใช้การกดภูมิในขนาดสูง ระดับยาที่ไม่ถึงระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการปฏิเสธไตปลูกถ่ายเพิ่มขึ้น จึงได้มีการศึกษาพัฒนาแบบจำลองหรือสมการเพื่อหาขนาดยา tacrolimus ที่เหมาะสมสำหรับใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตขึ้นมาในหลายงานวิจัย โดยคาดหวังว่าจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการหาขนาดยา tacrolimus ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ให้ยาเข้าถึงระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาให้เร็วที่สุดเพื่อออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งแต่ละงานวิจัยในอดีตที่ได้ผลลัพธ์เป็นความสัมพันธ์ หรือแบบจำลองในการพยากรณ์ขนาดยา ล้วนเป็นประชากรจากต่างประเทศทั้งสิ้น ตั้งแต่ คอเคเซียน, แอฟริกัน หรือ เอเชียชาติอื่นๆ โดยเชื้อชาติของประชากรที่แตกต่างกัน ล้วนมีความแตกต่างทางพันธุกรรมและสภาพแวดล้อมที่ต่างกันไปด้วย โดยเฉพาะ CYP3A5 genotype ของ cytochrome P450 ที่ได้กล่าวไปในช่วงต้นว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลในการเมตาบอลิซึมของยา tacrolimus โดยพบว่ากลุ่มประชากรคอเคเซียน มี CYP3A5 allele แบบ homozygous *3 (CYP3A5 *3/*3) เป็นส่วนใหญ่ ต่างกับความชุกที่พบในการศึกษาของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประชากรไทยส่วนใหญ่ที่พบเป็นกลุ่ม CYP3A5*1 expresser (CYP3A5*1/*1 หรือ CYP3A5*1/*3) หรือเรียกว่าเป็นกลุ่ม fast metabolizer ซึ่งใช้ขนาดยา tacrolimus ในการเข้าสู่ระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹³⁾ ส่งผลให้การนำแบบจำลองการคำนวณจากต่างประเทศมาใช้ในประเทศไทยต้องเลือกใช้ระดัควาง และเสี่ยงต่อการเกิดความผิดพลาดจากปัจจัยต่างๆเหล่านี้ งานวิจัยนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อหาวิธีพยากรณ์ขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในประชากรไทยในช่วงระหว่างการปลูกถ่ายไตในระยะเริ่มแรก โดยใช้ปัจจัยต่างๆที่น่าจะส่งผลกับระดับยา tacrolimus ในประชากรไทยโดยตรงมาวิเคราะห์ ประโยชน์สูงสุดคาดหวังว่าจะพัฒนาหาวิธีในการพยากรณ์ขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในช่วงระหว่างการปลูกถ่ายไตที่ถูกต้องและแม่นยำสำหรับใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตของประเทศไทยเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ในการรักษาที่ดียิ่งขึ้นในอนาคต

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

จะสามารถนำปัจจัยทางคลินิกต่างๆที่ส่งผลต่อขนาดยา tacrolimus มาสร้างวิธีคำนวณเพื่อหาขนาดยา tacrolimus ที่ต้องการสำหรับใช้ในช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตระยะเริ่มต้น หรือ perioperative kidney transplantation (วันที่ 3-5 หลังผ่าตัด) ได้หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

- ผลของปัจจัยใดบ้างที่ส่งผลต่อระดับยา tacrolimus (trough level tacrolimus) ในช่วงการผ่าตัดปลูกถ่ายไตระยะเริ่มต้นในประเทศไทย
- ขนาดยา tacrolimus ระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและระดับ TAC C₁₂ มีความสัมพันธ์กับปัจจัยทาง genetic (CYP3A5 genotype) หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

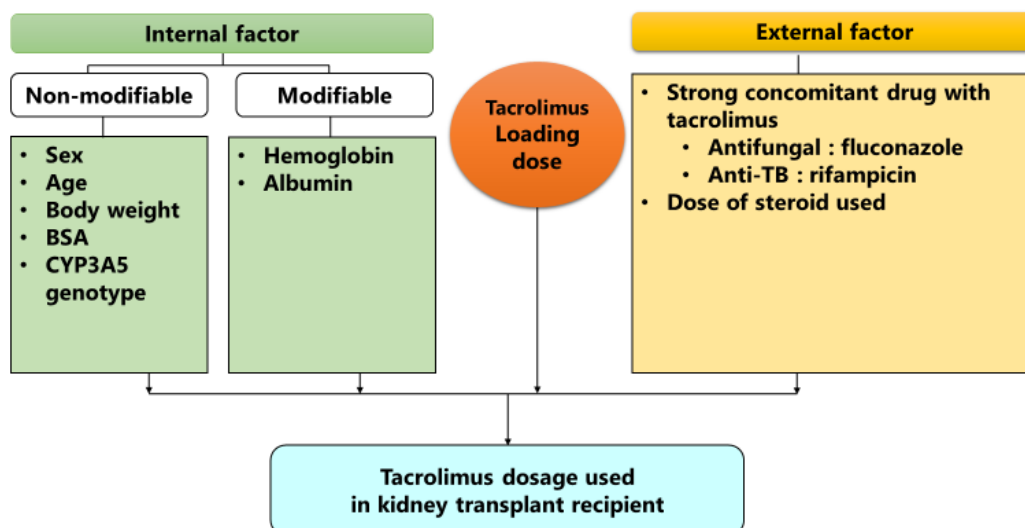
1. เพื่อคิดค้นวิธีการหาขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในช่องระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (ตั้งแต่วันแรกที่รับประทานยาจนถึงภายในวัน 3-5 หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต) สำหรับผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตเพื่อให้ได้ระดับยาที่เหมาะสม

2. เพื่อหาผลของปัจจัยทางคลินิกในประเทศไทยที่ส่งผลต่อระดับยา tacrolimus ในช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไต

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ได้แก่ TAC C₁₂, hemoglobin level, serum albumin และน้ำหนักตัวผู้ป่วย สามารถนำมาสร้างวิธีคำนวณหาขนาดยา tacrolimus ที่เหมาะสมในช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตได้

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดการวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

เก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้ง living-donor kidney transplantation และ deceased-donor kidney transplantation ตั้งแต่ปีพ.ศ.2558-2563

ผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์จะต้องเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิสูตรมาตรฐาน ได้แก่ tacrolimus เป็นยาหลักร่วมกับ mycophenolate และ prednisolone ชนิดรับประทานเท่านั้น

การเก็บข้อมูลรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมดมีทั้งผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการตรวจทางพันธุกรรม CYP3A5

Tacrolimus level ทั้งหมดใช้การตรวจวัดด้วยวิธี liquid chromatography-mass spectroscopy จากห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.7 คำสำคัญ (Keywords)

Tacrolimus
Dose prediction
Perioperative period
Kidney transplantation

1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

Tacrolimus เป็นยากดภูมิกลุ่ม calcineurin inhibitor ซึ่งเป็นยากลุ่มสำคัญที่ใช้ผู้เข้ารับการปลูกถ่ายไต ซึ่งจัดเป็นยาเป้าหมายในการศึกษานี้

Target tacrolimus level ใช้การวัดระดับยาต่ำที่สุดในเลือดก่อนรับประทานยา tacrolimus (trough level; C_0 tacrolimus) ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงและบ่งบอกถึงระดับยาที่คำนวณจากพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของยา tacrolimus ในเลือด

C_{12} tacrolimus (TAC C_{12}) คือการเจาะตรวจระดับยาที่ 12 ชั่วโมงหลังรับประทาน tacrolimus โดยมีหลักฐานบ่งบอกถึงความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง TAC C_{12} ของยากับขนาดยา tacrolimus ที่ใช้หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตในวันที่ 7

Perioperative kidney transplantation ได้แก่ช่วงวันที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลเพื่อเตรียมผ่าตัดปลูกถ่ายไต จนถึงวันที่ 3-5 หลังการผ่าตัด ซึ่งถือว่าเป็นช่วงสำคัญที่จำเป็นต้องให้ระดับยาถึงระดับการกดภูมิที่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากส่งผลต่อผลลัพธ์การปลูกถ่ายไตและอายุการใช้งานของไตปลูกถ่าย โดยจะทำการตรวจระดับยาครั้งที่ 1 และ 2 หลังได้รับยา tacrolimus ครั้งแรกภายใน 3-5 วันหลังผ่าตัด

Adjusted target TAC dose at day 3-5 ได้แก่ ขนาดยาที่ถูกปรับให้เข้าสู่ค่าเฉลี่ยของเกณฑ์ระดับยาที่ต้องการในช่วงหลังการปลูกถ่ายไต นั่นคือ 8.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (ค่าเฉลี่ยระหว่าง 7-10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร)

1.9 ระเบียบวิธีการวิจัยโดยย่อ (Research methodology)

รูปแบบการวิจัย (Research design) : retrospective cohort study

ประชากร (Population)

Target population ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังชาวไทยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตทั้ง living-donor kidney transplantation และ deceased-donor kidney transplantation

Sample population ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังชาวไทยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ทั้ง living-donor kidney transplantation และ deceased-donor kidney transplantation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังชาวไทยทุกรายที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ.2558 ถึง ตุลาคม พ.ศ.2563

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

เก็บข้อมูลปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยและปัจจัยต่างๆที่ส่งผลกับขนาด tacrolimus ที่ใช้ระหว่างการผ่าตัดเพื่อนำมาเป็นตัวแปรอิสระในสมการ และขนาดยา tacrolimus ที่ใช้จริงในช่วงระหว่างการผ่าตัด โดยรวบรวมข้อมูลจากการสืบค้นข้อมูลในคอมพิวเตอร์จากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยนำข้อมูลทั้งหมดมาศึกษาความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างปัจจัยต่างๆที่ได้กล่าวไปกับขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ และระดับยา tacrolimus ในเลือด (C_0) โดยในที่นี้ตัวแปรหลักที่สนใจคือ C_0 tacrolimus วันที่ 3-5 หลังผ่าตัด (TAC day3-5) หลังจากนั้นนำข้อมูลปัจจัยความสัมพันธ์เข้าสู่การวิเคราะห์ทางสถิติ และสร้างวิธีการทำนายขนาดยา tacrolimus ในช่วงหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตวันที่ 3-5 ที่เหมาะสม ด้วยวิธีวิจัยทางสถิติรูปแบบต่างๆเพื่อหาแบบจำลองหรือสมการในการทำนายขนาด tacrolimus ที่ให้ผลใกล้เคียงกับระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาให้มากที่สุด

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) ผู้วิจัยเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลหลักส่วนกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และข้อมูลภายในจากศูนย์การปลูกถ่ายอวัยวะหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยข้อมูลผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับโดยไม่มี การนำข้อมูลที่ สามารถระบุถึงตัวผู้ป่วยแต่ละรายไปเปิดเผย

หลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/non-maleficence) ข้อมูลจากผู้ป่วยเป็นการเก็บจากฐานข้อมูลย้อนหลัง ผู้ป่วยไม่มีการเสียประโยชน์จากการเจาะเลือด หรือต้องทำการติดต่อกับตัวผู้ป่วยโดยตรง

หลักความยุติธรรม (Justice) เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาผ่าตัดปลูกถ่ายไตทุกรายที่ เข้าเกณฑ์การคัดเลือก โดยไม่มีการเลือกหรือเจาะจงบุคคลใดบุคคลหนึ่งเป็นพิเศษ

1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

การหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับขนาดของยา tacrolimus ที่ใช้หลังผ่าตัด สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ได้แม้เป็นการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) เป็นส่วนใหญ่ แต่มีข้อควรระมัดระวังคืออาจมีตัวกวน หรือ confounder บางอย่างนอกเหนือการควบคุมในผู้ป่วยบางราย หรืออาจมีปัจจัยแอบซ่อนที่ผู้วิจัยไม่ได้ กำหนดเป็นปัจจัยที่ต้องนำมาหาความสัมพันธ์ ทำให้อาจต้องแปรผลข้อมูลบางชนิดด้วยความ ระมัดระวัง

1.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

1. ทราบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ส่งผลต่อขนาดยา tacrolimus เพื่อนำไปปรับใช้ และหาวิธีเพื่อทำนายขนาดยา tacrolimus สำหรับใช้ในผู้ป่วยที่เตรียมเข้ารับปลูกถ่ายไต เพื่อให้ได้ ระดับยาที่เหมาะสมในช่วงระหว่างการปลูกถ่ายไต ซึ่งเป็นช่วงที่จำเป็นจะต้องใช้การกดภูมิมากที่สุด โดยที่ไม่เกิดโทษจากระดับยาที่มากเกินไป และไม่ปล่อยให้ระดับยาดำเกินไปจนเกิดภาวะปฏิเสธไต ปัจจัยความสัมพันธ์ที่จะเกิดขึ้นเป็นการใช้ตัวแปรจากประชากรไทยทั้งหมด ซึ่งอาจจะใกล้เคียงกับ ผู้ป่วยจริงของประเทศไทยมากกว่าความสัมพันธ์และปัจจัยที่พบในชาวต่างชาติที่มีความแตกต่างทั้ง เชื้อชาติ พันธุกรรม หรือแนวทางปฏิบัติ (protocol) ในการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

2. ทราบถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและสามารถนำ ความรู้จากความสัมพันธ์ดังกล่าวมาประยุกต์ใช้กับการรักษาทั้งการปรับยาและการติดตามการรักษา ได้อย่างเหมาะสม

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

1. เนื่องจากข้อมูลทั้งหมดที่ใช้เริ่มเก็บตั้งแต่ใน 7 ปีก่อน (พ.ศ.2558-2563) ซึ่งในขณะนั้น ยังไม่มีระบบการลงข้อมูล หรือระบบฐานข้อมูลของโรงพยาบาลที่ดีเท่าในปัจจุบัน อาจทำให้เกิดข้อมูล ตกหล่น (missing data) ได้ แก้ไขโดยหากมีส่วนข้อมูลที่หายไปอาจไปค้นข้อมูลเพิ่มเติมจากเวช ระเบียบเก่าทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้

2. ข้อมูลที่เก็บส่วนใหญ่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ซึ่งอาจมองไม่เห็น confounder ที่ทำ ให้ระดับยา หรือขนาดยา tacrolimus ที่ใช้แตกต่างกันที่ไม่ได้เป็นผลจากปัจจัยที่กำหนดไว้ในงานวิจัย ตั้งแต่แรก แก้ไขโดยสืบค้นรายละเอียดจากประวัติเวชระเบียน และอาจใช้วิธีการทางสถิติในการ ปรับแต่งแบบจำลองให้เกิด confounder น้อยที่สุด

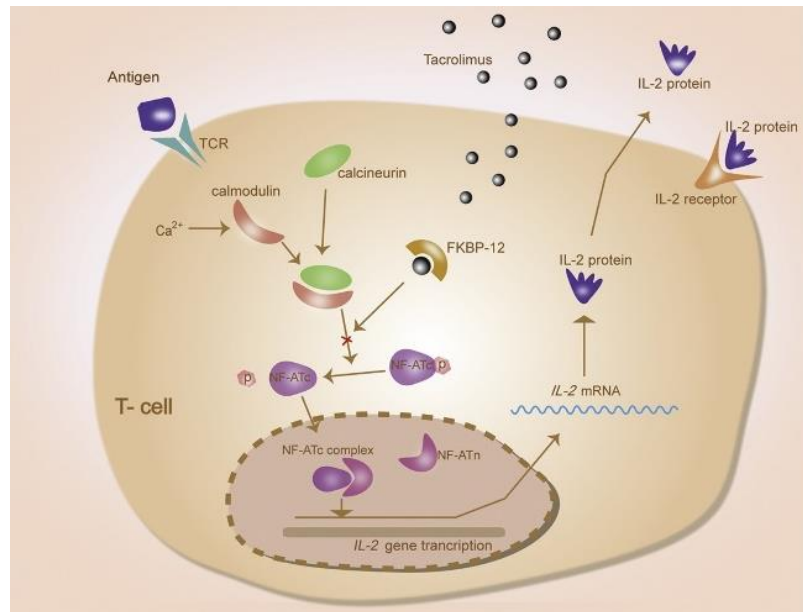


บทที่ 2

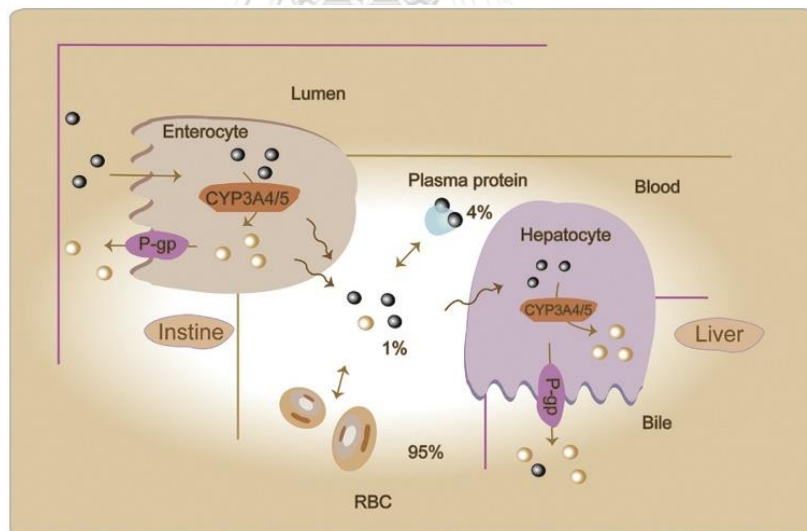
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Calcineurin inhibitor (CNI) เป็นยาที่กลุ่มสำคัญที่ถือได้ว่าเปลี่ยนแปลงผลการรักษาเกี่ยวกับการปลูกถ่ายไตเป็นอย่างมาก หลังจากเริ่มมีการนำยากลุ่มนี้เข้ามาใช้เป็นยากดภูมิในการปลูกถ่ายอวัยวะในปี พ.ศ. 2526 พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดการปฏิเสธอวัยวะ (allograft rejection) ได้อย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้ในแง่ของไตปลูกถ่าย มีอัตราการเกิดภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวหลังปลูกถ่าย 1 ปี ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ซึ่งยา calcineurin inhibitor ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายได้แก่ cyclosporine และ tacrolimus มีการศึกษาพบว่า tacrolimus มีอัตราการอยู่รอด (graft survival) และการทำงานของไตปลูกถ่าย (graft function) ดีกว่า cyclosporine ส่งผลให้มีความจำเป็นในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จาก The Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009⁽¹⁴⁾ แนะนำให้ใช้ tacrolimus เป็นยากดภูมิตัวแรกในกลุ่ม CNI (2A) ร่วมกับยากลุ่ม antiproliferative drug ได้แก่ mycophenolate (2B) เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมาจนถึงปัจจุบัน

กลไกการออกฤทธิ์ของ calcineurin inhibitor คือ ยาจะไปจับกับโปรตีนในไซโตพลาสซึมของ T-cell lymphocyte โดยเป้าหมายหลักของ cyclosporine คือ cyclophilins ในขณะที่ tacrolimus จะไปจับกับ tacrolimus-binding protein เกิดโมเลกุลซับซ้อนที่จะไปยับยั้ง calcineurin ไม่ให้เกิดการ dephosphorylation และ transcription ของโปรตีน โดยในการปลูกถ่ายไตกระบวนการของยานี้ จะไปยับยั้งสัญญาณที่เกิดขึ้นหลังจากการจับระหว่าง major histocompatibility (MHC) และ T-cell receptor (TCR) ในช่วงที่มีการนำเสนอ antigen ของ antigen presenting cell (APC) ให้กับ T-cell lymphocyte ส่งผลให้เกิดการแบ่งตัวของ T-cell ลดลง และลดภูมิคุ้มกันของร่างกายของผู้รับการปลูกถ่ายอวัยวะในที่สุด เมื่อยา calcineurin inhibitor เข้าสู่ร่างกายมนุษย์จะถูกเมตาบอลิซึมเป็นสารอนุพันธ์ออกฤทธิ์ โดยเอนไซม์ cytochrome P450 เป็นหลัก โดยเอนไซม์ชนิดนี้พบได้ที่อวัยวะต่างๆ ได้แก่ ตับ, ไต และลำไส้เล็ก เป็นต้น



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ tacrolimus โดยวงกลมสีดำแสดงถึงโมเลกุลของยา⁽¹⁰⁾

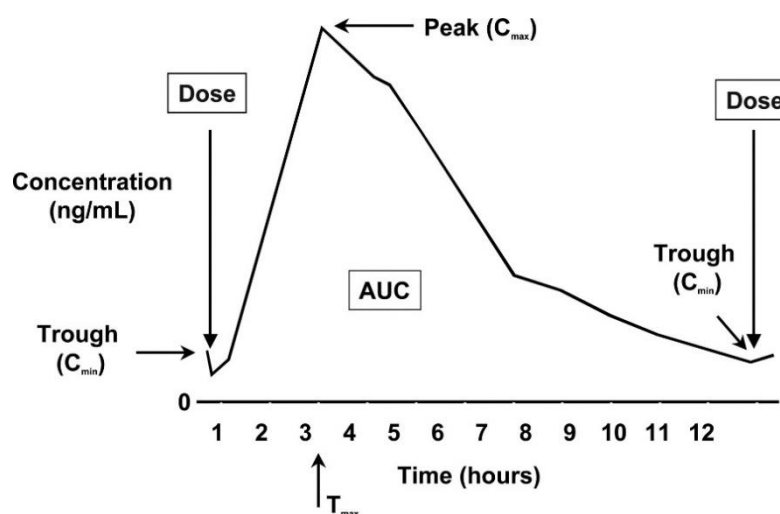


รูปที่ 3 แสดงลักษณะการดูดซึมของยา, การกระจายตัวเข้าสู่กระแสเลือด, การเมตาบอลิซึมในเซลล์ตับ และการขับออกของ tacrolimus โดยวงกลมสีดำแสดงถึงโมเลกุลของยา⁽¹⁰⁾

เมื่อผู้ป่วยรับประทานยา tacrolimus ยานี้จะถูกดูดซึมที่ลำไส้และเข้าสู่ตับโดยผ่านเมตาบอลิซึมขั้นแรก (first pass metabolism) หลังจากนั้นยาจะถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A4 และ 3A5 โดยมีเอนไซม์ชนิด CYP3A5 เป็นตัวหลักในการเผาผลาญ หลังจากถูกเมตาบอลิซึมแล้วยาจะผ่านเข้าสู่กระแสเลือดและจะสามารถตรวจวัดระดับยา tacrolimus ได้ โดยหลังจากรับประทานยาครั้งแรกระดับยาจะเข้าสู่จุดสูงสุด (C_{max}) ส่วนมากจะเกิดเร็วที่ 2-3 ชั่วโมงแรกหลังกินยา หลังจากนั้นระดับยาจะค่อยๆ ลดต่ำลงเรื่อยๆ จนถึงระดับต่ำที่สุด เรียกว่า trough level (C_0) ซึ่งปัจจุบันใช้เป็นตำแหน่งที่ใช้เจาะตรวจหาระดับยาก่อนกินยาครั้งถัดไป⁽¹⁵⁾ ซึ่งในแง่ของการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ยิ่งยาเข้าสู่ระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาได้เร็วเท่าไร ความเสี่ยงของการเกิดการปฏิเสธไตปลูกถ่ายก็ลดน้อยลงตามมา โดยพบว่าระดับยาที่วัดจากพื้นที่ใต้กราฟของเวลาและความเข้มข้นของยา หรือ area under the time-concentration curve (AUC) ที่มากกว่า 200 นาโนกรัม/ชั่วโมง/มิลลิลิตร ช่วยลดโอกาสการเกิดการปฏิเสธไต เมื่อให้ร่วมกับ mycophenolate mofetil ในขณะที่ C_{max} ไม่สัมพันธ์กับอัตราการเกิดการปฏิเสธไต โดย threshold ของค่า AUC ดังกล่าวสัมพันธ์กับ C_0 tacrolimus ที่ 10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร⁽¹⁶⁾ โดยเป้าหมายของระดับ C_0 tacrolimus เมื่อให้ร่วมกับ mycophenolate และ prednisolone ในปัจจุบันที่นิยมใช้ อยู่ที่ 7-12 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในประเทศไทยตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย (Thai Transplant Society) พ.ศ.2557 แนะนำให้ใช้ระดับ C_0 tacrolimus เมื่อให้ร่วมกับ mycophenolate และ prednisolone เท่ากับ 8-12 นาโนกรัม/มิลลิลิตรในช่วง 0-3 เดือนแรกหลังผ่าตัด, 8-10 นาโนกรัม/มิลลิลิตรในช่วง 3-6 เดือน, 6-8 นาโนกรัม/มิลลิลิตรในช่วง 6-12 เดือน และ 4-6 นาโนกรัม/มิลลิลิตรหลังปลูกถ่ายไตครบ 1 ปี⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตามการที่ระดับยาเป้าหมายสูงขึ้นแม้จะส่งผลให้เกิดภาวะปฏิเสธไตลดลง แต่ก็ต้องแลกมาด้วยการเกิด CNI nephrotoxicity ดังที่จะได้กล่าวถัดไป จากการศึกษาที่มีหลักฐานชัดเจนที่สุดที่บ่งบอกระดับยา tacrolimus ที่เหมาะสมในการป้องกันการปฏิเสธไต และระดับยาไม่สูงเกินไปจนมีภาวะ CNI nephrotoxicity คือระดับ C_0 3-7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จึงเป็นที่มาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ใช้เกณฑ์ของระดับยาเป้าหมาย C_0 ระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาในช่วงหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตช่วงแรกที่เหมาะสมอยู่ที่ 7-10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ยาที่รับประทานจะเข้าสู่ระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ด้วยเนื่องจากคุณสมบัติของ tacrolimus มีระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาเป็นช่วงที่แคบ และมี inter-intra patient variability สูง ทำให้ต้องมีการติดตามระดับยาอยู่เป็นระยะโดยเฉพาะช่วงหลังรับประทานยาครั้งแรกหรือช่วงระหว่างผ่าตัดที่มีการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ส่งผลกระทบต่อระดับยาในร่างกาย ปัจจัยที่ส่งผลต่อการดูดซึมยาและการเมตาบอลิซึมหรือการขับยาออกจากร่างกายที่พบจากงานวิจัยต่างๆ ก็พบความสัมพันธ์จากตัวแปรที่ต่างกัน อาทิเช่น อายุ, เพศ, เชื้อชาติ, น้ำหนัก,

ระยะเวลาที่เริ่มกิน tacrolimus, serum albumin, hemoglobin, hematocrit, serum albumin, จำนวนวันหลังการผ่าตัดเป็นต้น⁽⁷⁻¹⁰⁾ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะอย่างมากในช่วงหลังผ่าตัด รวมถึงระยะเวลาการผ่านของอาหารในกระเพาะอาหาร (gastric transit time) เช่น การมีภาวะถ่ายเหลว หรือคลื่นไส้อาเจียนที่ทำให้การดูดซึมของยาเพิ่มขึ้น ส่วนปัจจัยทางพันธุกรรมพบว่าที่มีผลกับระดับยาได้แก่ CYP3A5 polymorphism ที่จัดเป็นปัจจัยหลักอันดับต้นๆที่ทำให้ขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกัน



รูปที่ 4 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ที่มีลักษณะของ peak dose concentration (C_{max}) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงระดับต่ำสุดที่ C_{min} หรือ C_0 ก่อนได้ยาครั้งถัดไป โดยพื้นที่ใต้กราฟบ่งบอกผลรวมของปริมาณยาที่ได้รับในช่วงเวลาการออกฤทธิ์ของยาทั้งหมด⁽¹⁵⁾

เอนไซม์ CYP3A5 ที่อยู่ที่ตับประกอบไปด้วย genotype CYP3A5 *1/*1, CYP3A5*1/*3 และ CYP3A5 *3/*3 โดยแบ่งเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม CYP3A5 expresser ที่มี expression ของ CYP3A5*1 (CYP3A5 *1/*1, CYP3A5*1/*3) และกลุ่ม CYP3A5 non-expresser (CYP3A5 *3/*3) แต่ละ genotype พบว่ามีความหลากหลายในประชากรที่แตกต่างกัน ในประชากรคอเคเซียน พบความถี่ของ CYP3A5 *3/*3 สูงมาก ต่างจากที่พบในประเทศไทยที่พบความชุกของ CYP3A5 *3/*3 น้อยกว่า^(11-13, 18) ดังตารางแสดงที่ 2 โดยความหลากหลายของ CYP3A5 แต่ละรูปแบบถือว่าเป็นตัวแปรสำคัญที่บ่งบอกถึงขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย กล่าวคือในกลุ่มที่มี CYP3A5*1 allele (CYP3A5 expresser) ต้องการขนาดยาที่ใช้ในแต่ละวันสูงกว่าในกลุ่ม CYP3A5*3/*3 (CYP3A5 non-expresser) เพื่อคงไว้ถึงระดับยา tacrolimus ที่ใกล้เคียงกัน⁽¹⁹⁾ จึงพอจะอนุมานได้ว่าในประชากรไทยส่วนใหญ่อาจจำเป็นต้องได้ขนาดยาที่สูงกว่าในกลุ่มประชากรคอเคเซียนเพื่อให้ระดับยาถึงระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษา ดังนั้นการเริ่มใช้ยาหรือการปรับยา tacrolimus ในประชากรไทย ควรระมัดระวังหากจะใช้วิธีการคำนวณรูปแบบเดียวกับประชากร

เชื้อชาติอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการปรับยาตามคำแนะนำจากงานวิจัยหรือข้อกำหนดจากฝั่งประชากร
คอเคเซียน ซึ่งอาจทำให้ขนาดยาที่ใช้ไม่เพียงพอที่จะเข้าสู่ระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาในช่วงเวลาที่มี
ความจำเป็นต้องใช้การกดภูมิในขนาดที่สูงนั้นคือช่วงหลังปลูกถ่ายไตใหม่ๆ (perioperative period)

ตารางที่ 1 แสดงความถี่ของ CYP3A5 alleles ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

| Patients | Frequency of CYP3A5 allele | | |
|-------------------|----------------------------|------------------|------------------|
| | CYP3A5 *1/*1 (%) | CYP3A5 *1/*3 (%) | CYP3A5 *3/*3 (%) |
| Ethnic population | | | |
| Caucasian | 1 | 13-17 | 82-86 |
| Black | 37-45 | 40-54 | 9-15 |
| Indian | 2.5-11 | 38-57 | 32-60 |
| Chinese | 7.7 | 44.8 | 47.4 |
| Thailand | 12-15.8 | 46-49.1 | 35.1-42 |

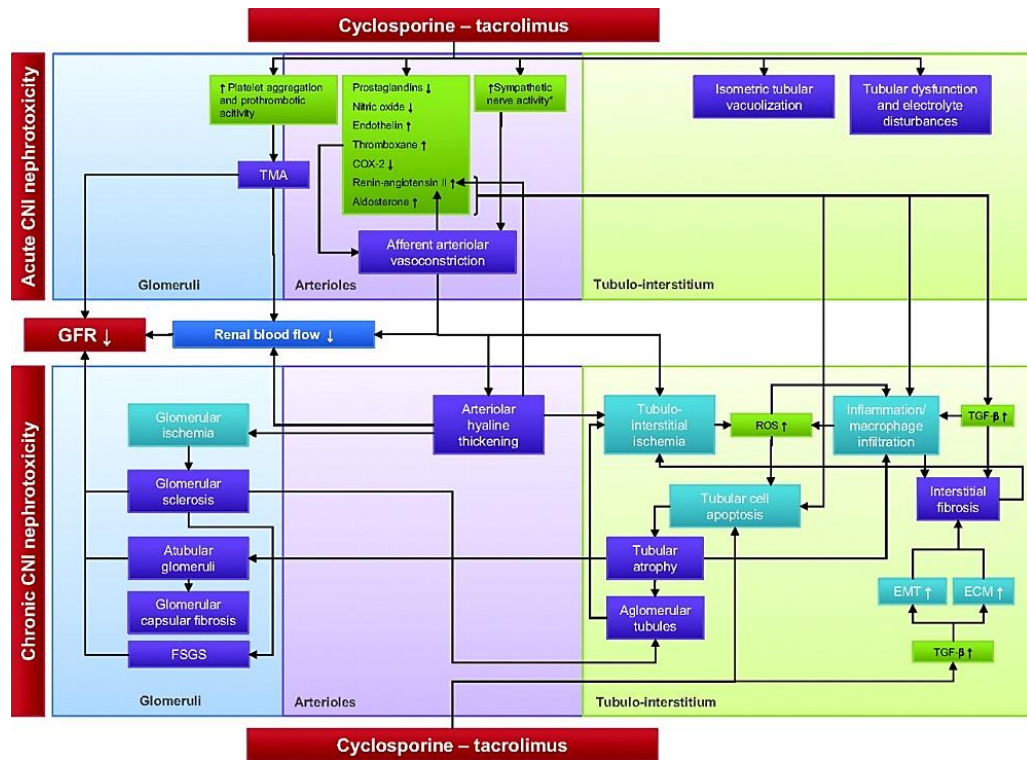
หมายเหตุ ข้อมูลอ้างอิงจากงานวิจัยในอดีต (11-13, 18)

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะของ CYP3A5 แต่ละรูปแบบที่ส่งผลต่อยา tacrolimus

| Patients | Type | Allele | Tacrolimus trough level | Tacrolimus dose requirement |
|-----------------------|--|--------|-------------------------|-----------------------------|
| CYP3A5 expressers | Extensive metabolizer (fast metabolizer) | *1/*1 | ↓ | ↑ |
| | Intermediate metabolizer | *1/*3 | ↓ | ↑ |
| CYP3A5 non-expressers | Poor metabolizer (slow metabolizer) | *3/*3 | ↑ | ↓ |

การใช้ยากดภูมิในช่วงเวลาก่อนและหลังการปลูกถ่ายไตในระยะเริ่มต้น (perioperative period) มีความสำคัญกับผลของการปลูกถ่ายไตเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะ tacrolimus ซึ่งถือเป็นยากดภูมิหลักที่ใช้ในการปลูกถ่ายไต หากขนาดยาน้อยเกินไปจนถึงระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาที่ต้องการ อาจทำให้เกิดภาวะปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันได้ มีการศึกษาหลายงานวิจัยที่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี tacrolimus trough level อยู่ในระดับต่ำเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับยาสูงกว่าในช่วงหลังผ่าตัดใหม่ๆ สัมพันธ์กับภาวะปฏิเสธไตปลูกถ่ายเฉียบพลันที่สูงขึ้น งานวิจัยของ Undre NA⁽¹⁶⁾ พบว่าในกลุ่มที่มีระดับ AUC tacrolimus ค่อนข้างต่ำมีอัตราการเกิดภาวะปฏิเสธไตปลูกถ่ายเฉียบพลันมากกว่า โดยค่าเฉลี่ยของระดับยา trough level ในช่วงสัปดาห์แรกหลังการผ่าตัดสัมพันธ์กับกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะปฏิเสธไตปลูกถ่ายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁰⁻²²⁾ แต่หากขนาดยากดภูมิมากเกินไปก็อาจส่งผลให้มีภาวะแทรกซ้อนทั้งการติดเชื้อ หรือเกิดภาวะ acute CNI nephrotoxicity ได้เช่นกัน

acute CNI nephrotoxicity มักเกี่ยวข้องกับความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดที่สูงจนทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อเนื้อไตได้ พบได้ 3 ลักษณะ โดยลักษณะแรก เกิดความผิดปกติที่หลอดเลือด (acute arteriopathy) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยที่สุดจากการเกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (arteriolar vasoconstriction) ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง สัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มีระดับ calcineurin inhibitor ในเลือดสูง ในภาวะนี้มักไม่พบพยาธิสภาพทางไตหากแก้ไขได้เร็วโดยการปรับลดระดับยา แต่อาจทำให้ไตปลูกถ่ายฟื้นตัวช้า ลักษณะอีกอย่างที่พบคือความผิดปกติที่ท่อหน่วยไต (toxic tubulopathy) เป็นผลโดยตรงจากยาต่อท่อหน่วยไตส่วนต้นโดยเกิดพยาธิสภาพรุนแรงเรียกว่า isometric tubular vacuolization ทำให้เกิดภาวะ acute tubular necrosis เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะไตปลูกถ่ายทำงานช้า (delay graft function) ส่งผลให้ผลการปลูกถ่ายไตแย่ง ส่วนลักษณะสุดท้ายของ acute CNI nephrotoxicity ที่พบน้อยมาก ได้แก่การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันกระจายในหลอดเลือดขนาดเล็ก หรือ thrombotic microangiopathy (TMA) แม้ภาวะนี้อาจเกิดขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับขนาดยา แต่ในผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดสูง จะเพิ่มโอกาสเกิดภาวะนี้สูงขึ้นตามไปด้วย⁽²³⁾

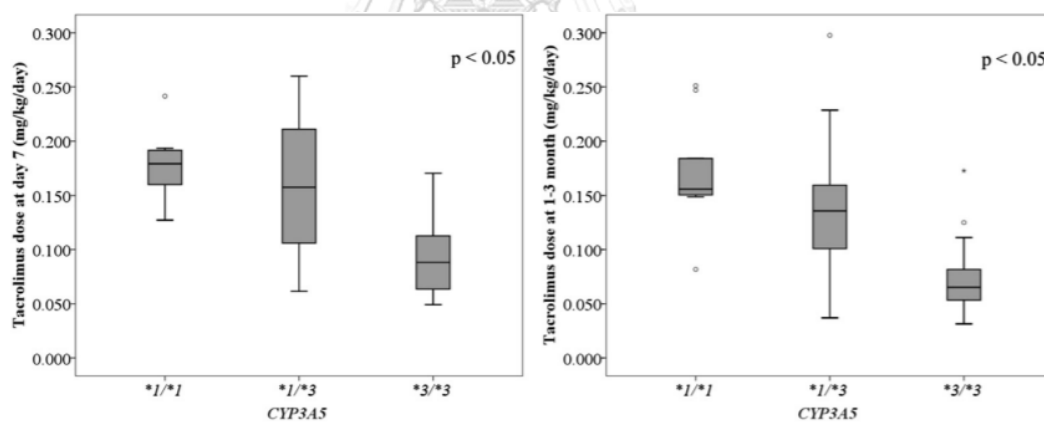


รูปที่ 5 แสดงพยาธิสรีรวิทยาของยา calcineurin inhibitor ที่ทำให้เกิดพิษต่อไตทั้งแบบเฉียบพลัน และเรื้อรัง⁽²³⁾

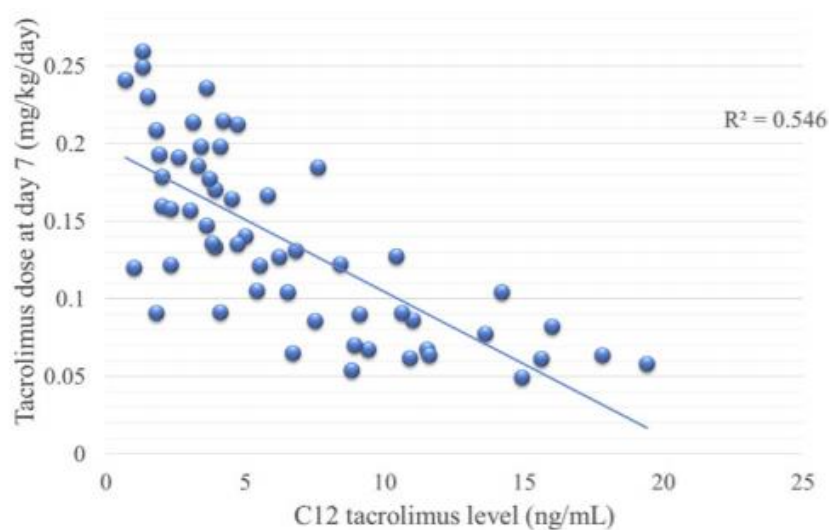
จากปัจจัยทั้งหมดที่กล่าวไปข้างต้น ทั้งปัจจัยทางตัวยา tacrolimus เองที่ถูกบวกรวมให้ระดับยาเปลี่ยนแปลงได้ง่าย และปัจจัยทางการปลูกถ่ายไตที่ต้องการการกวดมูมิในระดับสูง จึงมีความพยายามในการพัฒนาวิธีในการคำนวณหาขนาดยา tacrolimus เพื่อให้ยาเข้าสู่ระดับการรักษาให้เร็วที่สุด โดยมีการศึกษาทั้งในขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาเมื่ออยู่ในสภาวะคงที่ (stable dose) หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต ทั้งในรูปแบบการคำนวณหาขนาดยาด้วยสมการคำนวณหรือการพัฒนาแบบจำลองทางสถิติเพื่อช่วยหาขนาดของยา tacrolimus ที่เหมาะสมในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ซึ่งจากการศึกษาของ Passey ในปีพ.ศ.2555⁽²⁴⁾ พบว่าการใช้ขนาดยาที่ได้จากการคำนวณจากสมการพยากรณ์ขนาดยาที่ถูกพัฒนาขึ้นในประชากรประเทศสหรัฐอเมริกาสามารถคำนวณหาระดับยาที่เข้าสู่ trough concentration ได้อย่างถูกต้องและแม่นยำกว่าการใช้การคำนวณจากการขจัดยาแบบไม่ซับซ้อนหรือ basic apparent clearance (CL/F) ซึ่งคำนวณจากอัตราการทำจัดยา tacrolimus ตามปกติ โดยในหลายงานวิจัยใช้ปัจจัยทางคลินิกแบบรวมๆที่ได้กล่าวไป และปัจจัยทางพันธุกรรมคือ CYP3A5 เช่นกัน แต่ส่วนใหญ่คำนวณหาขนาดยา tacrolimus ในสภาวะคงที่และกลุ่มประชากรเป็นประชากรชาวคอเคเซียนเกือบทั้งหมด^(9, 10, 25-31)

- L. M. Andrews et al.⁽²⁶⁾ ได้ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ของยา tacrolimus ในช่วงเวลา 3 เดือนแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตเพื่อนำมาหาความสัมพันธ์และสร้างสมการหาขนาดยาเริ่มต้นของ tacrolimus ที่ใช้ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ผลพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา tacrolimus ได้แก่ อายุ, พื้นที่ผิวของร่างกาย body surface area (BSA), serum creatinine, serum albumin, CYP3A5 และ CYP3A4 genotype มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ ของยา tacrolimus โดยเฉพาะปัจจัยของ อายุ, BSA และปัจจัยทาง genetic คือ CYP3A5 และ CYP3A4 genotype สามารถนำมาหาความสัมพันธ์เพื่อสร้างสมการหาขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้ในช่วงหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตระยะแรกได้ โดยในงานวิจัยนี้ศึกษาในประชากรผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตกลุ่มเชื้อชาติคอเคเซียนถึงร้อยละ 78 มีเชื้อชาติเอเชียเพียงร้อยละ 9.7 โดยพบความถี่ของ genetic polymorphism CYP3A5 ที่แตกต่างกับประชากรในเอเชีย ตรงกับในการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้น
- WANG et al.⁽³¹⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตชาวจีน เพื่อหาขนาดยาเริ่มต้นของ tacrolimus ในช่วงการผ่าตัดปลูกถ่ายไต พบว่าปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่มีผลต่อขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในประชากรชาวจีน ได้แก่ ระดับ Hemoglobin และ CYP3A5 genotype ซึ่งสามารถนำมาสร้างเป็น regression tree model สำหรับทำนายหาขนาดยา tacrolimus ขนาดเริ่มต้นสำหรับประชากรผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตชาวจีนได้
- Veerakikosol K et al.⁽¹³⁾ ศึกษาการใช้ยา tacrolimus ในประชากรเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่เป็นเชื้อชาติไทยทั้งหมด โดยเน้นศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อขนาดยาในสภาวะคงที่ (maintenance tacrolimus dose) 3 เดือนหลังผ่าตัด พบว่าปัจจัยที่เป็นกุญแจหลักในการกำหนดขนาดยา tacrolimus ในช่วงสภาวะคงที่คือ ปัจจัยทางพันธุกรรมได้แก่ CYP3A5 polymorphism โดย CYP3A5 genotype ที่เป็นชนิด expresser จำเป็นต้องใช้ขนาดยา tacrolimus ในช่วงคงที่สูงกว่าในกลุ่ม non-expresser อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาในประชากรไทยทั้งหมด โดยระดับยาและขนาดยาที่ใช้เป็นช่วงคงที่หลังการผ่าตัด (หลังปลูกถ่ายไต 1-3 เดือนหลังจากนั้น) และเข้าสู่การให้ยา tacrolimus ในขนาดที่คงที่แล้ว

แม้ในส่วนของงานวิจัยที่ทำในประชากรในประเทศทางเอเชียที่มีลักษณะทางพันธุกรรม CYP3A5 คล้ายคลึงกัน แต่ปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และความแตกต่างทางพันธุกรรมที่ต่างกัน ก็ส่งผลต่อระดับยาในเลือดต่างกันเช่นกัน รวมทั้งการศึกษาก่อนหน้าในประชากรไทยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ก็ยังมีได้มุ่งเน้นในส่วนของช่วงเวลาระหว่างการผ่าตัด หรือหลังการผ่าตัดระยะแรกๆ อย่างชัดเจน ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่จำเป็นต้องได้รับยาควบคุมอย่างเพียงพอเพื่อป้องกันการเกิดการปฏิเสธไตและให้ผลการปลูกถ่ายไตออกมาดีที่สุด ในประเทศไทยที่เริ่มทำการศึกษาในผู้ป่วยช่วงหลังการปลูกถ่ายไตระยะแรก อ้างอิงจากงานวิจัยของ อ.ณัฐวุฒิ โควนำชัย ในปีพ.ศ.2558⁽¹¹⁾ ยืนยันถึงปัจจัยทางพันธุกรรมของ CYP3A5 ที่แตกต่างกันส่งผลต่อขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ใน ช่วงหลังการปลูกถ่ายไตใหม่ๆ แตกต่างกันเช่นกัน (รูปที่ 6) และผลการศึกษาพบว่าระดับยา tacrolimus ที่ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยาครั้งแรก (TAC C₁₂) มีความสัมพันธ์กับขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตวันที่ 7 และขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ใน ช่วงคงที่หลังผ่าตัดที่ 1-3 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามความสัมพันธ์ดังรูปที่ 7



รูปที่ 6 แสดงความแตกต่างของขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ใน วันที่ 7 หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (A) และขนาดยาที่ใช้ในช่วงคงที่หลังผ่าตัดที่ 1-3 เดือน (B) ในแต่ละกลุ่มประชากรที่มีลักษณะทางพันธุกรรม CYP3A5 แตกต่างกัน⁽¹¹⁾



รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับยา TAC C₁₂ กับ ขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในวันที่ 7 หลัง ผ่าตัดปลูกถ่ายไต⁽¹¹⁾

จากลักษณะความสัมพันธ์ดังกล่าวผู้เขียนได้นำมาแปลงเป็นสมการหาขนาดยาอย่างง่าย เพื่อใช้ในวันที่ 7 หลังผ่าตัดโดยใช้ TAC C₁₂ เป็นปัจจัยหลัก อย่างไรก็ตามสมการการทำนายขนาดยา tacrolimus ดังกล่าวเมื่อนำมาใช้จริงยังไม่สามารถแสดงถึงขนาดยา tacrolimus ที่เข้าเป้าหมายถึงระดับที่ต้องการได้เท่าที่ควร อาจเนื่องจากสมการไม่ได้ใช้ปัจจัยทางคลินิกอื่นๆที่อาจจะเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยา tacrolimus หรือจำนวนตัวอย่างในการศึกษายังมีไม่มากพอ อีกทั้งในงานวิจัยนี้ยังเป็นการทำนายหาขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ที่ 7 วันหลังผ่าตัด โดยในช่วงหลังผ่าตัดใหม่ในช่วง 3-5 วันแรก อาจมีปัจจัยรบกวนมากมายเช่นมีการเสียเลือด, ระดับalbuminลดลงหลังผ่าตัด หรือแม้แต่การได้ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงกับยา tacrolimus ทำให้เมื่อนำสมการมาใช้จริงแล้วจึงไม่สามารถทำนายขนาดยา tacrolimus ที่ต้องการในช่วงหลังปลูกถ่ายไตระยะแรกเริ่มเพื่อให้ยาได้ระดับยาเป้าหมายที่รักษาได้แม่นยำเท่าที่ควร ในงานวิจัยครั้งนี้จึงเป็นงานวิจัยแรกที่ศึกษาเพื่อหาวิธีการทำนายขนาดยา tacrolimus ในประชากรผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ทำในช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตโดยตรง โดยใช้ปัจจัยร่วมทางคลินิกหลายๆอย่างที่สัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus เพื่อนำมาสร้างวิธีคำนวณหาขนาดยาเพื่อใช้สำหรับผู้ป่วยช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในประเทศไทยให้สมบูรณ์มากที่สุด

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยทางคลินิกแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากร (Population)

Target population ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังชาวไทยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตทั้ง living-donor kidney transplantation และ deceased-donor kidney transplantation

Sample population ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังชาวไทยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตทั้ง living-donor kidney transplantation และ deceased-donor kidney transplantation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังชาวไทยทุกรายที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้ง living-donor kidney transplantation และ deceased-donor kidney transplantation ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ.2558 – ตุลาคม พ.ศ.2563 เนื่องจากเริ่มโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้เริ่มมีการตรวจทางพันธุกรรม CYP3A5 genotype และวัดค่า C₁₂ tacrolimus โดยมีจำนวนผู้ป่วยตั้งแต่พ.ศ.2558-2563 271 คน

เกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรเข้าสู่การศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังชาวไทยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้ง living-donor kidney transplantation และ deceased-donor kidney transplantation ตั้งแต่ปีพ.ศ.2558-2563
2. ได้รับยากดภูมิสูตรมาตรฐาน ได้แก่ tacrolimus เป็นยาหลักร่วมกับ mycophenolate และ prednisolone
3. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

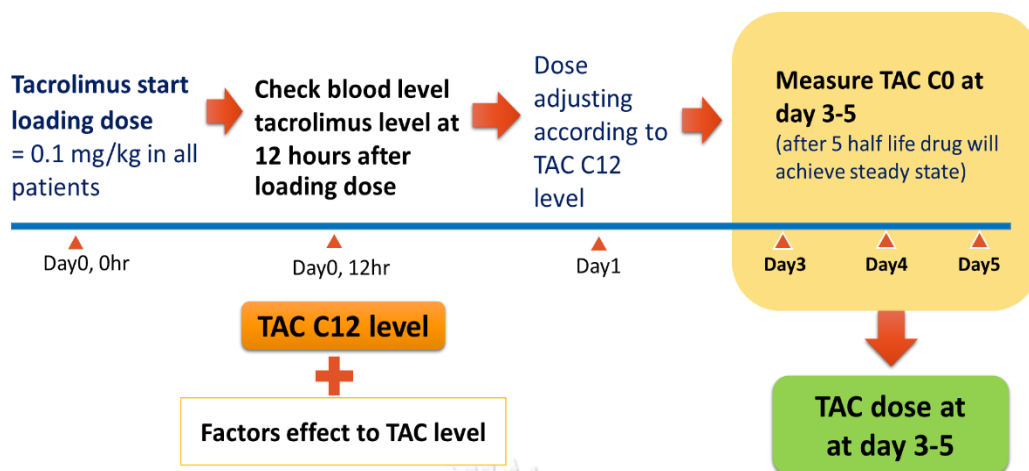
เกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิ tacrolimus เพื่อรักษาโรคอื่นเดิมมาก่อนเข้าเตรียมผ่าตัดปลูกถ่ายไต
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหลายอวัยวะในครั้งเดียวกัน (multiple organ transplantation)
3. ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากยา mycophenolate หรือ tacrolimus จนต้องเปลี่ยนยากดภูมิ ภายในช่วง 3 วันแรกหลังผ่าตัด
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการเตรียมกดภูมิก่อนเข้ารับการปลูกถ่าย (pre-conditioning) ด้วยยากดภูมิ และ/หรือการทำplasmapheresisหรือวิธีเทียบเคียงทั้งหมดก่อนเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ที่จำเป็นต้องมีการปรับระดับยา tacrolimus มากกว่า 1 ครั้งก่อนปลูกถ่าย

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

1. เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เตรียมเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกรายที่ผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรเข้าสู่การศึกษา โดยข้อมูลทั้งประวัติการรักษาและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เก็บมุ่งเน้นข้อมูลที่เกี่ยวข้อง มีความสัมพันธ์และส่งผลกระทบต่อระดับยา tacrolimus เช่น เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ชนิดของการปลูกถ่ายไต, HLA mismatch, % peak reactive antibody (% PRA) หรือ donor specific antibody (DSA) ซึ่งบ่งบอกการมีความเสี่ยงต่อการไม่เข้ากันของชิ้นเนื้อจากผู้บริจาค, ยาที่ใช้ร่วม (concomitant drug) ของผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาโดยตรงกับ tacrolimus เช่น diltiazem หรือ verapamil รวมทั้งจากผลการตรวจเลือด ค่าความเข้มข้นของเลือด (hemoglobin), ระดับ albumin, ค่า C₁₂ tacrolimus, ระดับยา tacrolimus ทุกครั้งที่มีการเจาะเลือดในช่วง 1 สัปดาห์แรก, ขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในแต่ละวัน และผลตรวจทางพันธุกรรมหาชนิดของ CYP3A5 allele ในผู้ป่วย
2. ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดโดยดูจาก trough level tacrolimus (C₀) ในเลือดที่เป็น whole blood concentration ด้วยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) จากห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เหมือนกันในผู้ป่วยทุกราย
3. ผู้รับไตปลูกถ่าย (recipients) จะได้รับการเจาะเลือดตรวจ CYP3A5 allele หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตตามแนวทางปฏิบัติของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

4. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทุกรายที่เตรียมการผ่าตัดปลูกถ่ายไต จะได้รับยากดภูมิในช่วงกระตุ้น (induction phase) ตามแนวทางปฏิบัติมาตรฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตามสถานะ immunologic risk ของผู้ป่วย ประกอบด้วย Basiliximab หรือ Antithymocyte globulin (ATG)
- ขนาดยา Basiliximab 20 มิลลิกรัม วันที่ 0 ก่อนผ่าตัด
 - ขนาดยา Antithymocyte globulin (ATG) 1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันที่ 0 ก่อนผ่าตัด
- และ ยากดภูมิในช่วงคงที่ (maintenance regimen) ประกอบด้วย tacrolimus, mycophenolate และ prednisolone
- ขนาดของยา tacrolimus เริ่มต้น 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมเท่ากันทุกราย และทำการตรวจระดับ C_{12} tacrolimus level ที่ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยาครั้งแรก (TAC C_{12}) จากนั้นแพทย์ทำการปรับยา tacrolimus ครั้งแรกจากระดับ TAC C_{12} เพื่อหาขนาดยาที่ใช้ต่อวันในช่วงแรก ต่อมาจะติดตามระดับยาครั้งที่ 2 คือ trough level (C_0) ก่อนรับประทานยาขนาดที่ปรับใหม่โดสที่ 6 (5 half-life) หรือไม่เกินวันที่ 3-5 หลังผ่าตัด
 - ขนาดยา mycophenolate mofetil 1,500 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยน้ำหนักแห้งมากกว่าหรือเท่ากับ 50 กิโลกรัม และ 1,000 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยน้ำหนักแห้งน้อยกว่า 50 กิโลกรัม หรือ ยา mycophenolate sodium 1,080 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยน้ำหนักแห้งมากกว่าหรือเท่ากับ 50 กิโลกรัม และ 720 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยน้ำหนักแห้งน้อยกว่า 50 กิโลกรัม
 - ขนาดยา prednisolone 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน
5. หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดตามแนวทางปฏิบัติการปลูกถ่ายไตของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยทำการตรวจค่า complete blood count (CBC), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, electrolyte ในเลือดทุกวันจนกว่าจะออกจากโรงพยาบาลหรือมีอาการคงที่ 7-14 วันหลังผ่าตัด และตรวจค่า serum albumin, liver function test วันที่ 5-7 หลังผ่าตัด
6. ระหว่างนอนโรงพยาบาลจะมีการตรวจวัดสัญญาณชีพ, น้ำหนักตัว, ปริมาณการดื่มน้ำ และปริมาณปัสสาวะของผู้ป่วยทุกวัน



รูปที่ 8 แนวทางการปฏิบัติในการตรวจระดับยา tacrolimus

3.3 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยสืบค้นข้อมูลในคอมพิวเตอร์จากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากห้องปฏิบัติการกลาง และห้องปฏิบัติการพิเศษของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, ฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตของหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. นำข้อมูลทั้งหมดมาศึกษาความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างปัจจัยต่างๆที่ได้กล่าวไป กับขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ และระดับยา tacrolimus ในเลือด (C_0) รวมทั้งผลลัพธ์ระหว่างระดับยาในเลือดและผลการทำงานของไตปลูกถ่ายในช่วงเวลาต่างๆ โดยจุดประสงค์หลักที่ต้องการศึกษา คือ ขนาดยา tacrolimus วันที่ 3-5 หลังผ่าตัด
3. นำข้อมูลปัจจัยความสัมพันธ์ไปสู่การสร้างวิธีพยากรณ์ขนาดยา tacrolimus ในช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่เหมาะสม ด้วยวิธีวิจัยทางสถิติรูปแบบต่างๆเพื่อหาสมการหรือแบบจำลองในการทำนายขนาด tacrolimus ที่ใช้ ให้ผลใกล้เคียงกับระดับยาเป้าหมายที่ใช้รักษาให้มากที่สุด
4. หลังจากได้สมการที่เหมาะสมจะถูกนำมาทดสอบประสิทธิภาพของสมการโดยกลุ่มประชากรที่สอง ได้แก่กลุ่มทดสอบประสิทธิภาพสมการ (validation cohort) เพื่อหาค่าความสัมพันธ์และประสิทธิภาพในการทำนายขนาดยาที่เหมาะสม (prediction error)

3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

- เก็บข้อมูลประวัติการรักษาของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยใน ผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยใช้ข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลเพื่อเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตใช้ข้อมูลสัญญาณชีพ, น้ำหนักตัว, ยาที่ผู้ป่วยใช้ทั้งหมดในแต่ละวัน และประวัติที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายไตในครั้งนั้นทั้งหมด เช่น immunologic risk, ประวัติโรคไตปัจจุบัน และโรคประจำตัวเดิม
- เก็บข้อมูลประวัติการรักษาของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลการปลูกถ่ายไตของหน่วยโรคไตและศูนย์ความเป็นเลิศด้านการปลูกถ่ายอวัยวะโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยสำรวจจากชื่อผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตทั้งหมดร่วมกับบุคลากรรักษาหลังปลูกถ่ายไต
- เก็บข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการกลาง และห้องปฏิบัติการพิเศษของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยข้อมูลทางผลตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ hemoglobin, hematocrit, serum creatinine, serum albumin, ระดับยา tacrolimus, ลักษณะทางพันธุกรรม CYP3A5
- ผู้ที่เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลพื้นฐานประกอบไปด้วยข้อมูลของผู้ป่วยทั้งที่เป็นข้อมูลชนิดต่อเนื่อง (continuous data) เช่น น้ำหนัก, อายุ, hemoglobin, albumin, ระดับยา tacrolimus ในเลือด และข้อมูลที่จำแนกประเภท (categorical data) เช่น เพศ, ชนิดของการปลูกถ่ายไต ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะถูกนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับขนาดของยา tacrolimus ที่ใช้ และระดับยา tacrolimus ในช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไต นำไปสู่การสร้างวิธีในการทำนายขนาดยา tacrolimus ที่เหมาะสม โดยหากความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆและขนาดยาเป็นแบบเส้นตรงจะใช้วิธีวิเคราะห์ทางสถิติแบบการวิเคราะห์การถดถอยเส้นตรง (linear regression analysis) ร่วมกับการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ (correlation analysis) หรือใช้รูปแบบวิธีทางสถิติอื่นๆที่เข้าได้กับข้อมูลความสัมพันธ์ที่พบจากการวิจัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

จากการศึกษาทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทุกรายที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ. 2558-2563 มีผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 206 คนจากผู้ป่วยทั้งหมด 271 คน แบ่งประชากรออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ใช้พัฒนาสมการ (developmental cohort) คือผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตในปี พ.ศ. 2558-2561 จำนวน 140 คน และกลุ่มที่สองคือกลุ่มที่ใช้ตรวจสอบประสิทธิภาพของสมการ (validation cohort) คือผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตในปี พ.ศ. 2562-2563 จำนวน 66 คน โดยประชากรทุกคนใช้ยา tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มพัฒนาสมการ มีผู้รับไตบริจาคจากผู้เสียชีวิต 99 คน (ร้อยละ 70.7) ค่าเฉลี่ยอายุ 44.2 ± 11.8 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ปีเพศชาย 80 คน (ร้อยละ 57.1), พื้นที่ผิวกาย (BSA) 1.6 ± 0.2 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) เมตร², hemoglobin 11.2 ± 1.7 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิกรัม/เดซิลิตร, serum albumin 3.7 ± 0.5 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิกรัม/ลิตร ซึ่งลักษณะพื้นฐานเบื้องต้นในกลุ่มพัฒนาสมการและกลุ่มตรวจสอบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลักษณะทั่วไปไม่มีความคล้ายคลึงกับกลุ่มประชากรทั่วไปปกติที่เข้ารับการปลูกถ่าย ในส่วนของค่าเฉลี่ยขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในวันที่ 3-5 หลังการปลูกถ่ายไตของกลุ่มพัฒนาคือ 5.8 ± 1.9 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิกรัม/วันซึ่งใกล้เคียงกับในกลุ่มตรวจสอบคือ 5.8 ± 2.1 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิกรัม/วัน ดังแสดงในตารางที่ 3

ในส่วนของปัจจัยทางพันธุกรรม ประชากรที่ศึกษาพบว่าการตรวจ CYP3A5 genotype จำนวน 91 คน คิดเป็นร้อยละ 44.17 จากประชากรทั้งหมด สามารถแจกแจงชนิดของ CYP3A5 genotype ที่แสดงถึงการเป็น fast metabolizer ได้แก่ *1/*1 และ *1/*3 มีจำนวน 4 และ 49 คน (ร้อยละ 4.4 และ 53.85) ตามลำดับ ส่วนในกลุ่ม slow metabolizer ได้แก่ *3/*3 มีจำนวน 38 คน คิดเป็นร้อยละ 41.76 ดังแสดงในตารางที่ 4 ซึ่งตรงกับที่ได้มีการศึกษาในอดีตที่พบว่าประชากรไทยพบความถี่ของ CYP3A5 ในกลุ่ม fast metabolizer มากกว่าครึ่งหนึ่งของประชากรทั้งหมด เทียบกับประชากรคอเคเซียนที่พบความถี่ของ CYP3A5 ในกลุ่มของ slow metabolizer โดดเด่นกว่า คือมากกว่าร้อยละ 80 โดยในกลุ่มพัฒนาสมการมีประชากรได้รับการตรวจ CYP3A5 ทั้งหมด 33 คน

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มศึกษา

| Characteristics | Total | Developmental cohort | Validation cohort |
|--|-------------|----------------------|-------------------|
| Number of patients, n | 206 | 140 | 66 |
| Age (y), mean \pm SD | 44.3 (11.6) | 44.2 (11.8) | 44.5 (11.2) |
| Male, n (%) | 113 (54.9) | 80 (57.1) | 33 (50) |
| Body weight (kg), mean \pm SD | 59.1 (11.9) | 57.9 (11.3) | 61.5 (13.1) |
| Body surface area (m ²), mean \pm SD | 1.62 (0.2) | 1.62 (0.2) | 1.62 (0.2) |
| Deceased donor KT, n(%) | 139 (67.5) | 99 (70.7) | 40 (60.6) |
| Hemoglobin, mean \pm SD | 11.7 (1.7) | 11.2 (1.7) | 11.0 (1.7) |
| Serum albumin, mean \pm SD | 3.7 (0.5) | 3.7 (0.5) | 3.8 (0.4) |
| TAC dose at day 3-5 (mg/day), mean \pm SD | 5.8 (2.0) | 5.8 (1.9) | 5.8 (2.1) |
| Adjusted TAC dose at day 3-5 (mg/day), mean \pm SD | 6.7 (5.1) | 7.2 (5.5) | 5.9 (3.9) |

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลปัจจัยทางพันธุกรรม CYP3A5 ของกลุ่มศึกษา

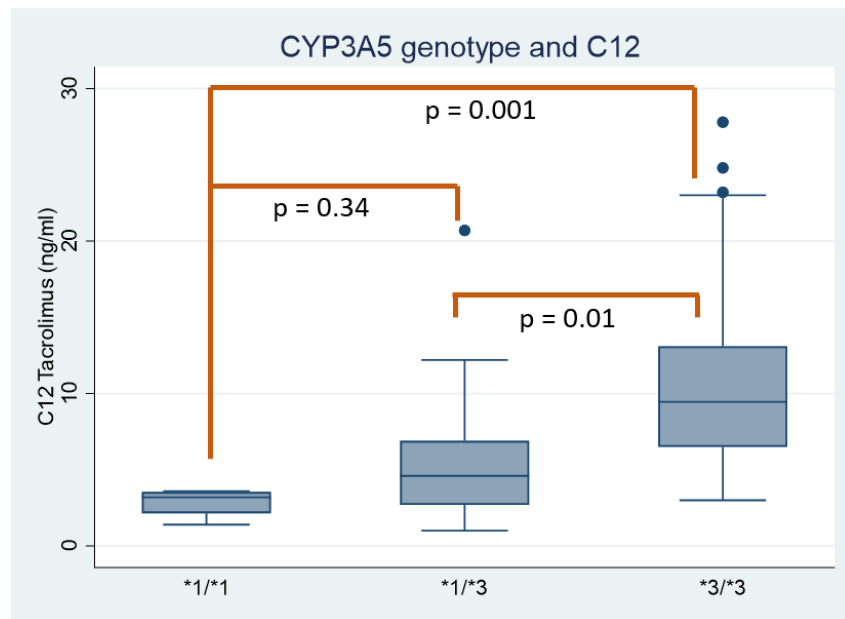
| CYP3A5 genotype | Developmental cohort | Validation cohort | Total |
|-----------------|----------------------|-------------------|-------------|
| *1/*1 | 2 | 2 | 4 (4.40%) |
| *1/*3 | 18 | 31 | 49 (53.85%) |
| *3/*3 | 13 | 25 | 38 (41.76%) |
| Total | 33 | 58 | 91 |

หมายเหตุ แสดงผลเป็น n คือจำนวนคน, (ร้อยละ โดยเทียบกับประชากรที่มีการตรวจ CYP3A5 ทั้งหมด 91 คน)

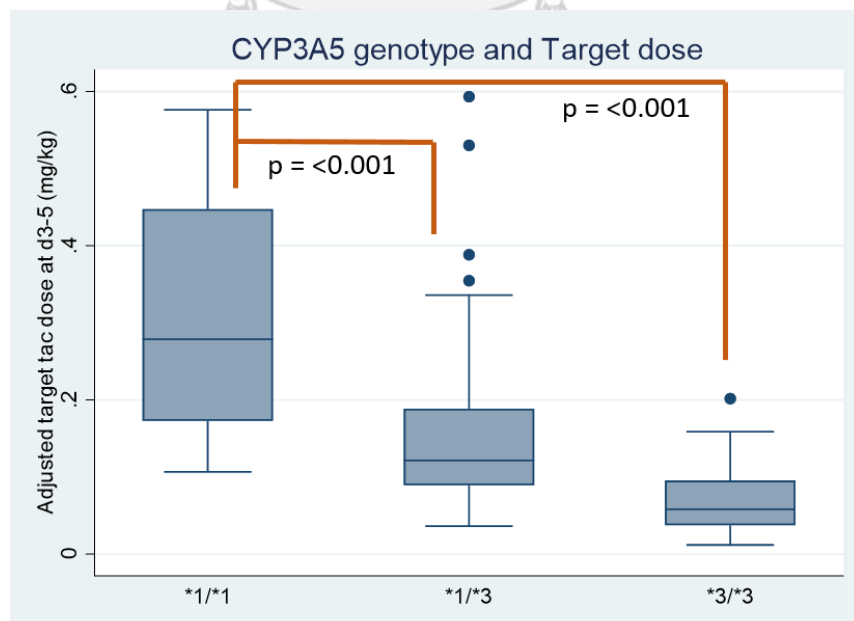
ผลการศึกษาพบว่า CYP3A5 genotype แต่ละชนิดมีผลต่อระดับยา TAC C_{12} และขนาดยา tacrolimus เป้าหมาย (adjusted target TAC dose) แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม โดยจากรูปที่ 9 แสดงถึงระดับยา TAC C_{12} พบว่าในกลุ่ม genotype ที่เป็น fast metabolizer (*1/*1 และ *1/*3) มีระดับ TAC C_{12} ที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับในกลุ่ม slow metabolizer (*3/*3) ที่มีระดับ TAC C_{12} ที่สูงกว่า เช่นเดียวกับรูปที่ 10 ที่แสดงถึงขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในระหว่างผ่าตัด ในกลุ่ม fast metabolizer แสดงถึงการต้องใช้ขนาดยา tacrolimus ที่สูงกว่ากลุ่ม slow metabolizer อย่างชัดเจน เพื่อที่จะให้ระดับยาเข้าสู่ระดับที่กำหนดในการรักษาผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตในช่วงแรก ซึ่งในแต่ละกลุ่ม CYP3A5 genotype มีความแตกต่างของทั้งระดับ TAC C_{12} และขนาดยา adjusted target TAC dose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) หมายความว่าในกลุ่มที่เป็น fast metabolizer เมื่อใช้ ขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) ของยาที่เท่ากันทำให้มีระดับ TAC C_{12} ที่ต่ำกว่า ทำให้จำเป็นต้องใช้ยาขนาดสูงกว่าเพื่อให้ขนาดยาเข้าสู่ระดับการรักษาได้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มยีนที่เป็น fast metabolizer นี้มียีนที่ทำให้เกิดการเกิดเมตาบอลิซึมของยามากกว่านั่นเอง

จากความสัมพันธ์ดังกล่าวซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มประชากรแต่ละ genotype จึงอนุมานได้ว่าตัวแปรอิสระ TAC C_{12} สามารถนำมาใช้แทนตัวแปร CYP3A5 แต่ละ genotype เพื่อนำมาพิจารณาเป็นตัวแปรในสมการพยากรณ์ขนาดยาจริง (prediction model) ได้ โดยกลุ่มที่มีระดับ TAC C_{12} ค่อนข้างต่ำจะอยู่ในกลุ่มที่มียีนชนิด fast metabolizer ร่วมกับข้อมูลที่พบในการศึกษา โดยมีประชากรที่ได้รับการตรวจ CYP3A5 genotype จำนวน 91 คน คิดเป็นร้อยละ 44.17 จากประชากรทั้งหมด โดยเมื่อแจกแจงรายละเอียดพบจำนวนประชากรในกลุ่มพัฒนาสมการ

ที่มีข้อมูล CYP3A5 genotype เพียง 33 คน คิดเป็นร้อยละ 16 จากประชากรทั้งหมด ซึ่งอาจมีจำนวนน้อยเกินไปหากจะนำมาเป็นพิจารณาเป็นหนึ่งในตัวแปรอิสระในสมการและอาจส่งผลให้แบบจำลองที่จะถูกสร้างขึ้นมีความผิดพลาด และผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าใช้ TAC C₁₂ อนุমানแทนได้ ในการศึกษานี้จึงไม่นำปัจจัย CYP3A5 genotype มาเป็นหนึ่งในตัวแปรอิสระในการคำนวณหาแบบจำลอง



รูปที่ 9 แสดงระดับยา TAC C₁₂ แยกตามผู้ป่วยแต่ละกลุ่มพันธุกรรม CYP3A5

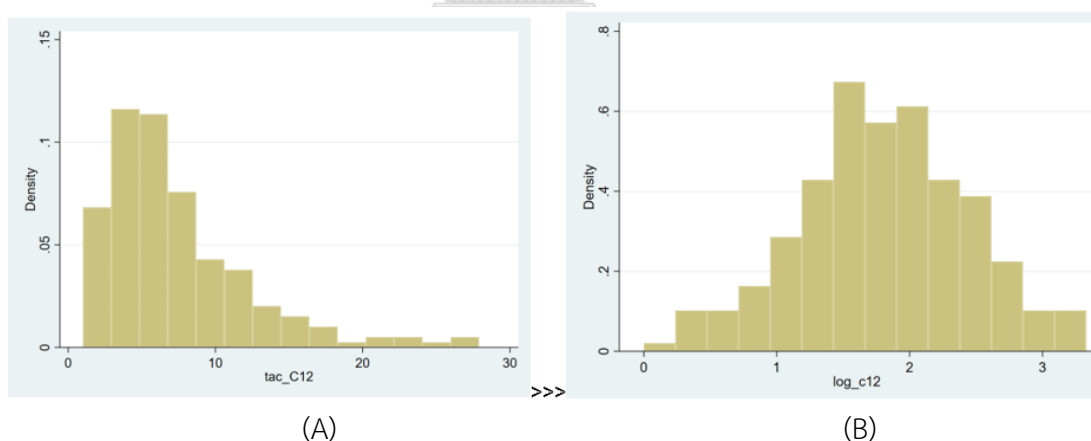


รูปที่ 10 แสดงขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตวันที่ 3-5 แยกตามผู้ป่วยแต่ละกลุ่มพันธุกรรม CYP3A5

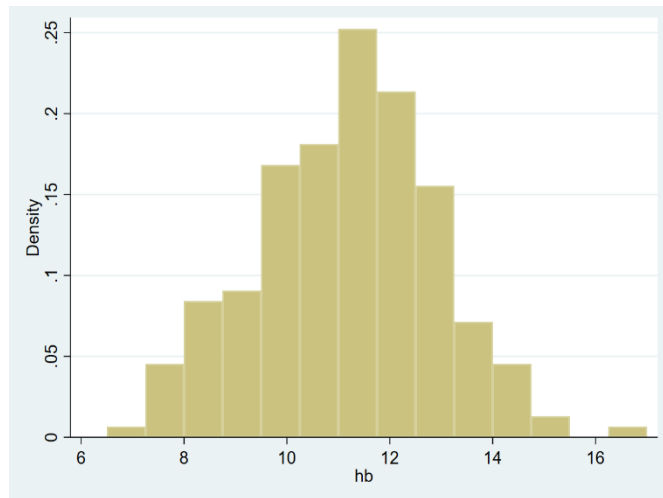
4.2 ผลการศึกษา

จากการศึกษาแต่ละตัวแปรที่ได้จากการสืบค้นข้อมูลในอดีตว่ามีผลสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดยา tacrolimus ในที่นี้ที่นำมาพิจารณาได้แก่ TAC C₁₂, hemoglobin, serum albumin และ body surface area (BSA) ซึ่งจากการศึกษาพบว่าตัวแปรที่มีลักษณะข้อมูลในรูปแบบการแจกแจงปกติ (normal distribution) ได้แก่ hemoglobin, serum albumin และ body surface area (BSA) ดังแสดงในรูปที่ 12-14 โดยมีตัวแปรที่พบลักษณะข้อมูลเป็นการแจกแจงแบบไม่ปกติ (non-normal distribution) ได้แก่ TAC C₁₂ อย่างไรก็ตามบางปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดยา tacrolimus ไม่พบตัวแปรนี้เกิดขึ้นในการศึกษาได้แก่ การใช้ยาที่ไปรบกวนทำให้เกิดปฏิกิริยากับยา tacrolimus (concomitant drug-drug interaction) เช่นยาฆ่าเชื้อราหรือยาลดความดันบางชนิด เป็นต้นจึงไม่สามารถนำปัจจัยนี้มาวิเคราะห์ได้

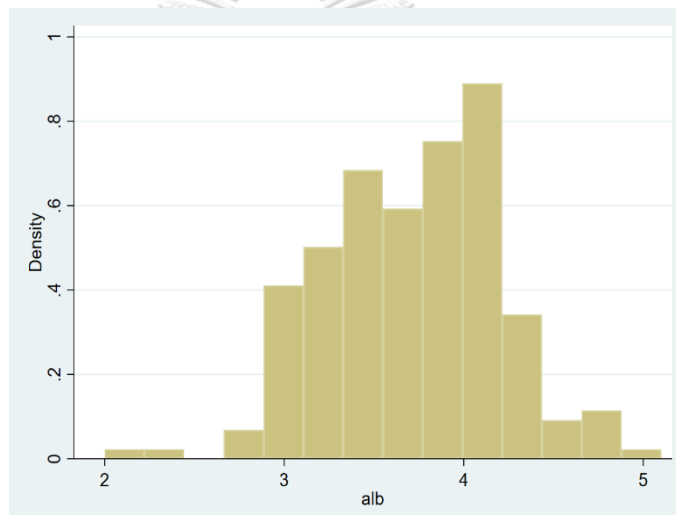
ก่อนที่จะนำแต่ละตัวแปรมาพิจารณาหาความสัมพันธ์กับขนาดยา tacrolimus วันที่ 3-5 พบว่าจากตัวแปร TAC C₁₂ ที่มีลักษณะการกระจายตัวของข้อมูลแบบไม่ปกติ เมื่อทำการใส่ลอการิทึมจะเปลี่ยนแปลงลักษณะการแจกแจงข้อมูลเป็นแบบการแจกแจงปกติ ซึ่งทำให้รูปแบบการหาค่าความสัมพันธ์มองเห็นภาพได้ชัดเจนและนำมาใช้คำนวณทางสถิติได้ดียิ่งขึ้นดังรูปที่ 11



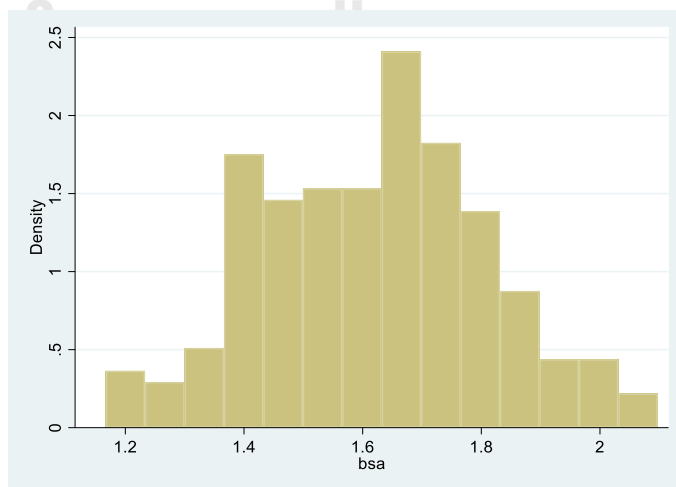
รูปที่ 11 การกระจายตัวของข้อมูล TAC C₁₂



รูปที่ 12 การกระจายตัวของข้อมูล hemoglobin



รูปที่ 13 การกระจายตัวของข้อมูล serum albumin

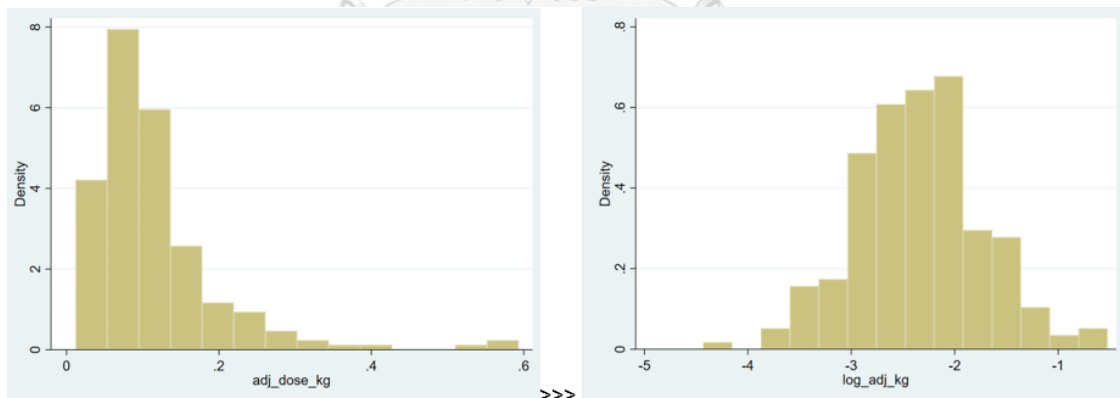


รูปที่ 14 การกระจายตัวของข้อมูล BSA

ในส่วนของคุณาตา tacrolimus ที่ต้องการในวันที่ 3-5 หลังผ่าตัด การศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งหลังจากให้ยา tacrolimus ขนาดเริ่มต้น และปรับขนาดยาแล้วนั้น ขนาดยาในวันที่ 3-5 หลังผ่าตัดยังไม่ใช้ขนาดยา tacrolimus ที่เข้าสู่เกณฑ์การรักษา ซึ่งเกณฑ์ของระดับ tacrolimus ที่ยอมรับในช่วง 1 สัปดาห์หลังผ่าตัดอยู่ที่ระหว่าง 7-10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จากการศึกษาจึง กำหนดค่านิยาม adjusted target TAC dose วันที่ 3-5 ได้แก่ ขนาดยาที่ถูกปรับให้เข้าสู่ค่าเฉลี่ยของเกณฑ์ระดับยาที่ต้องการในช่วงหลังการปลูกถ่ายไตนั้นคือ 8.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (ค่าเฉลี่ยระหว่าง 7-10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ดังนั้นขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3-5 หลังปลูกถ่ายไตต่อไปในนี้ คือขนาดยาที่ผ่านเข้าเกณฑ์ที่เหมาะสมกับการรักษาแล้วทั้งหมด โดยคำนวณจากสมการ

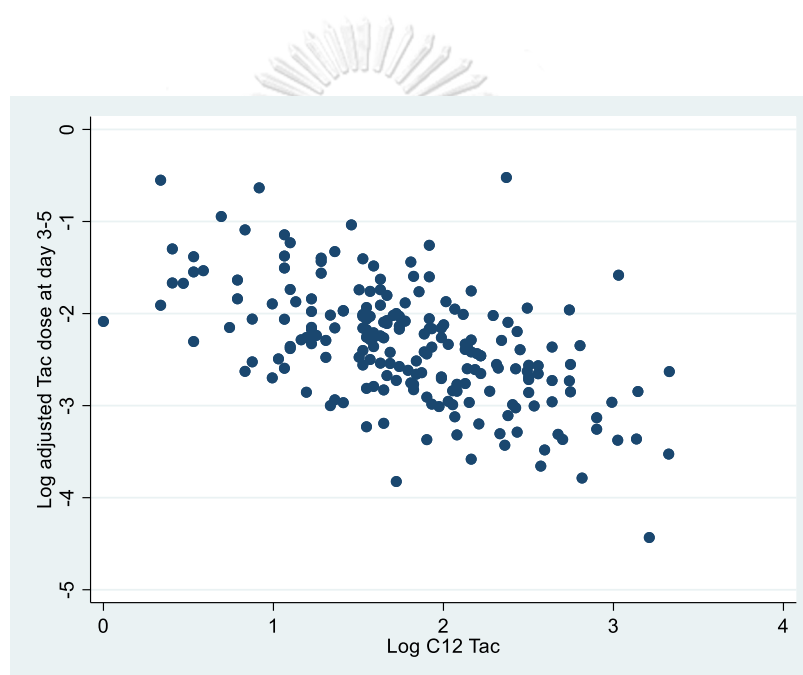
$$\text{adjusted target TAC dose at day3-5(mg/kg)} = (\text{true TAC dose at day3-5} * 8.5) / \text{TAC level}$$

ซึ่งเมื่อพิจารณาข้อมูล adjusted target TAC dose หลังผ่าตัดวันที่ 3-5 พบว่ามีการกระจายตัวของข้อมูลแบบการแจกแจงไม่ปกติเช่นเดียวกับ TAC C₁₂ โดยผู้วิจัยได้ทำการใส่ลอการิทึม ทำให้ข้อมูลเป็นการแจกแจงแบบปกติ เพื่อนำมาใช้ในการคำนวณทางสถิติร่วมกับตัวแปรอื่นๆ ดังรูปที่ 15



รูปที่ 15 การกระจายตัวของข้อมูล adjusted target TAC dose (มิลลิกรัม/กิโลกรัม)

จากตัวแปรดังกล่าวในข้างต้นเมื่อนำมาพิจารณาความสัมพันธ์(correlation)ระหว่างขนาดยา tacrolimusเป้าหมายวันที่ 3-5 หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (adjusted target TAC dose at day 3-5) กับระดับยา tacrolimus ที่ 12 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาครั้งแรก (TAC C₁₂) พบลักษณะความสัมพันธ์ที่ไม่เป็นเส้นตรง (non-linear association) แต่เมื่อนำค่าตัวแปรทั้งสองเข้าวิธีลอกการิทึมจะพบลักษณะความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงในทางลบ (negative linear association) ดังแสดงในรูปที่ 16 ซึ่งจากความสัมพันธ์ดังกล่าวจะถูกนำมาคิดคำนวณเพื่อสร้างสมการทางสถิติโดยใช้ ค่า log adjusted target TAC dose หลังผ่าตัดวันที่ 3-5 เป็นตัวแปรหลัก



Log TAC C₁₂ : $R^2 = 0.3150$, coefficient -0.55 , $p < 0.001$

รูปที่ 16 ลักษณะความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงในทางลบ (negative linear association) ระหว่างค่าลอกการิทึมของขนาดยา tacrolimus เป้าหมายกับค่าลอกการิทึมของระดับยา tacrolimus ที่ 12 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาครั้งแรก (TAC C₁₂)

จากข้อมูลความสัมพันธ์และตัวแปรข้างต้นทั้งหมดจะถูกนำมาคัดเลือกสมการจากตัวแปรที่เหมาะสมที่สุดในการทำนายขนาดยา tacrolimus เป้าหมาย จากเกณฑ์และสถิติทดสอบในการเลือกตัวแปรอิสระด้วยวิธีทางสถิติที่เรียกว่าวิธีการถดถอยแบบขั้นบันได (stepwise regression) โดยเมื่อใช้วิธีการทางสถิติดังกล่าวจะนำมาพิจารณาพร้อมกับจำนวนตัวแปร, ข้อมูลที่หายไป (missing data), ค่าเกณฑ์ข้อสนเทศของอาไคเคะ (Akaike's Information Criterion: AIC), ค่าเกณฑ์ข้อสนเทศของเบส์ (Bayesian Information Criterion: BIC) และ ค่าสัมประสิทธิ์ตัวกำหนด (Coefficient of determination: R^2) เพื่อหาตัวแปรที่ดีที่สุดในการนำมาสร้างสมการ โดยผลการศึกษาแสดงค่าทางสถิติเพื่อใช้ในการเลือกตัวแปรเข้าสู่แบบจำลองดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงค่าทางสถิติสำหรับการเลือกตัวแปรเข้าสู่แบบจำลอง

| | Degree of freedom | N | AIC | BIC | R^2 |
|--------------------------------------|-------------------------|-----|----------|----------|--------|
| TAC C_{12} | 2 | 140 | 208.3641 | 214.2474 | 0.3044 |
| TAC C_{12} + hb | 3 | 140 | 319.0549 | 329.0385 | 0.3032 |
| TAC C_{12} + albumin | 3 | 132 | 197.0622 | 205.7106 | 0.2979 |
| TAC C_{12} + BSA | 3 | 140 | 210.3146 | 219.1395 | 0.2996 |
| TAC C_{12} + hb + albumin | 4 | 132 | 198.1594 | 209.6906 | 0.2978 |
| TAC C_{12} + hb + BSA | 4 | 140 | 211.6652 | 223.4318 | 0.2985 |
| TAC C_{12} + hb + albumin + BSA | 5 | 132 | 200.1277 | 214.5417 | 0.2925 |
| TAC C_{12} + albumin + BSA | 4 | 132 | 198.9944 | 210.5256 | 0.2928 |

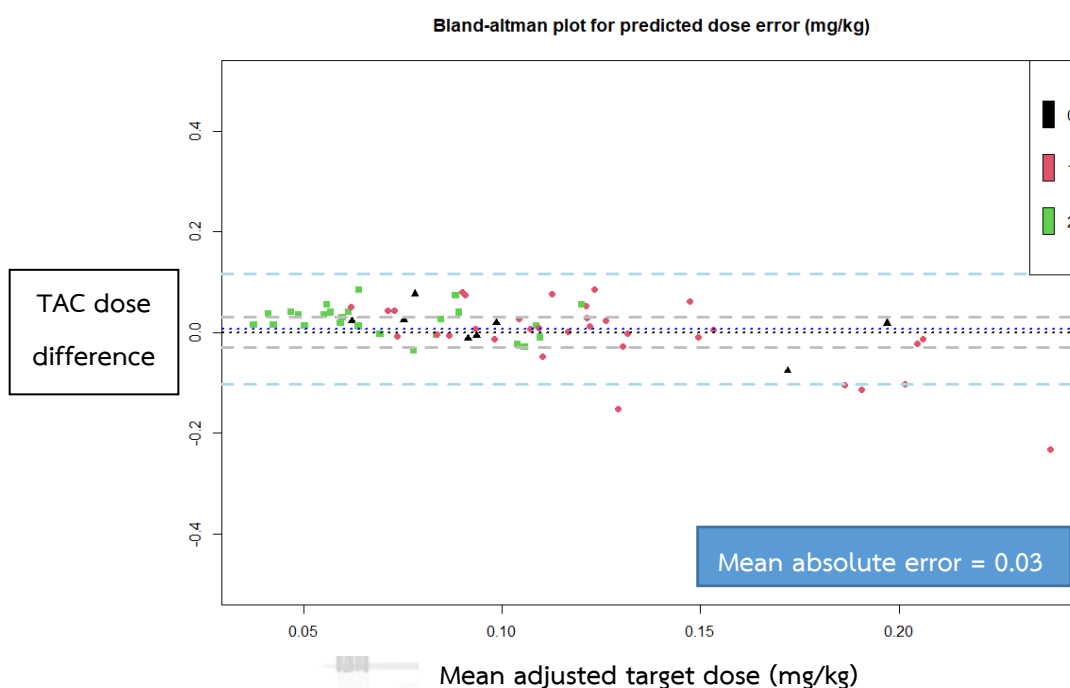
หมายเหตุ : Hb = hemoglobin, BSA = body surface area

จากตารางที่ 5 เมื่อใช้วิธีการถดถอยแบบขั้นบันได (stepwise regression) ในการเลือกตัวแปรจะได้ค่าสรุปผลลัพธ์การหาตัวแปรอิสระเพื่อมาใช้ในการสร้างแบบจำลองพยากรณ์ที่ดีที่สุดคือการใช้ปัจจัย TAC C₁₂ เพียงตัวเดียว เนื่องจากในที่นี้จะเห็นว่าหากพิจารณาจากเกณฑ์ข้อสนเทศของอาไคเคะ (Akaike's Information Criterion: AIC) และเกณฑ์ข้อสนเทศของเบส์ (Bayesian Information Criterion: BIC) โดยเอาค่าที่ดีที่สุดเพียงค่าเดียว (ค่าน้อยที่สุด) ตัวแปรที่ถูกเลือกควรจะเป็นตัวแปร TAC C₁₂ และ serum albumin แต่เมื่อพิจารณาร่วมกันจาก 2 เกณฑ์ข้างต้นทั้ง AIC, BIC, ค่า R-squared, จำนวนตัวข้อมูลและจำนวนตัวแปรในสมการ จะเห็นได้ว่าการใช้ตัวแปร TAC C₁₂ เพียงตัวเดียวที่ได้จาก stepwise regression จะให้ค่าการพยากรณ์ผลลัพธ์ได้ดีที่สุด ด้วยเหตุผลทางสถิติรวมกันจากหลายสาเหตุ สาเหตุแรกคือ serum albumin มีปริมาณข้อมูลที่หายไป (missing data) ที่มากกว่าจะทำให้การนำตัวแปร albumin มารวมในแบบจำลองทำให้แบบจำลองสูญเสีย power ในการพยากรณ์ ร่วมกับเมื่อมาดูในแง่ของ R-squared การใช้ตัวแปร TAC C₁₂ ในสมการเพียงตัวเดียวให้ค่า R-squared ที่ดีที่สุด อีกทั้งยังพบว่าเมื่อสมการรวมตัวแปร TAC C₁₂ กับตัวแปรอื่นๆ เช่น TAC C₁₂ และ hemoglobin, TAC C₁₂ และ BSA หรือ TAC C₁₂ และ serum albumin กลับแสดงผลว่าค่า R-squared ที่ได้ยิ่งลดลงไปอีก บ่งบอกว่าการบรรจุตัวแปรอื่นๆเพิ่มขึ้นในสมการไม่ได้ช่วยให้แสดงค่าความสัมพันธ์หรือค่าความสามารถในการพยากรณ์ที่ดีขึ้น นอกจากนี้ในทางสถิติแล้วสมการที่มีจำนวนตัวแปรอิสระน้อยกว่าจะทำให้ความคลาดเคลื่อนของการพยากรณ์เกิดน้อยลง คือสามารถใช้พยากรณ์ได้ดีกว่านั่นเอง อธิบายได้จากหลักการทางสถิติหากนำตัวแปรอิสระเข้าสู่ตัวแบบมากเกินไป จะทำให้ตัวแปรอิสระแต่ละตัวมีความสัมพันธ์กันเองจนเกิดปัญหาพหุสัมพันธ์ในตัวแปรอิสระ (Multicollinearity) ร่วมกับทำให้เกิด Over-fit ทำให้ค่าพยากรณ์ที่ได้จากสมการที่มาจากตัวแบบที่มีจำนวนตัวแปรอิสระมาก มีค่าความแปรปรวนสูงส่งผลให้ประสิทธิภาพในการพยากรณ์ของแบบจำลองลดลงด้วย

หลังเลือกแบบจำลองได้แล้วว่าจะใช้ตัวแปรอิสระเพียงตัวเดียวได้แก่ TAC C₁₂ เราทำการปรับค่าสัมประสิทธิ์ coefficient เพื่อลดอคติ (bias) และป้องกันการเกิด overfitting โดยใช้วิธี 1000 sample bootstrap procedure จะได้สมการในการทำนายขนาดยา tacrolimus หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตวันที่ 3-5 ดังนี้

$$\log(\text{adjusted TAC dose day3-5}) = -1.32543 - 0.534122 * \log(\text{TAC C}_{12})$$

เมื่อได้สมการดังกล่าว จะสามารถนำไปใช้ในการคำนวณหาขนาดยา tacrolimus หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตวันที่ 3-5 ที่เข้าสู่เป้าหมายที่ต้องการได้ ซึ่งในการศึกษานี้ได้ทำการทดสอบประสิทธิภาพของสมการในการทำนาย (validation) โดยการนำแบบจำลองที่สร้างขึ้นไปทดสอบกับข้อมูลที่ไม่เคยนำมาวิเคราะห์มาก่อน นั่นคือประชากรในกลุ่ม validation cohort ที่ได้ถูกเตรียมไว้ตอนแรกซึ่งถือเป็นกลุ่มที่ใช้ทำการทดสอบ โดยแสดงผลในรูปแบบ Bland-altman plot และค่า Mean Absolute Error (MAE) ดังรูปที่ 17



รูปที่ 17 Bland-altman plot แสดงค่าความคลาดเคลื่อนของขนาดยา tacrolimus หลังผ่าตัดวันที่ 3-5 จากประชากรกลุ่มทดสอบ

จากรูปที่ 17 Bland-altman plot แสดงข้อตกลง (agreement) ระหว่างขนาด adjusted target TAC dose จริงจากประชากรส่วน validation cohort (กลุ่มทดสอบ) และค่าที่ได้จากการคำนวณโดยสมการที่ทำการทดสอบในประชากรกลุ่ม validation cohort โดยกราฟในแกน Y แสดงค่าความผิดพลาด (error) โดยคำนวณจาก; $TAC\ dose\ difference = (adjusted\ target\ TAC\ dose\ in\ validation\ cohort) - (predicted\ dose\ from\ the\ model\ in\ validation\ cohort)$ เปรียบเทียบกับแกน X แสดงค่าเฉลี่ย mean adjusted target dose (มิลลิกรัม/กิโลกรัม) โดยกราฟดังกล่าวบ่งบอกค่า mean absolute error (MAE) จากสมการอยู่ที่ 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

จะเห็นว่าเมื่อใช้สมการทำนายขนาดยาจะพบว่าสมการมีความแม่นยำในการทำนายสูงขึ้นในประชากรที่ใช้ขนาดยา tacrolimus ที่ไม่สูงมากนักซึ่งขนาดยาดังกล่าวถือเป็นช่วงขนาดยาปกติที่ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในเวชปฏิบัติจริงอยู่แล้ว โดยในรายที่ใช้ขนาดยา tacrolimus ขนาดสูงกว่าปกติ อาจมีความคลาดเคลื่อนจากการพยากรณ์โดยแบบจำลองที่มากขึ้น ซึ่งค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนของขนาดยา (MAE) ที่ถูกพยากรณ์จากแบบจำลองดังกล่าว ถือว่ามีความคลาดเคลื่อนไม่มากนักและสามารถยอมรับได้ในทางปฏิบัติ แสดงให้เห็นว่าแบบจำลองหาขนาดยาจากการศึกษานี้น่าจะนำไปใช้ช่วยเป็นแนวทางหาขนาดยา tacrolimus ในช่วงหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตระยะแรกได้



บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

ทาโครลิมัส (tacrolimus) จัดเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่สำคัญอย่างยิ่งสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ระดับยา tacrolimus ที่ต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนดเพิ่มความเสี่ยงของการปฏิเสธเฉียบพลันโดยเฉพาะอย่างยิ่งระดับในสัปดาห์แรกหลังจากการปลูกถ่าย⁽³⁾ แต่การมีระดับยา tacrolimus ที่สูงเกินไปอาจนำไปสู่การเกิดพิษเฉียบพลันพิษต่อไตจากยา (CNI nephrotoxicity) เช่นกัน จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการที่จะทำให้ระดับยาบรรลุความเข้มข้นเป้าหมายโดยเร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ เมื่อรวมกับลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ที่มีระดับการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic window) และตัวยามีปัจจัยหลายอย่างสามารถส่งผลกระทบต่อปริมาณ tacrolimus ที่ใช้ ดังนั้นยาชนิดนี้จึงจำเป็นต้องตรวจสอบระดับยาเพื่อให้ขนาดยาบรรลุเกณฑ์เป้าหมายเพื่อประโยชน์สูงสุด ซึ่งในเวชปฏิบัติทั่วไปเกือบทุกประเทศที่มีการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจะใช้ปริมาณยา tacrolimus เริ่มต้น (loading dose) 0.1 ถึง 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยไม่ต้องปรับกับปัจจัยอื่นๆ ซึ่งมากกว่าครึ่งหนึ่งที่ระดับยา tacrolimus ไม่บรรลุเป้าหมายการรักษาหลังใช้ loading dose ดังกล่าว และแม้ว่าเพิ่มปัจจัยทางพันธุกรรม CYP3A5 มาร่วมพิจารณาขนาดยา ก็ยังมีเพียงหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่ขนาดยาบรรลุเป้าหมาย^(10, 12-14)

เนื่องจากความแปรปรวนระดับยาที่สูงขึ้นและดัชนีการรักษาที่แคบของยานี้ เราจึงจำเป็นต้องมีวิธีการหาปริมาณ Tacrolimus ที่แม่นยำเพื่อทำนายปริมาณที่ใช้ในช่วงระหว่างการปลูกถ่ายไต ในประเทศไทยนั้นศูนย์การปลูกถ่ายไตเกือบทั้งหมดไม่ได้ทำการเจาะตรวจค่าพันธุกรรม CYP3A5 อันเนื่องมาจากสถานการณ์ของประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด แม้ว่านี่จะเป็นปัจจัยส่วนหนึ่งที่ส่งผลกระทบต่อระดับยา tacrolimus อย่างไรก็ตามในการศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่า TAC C₁₂ มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับปริมาณยา tacrolimus ในช่วงหลังการปลูกถ่ายไตวันที่ 7 เช่นเดียวกับปัจจัย CYP3A5 และอาจใช้ TAC C₁₂ เป็นหนึ่งในปัจจัยหลักที่ช่วยเป็นแนวทางเพื่อหาขนาดยา tacrolimus ที่ถูกต้องช่วงหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งนับว่าเป็นข้อดีอย่างยิ่งที่สามารถนำวิธีนี้มาประยุกต์ใช้ในศูนย์ปลูกถ่ายไตของประเทศไทยที่ส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม CYP3A5 ได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาครั้งแรกในประเทศไทยที่จะพัฒนาแบบจำลองมาจากกลุ่มผู้รับการปลูกถ่ายไตที่เป็นชาวไทยอย่างแท้จริง โดยใช้ปัจจัยต่างๆเพื่อนำมา

ทดสอบและพัฒนาแบบจำลองสำหรับการทำนายปริมาณยา tacrolimus เพื่อใช้สำหรับผู้รับการปลูกถ่ายไตในช่วงหลังการปลูกถ่ายไตวันที่ 3-5 ซึ่งมีการสืบค้นมาแล้วว่าในช่วงเวลานี้ระดับยาที่เหมาะสมส่งผลอย่างยิ่งต่อผลสำเร็จต่อไตปลูกถ่ายและลดการเกิดการปฏิเสธไตได้

เมื่อทำการสืบค้นข้อมูลในอดีตพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาที่ใช้จริงจากหลายๆการศึกษา ได้แก่ ระดับ hemoglobin, serum albumin, ฟีนที่ผิวร่างกาย (BSA), การใช้ยาที่มีอันตรกิริยาร่วมกับ tacrolimus, CYP3A5 genotype และ TAC C₁₂ โดยจากการศึกษาของเราไม่พบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาที่มีอันตรกิริยาที่ก่อให้เกิดผลรุนแรงต่อระดับยา tacrolimus ได้แก่ กลุ่มที่เป็นยายับยั้งหรือกระตุ้นเอนไซม์ CYP (CYP enzyme inducers หรือ inhibitors) ทั้งในกลุ่มพัฒนาสมการและกลุ่มทดสอบ จึงไม่ได้ทำการวิเคราะห์ปัจจัยตัวแปรเรื่องยาร่วม ในส่วนผลการศึกษาของเราพบว่าขนาดยา tacrolimus หลังผ่าตัดวันที่ 3-5 มีความสัมพันธ์กับตัวแปรระดับ TAC C₁₂ ในรูปแบบความสัมพันธ์ที่ไม่เป็นเส้นตรงในทางลบ (negative non-linear association) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั่นคือในกลุ่มที่มีระดับ TAC C₁₂ ต่ำจะต้องใช้ขนาดยา tacrolimus หลังผ่าตัดวันที่ 3-5 ในขนาดที่สูง ร่วมกับยังพบว่าปัจจัยของ TAC C₁₂ และขนาดยา tacrolimus หลังผ่าตัดวันที่ 3-5 มีลักษณะที่เป็นไปในแนวทางเดียวกันกับ CYP3A5 genotype แต่ละชนิด ตามรูปที่ 9 และ 10 นั่นคือกลุ่มพันธุกรรมชนิดยีนที่เป็น fast metabolizer (CYP3A5 *1/*1 และ CYP3A5 *1/*3 genotype) มีระดับ TAC C₁₂ หลังได้ยาครั้งแรกต่ำกว่ากลุ่ม slow metabolizer (CYP3A5 *3/*3 genotype) ทำให้กลุ่ม fast metabolizer มีการใช้ขนาดยา tacrolimus หลังผ่าตัดวันที่ 3-5 สูงกว่านั่นเอง อนุมานโดยรวมได้ว่าในผู้ป่วยที่ไม่ทราบลักษณะทางพันธุกรรม CYP3A5 ที่มีระดับ TAC C₁₂ ที่ค่อนข้างต่ำ มีแนวโน้มที่จะเป็นผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรม CYP3A5 ชนิด fast metabolizer ซึ่งการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาเกี่ยวกับ TAC C₁₂ ในอดีตที่พบความสัมพันธ์ระหว่าง TAC C₁₂ กับปริมาณ tacrolimus หลังผ่าตัดวันที่ 7 และระยะเวลา 1 ถึง 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายเช่นเดียวกับการศึกษานี้ และบ่งบอกว่า TAC C₁₂ เป็นปัจจัยที่สำคัญเป็นอย่างมากต่อขนาดยา tacrolimus และสามารถใช้ทดแทนการตรวจทางพันธุกรรมได้⁽¹¹⁾

เมื่อเข้าสู่วิธีการทางสถิติในการพัฒนาสมการพยากรณ์ขนาดยาเราจึงใช้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับปริมาณ tacrolimus วันที่ 3-5 โดยตรงที่มีอยู่ทั้งหมด นั่นคือ TAC C₁₂, hemoglobin, serum albumin และ BSA โดยใช้ TAC C₁₂ เป็นปัจจัยหลักในการพิจารณา ซึ่งผลการวิเคราะห์ด้วยวิธี stepwise regression พบว่าเมื่อพิจารณาตามเกณฑ์และหลักการทางสถิติทั้งหมดที่ได้กล่าวไปในส่วนผลการศึกษาวิจัยนั้น การเพิ่มปัจจัยอื่นๆในสมการไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพของแบบจำลองหรือ

สมการในการทำนายขนาดยา และเมื่อยิ่งเพิ่มตัวแปรอิสระมาใส่ในสมการมากขึ้นกลับทำให้ค่า R-squared ของสมการลดลงไปอีกบ่งบอกว่าตัวแปรอิสระอื่นๆที่นำมาวิเคราะห์อาจมีความสัมพันธ์กับขนาดยา tacrolimus แต่ไม่ได้เพิ่มความสามารถในการพยากรณ์ขนาดยาเมื่อเทียบกับตัวแปร TAC C₁₂ เพียงตัวแปรเดียว ร่วมกับสมการที่ประกอบด้วยตัวแปรอิสระที่ไม่จำเป็นจำนวนมากขึ้นเท่าไร ยิ่งทำให้สมการที่ถูกพัฒนาขึ้นมาเข้าได้กับประชากรกลุ่มที่ใช้พัฒนาสมการนี้มากเกินไปและไม่สามารถนำไปใช้ในประชากรทั่วไปที่แท้จริง หรือที่เรียกว่า overfit ดังนั้นแบบจำลองที่ถูกพัฒนาขึ้นนี้จึงถูกเลือกจากตัวแปรที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดตามหลักการทางสถิติที่มีความสามารถพยากรณ์ขนาดยา tacrolimus ที่ใช้หลังผ่าตัดนั้นคือ TAC C₁₂ ลงในสมการเพียงตัวเดียวนั่นเอง

จากการที่ระดับ TAC C₁₂ มีความสัมพันธ์และสามารถใช้พยากรณ์หาขนาดยา tacrolimus หลังผ่าตัดวันที่ 3-5 ได้ดีมากนั้น สามารถอธิบายได้โดยอาจเป็นเพราะ TAC C₁₂ ถือเป็นตัวแทนของตัวยา tacrolimus โดยรวมหลายๆปัจจัยทั้งหมด นั่นคือค่า TAC C₁₂ เป็นผลรวมมาจากทั้งปริมาณยา tacrolimus เริ่มต้น (loading dose) ที่เข้าสู่ร่างกาย, ปัจจัยพื้นฐานของตัวผู้ป่วยเช่น เพศ อายุ เชื้อชาติ, ปัจจัยทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเข้ารับการผ่าตัดทั้ง hemoglobin, serum albumin และยักรวมถึงปัจจัยทางพันธุกรรมนั่นคือ CYP3A5 polymorphism ของผู้ป่วยอีกด้วย ส่งผลให้ TAC C₁₂ เป็นปัจจัยสำคัญที่สามารถสะท้อนถึงปริมาณยา tacrolimus ที่จำเป็นในผู้ป่วยแต่ละรายได้เป็นอย่างดี โดยแม้จะเพิ่มตัวแปรอื่น เช่น hemoglobin ที่ถือเป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญที่มีผลกับขนาดยาก็ไม่ทำให้ความสามารถในการพยากรณ์เพิ่มขึ้น เนื่องจาก hemoglobin ถือเป็นหนึ่งในปัจจัยที่กำหนดระดับ TAC C₁₂ ด้วยนั่นเอง

อย่างไรก็ตามในส่วน of ค่าความสัมพันธ์จากสมการ (R-squared) แสดงให้เห็นคือ 0.3044 ซึ่งอาจดูเหมือนว่ามีค่า R-squared ของสมการที่ไม่ได้สูงมากนัก แต่แท้ที่จริงแล้วแบบจำลองการพยากรณ์ (model prediction) ที่ดีที่สุดไม่ได้ดูจากค่าความสัมพันธ์ R-squared เพียงอย่างเดียว แม้แบบจำลองที่มีค่า R-squared ที่สูงกว่าอาจไม่ได้บ่งบอกถึงความสามารถในการทำนายขนาดยาให้เกิดความผิดพลาดที่น้อยกว่าได้ โดยประสิทธิภาพการทำนายที่ดีแท้ที่จริงแล้ว คือการแสดงให้เห็นว่าแบบจำลองของเราสามารถทำนายขนาดยาให้เกิดข้อผิดพลาดของปริมาณยาที่ต้องการให้น้อยที่สุดได้หรือไม่ ดังนั้นเมื่อเราทดสอบประสิทธิภาพของสมการจึงแสดงให้เห็นในรูปแบบของค่าความคลาดเคลื่อนจากการทำนาย (mean absolute error; MAE) ของปริมาณ tacrolimus ซึ่งในผลการศึกษานี้ได้มีการนำมาทดสอบประสิทธิภาพการพยากรณ์กับกลุ่มประชากรทดสอบที่ได้จัดเตรียมไว้ในเริ่มแรกซึ่งเป็นประชากรที่แตกต่างกันทั้งบุคคลและเวลา เทียบกับกลุ่มประชากรที่ใช้

พัฒนาสมการ โดยค่าความคลาดเคลื่อนหรือ MAE ที่ได้คือ 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งเป็นขนาดความคลาดเคลื่อนที่ถือว่าไม่มากนักเมื่อเทียบกับปริมาณยา tacrolimus ที่ใช้ในเวชปฏิบัติจริง ทำให้ในทางปฏิบัติน่าจะนำแบบจำลองนี้มาช่วยในการเป็นแนวทางในการปรับยา tacrolimus ในหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตได้

นอกจากนี้การศึกษายังบ่งชี้ว่าปริมาณยาที่คาดการณ์จากแบบจำลองมีประสิทธิภาพในการพยากรณ์ที่ดีขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยา tacrolimus ขนาดไม่สูงมากจนเกินไป ซึ่งอยู่ในช่วงขนาดยาที่ใช้จริงในปัจจุบัน ซึ่งน่าจะอธิบายได้จากในกลุ่มที่ใช้ปริมาณยา tacrolimus ที่ฉีกเกณฑ์ออกไปจากขนาดยาปกติ อาจมีเหตุแทรกซ้อน หรือมีปัจจัยอื่นๆนอกเหนือการควบคุมที่มาเกี่ยวข้อง เช่น มีการเสียเลือดหลังผ่าตัด มีการได้รับเลือด ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระดับ hemoglobin ระหว่างช่วงก่อนที่จะมีการวัดระดับ tacrolimus ที่ 12 ชั่วโมง หรือมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาในช่วงวันที่ 3-5 หลังการผ่าตัด ทำให้ระดับยา tacrolimus มีความคลาดเคลื่อน จึงถือเป็นข้อสังเกตหากมีการนำไปประยุกต์ใช้จริง อาจต้องมีการแปรผลถึงผลลัพธ์ที่คำนวณได้จากสมการและปรับขนาดยา tacrolimus ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างผ่าตัดหรือมีการได้รับเลือดในช่วงการผ่าตัดหรือพักฟื้น ทำให้ระดับ hemoglobin เปลี่ยนแปลง หรือมีการได้ยาอื่นนอกเหนือจากยากดภูมิปกติ ซึ่งอาจส่งผลกับระดับยา tacrolimus ทำให้ขนาดยาที่คำนวณได้จากสมการไม่ได้เป็นขนาดยาที่เข้าเกณฑ์การรักษาที่กำหนดไว้ อีกหนึ่งข้อสังเกตจากผลการศึกษาคือข้อมูลผู้ป่วยจากการศึกษาที่นำมาสร้างแบบจำลองพยากรณ์ขนาดยานี้ เราไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับยาที่อาจทำให้เกิดอันตรกิริยาต่อ tacrolimus ทั้งก่อนหรือหลังการผ่าตัด ทำให้ไม่นำปัจจัยตัวแปรนี้มารวมในสมการ ดังนั้นเป็นข้อสังเกตหรือข้อควรระวังในการนำผลการคำนวณยาจากแบบจำลองไปใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ โดยอาจทำให้มีความคลาดเคลื่อนของขนาดยาที่สูงขึ้น แพทย์ผู้ใช้งานควรพิจารณาปรับลดหรือเพิ่มขนาดยา tacrolimus จากผลลัพธ์ที่คำนวณได้จากแบบจำลองโดยพิจารณาตามแต่ละตัวยาร่วมว่ามีฤทธิ์ไปเพิ่มหรือลดขนาดยา tacrolimus ตามกลไกของยาแต่ละชนิด

สุดท้ายนี้การมีแนวทางในการปรับขนาดยาโดยใช้แบบจำลองการพยากรณ์ช่วยนำทาง น่าจะเป็นอีกหนึ่งวิธีที่ช่วยอายุรแพทย์โรคไตใช้เป็นแนวทางในการปรับปริมาณของยาหรือหาขนาดของยา tacrolimus ที่ต้องการในเวชปฏิบัติจริงที่น่าจะดีกว่าการคาดคะเนหรือกะประมาณด้วยตนเองซึ่งอาจพบความผิดพลาดได้มากกว่า

5.2 จุดแข็งและข้อจำกัดในการศึกษา

จุดแข็งของการศึกษา คือมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาการแบบจำลองคาดการณ์ขนาดยาที่ดีเพื่อทำนายปริมาณ tacrolimus ที่ใช้ในช่องระหว่างการปลูกถ่ายไต โดยใช้ปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่มีผลต่อปริมาณยาจริง ที่ทำขึ้นจากกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังในประเทศไทยโดยตรง ซึ่งนี่เป็นการศึกษาครั้งแรกที่พัฒนามาจากประชากรปลูกถ่ายไตชาวไทยจำนวนมาก เมื่อเปรียบเทียบกับการพัฒนาแบบจำลองที่มีมาก่อนหน้า การศึกษาทั้งหมดพัฒนาในประชากรต่างชาติเช่นชาวผิวขาวหรือชาวเอเชียประเทศอื่นๆ ซึ่งอาจมีลักษณะพื้นฐานที่ไม่เหมือนประชากรไทย เช่นลักษณะความชุกของ CYP3A5 genotype ที่แตกต่างกันตั้งนั้นสมการหรือแบบจำลองที่ถูกพัฒนาขึ้นจึงอาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทยโดยตรง ร่วมกับประโยชน์จากสมการที่การศึกษานี้แนะนำเสนอคือเราต้องการพารามิเตอร์ง่ายๆเพียง 1 ตัวแปรเท่านั้นในการทำนายหาขนาดยา tacrolimus ที่ต้องการและไม่จำเป็นต้องทำการตรวจทางพันธุกรรม CYP3A5 ซึ่งเป็นข้อจำกัดสำหรับศูนย์ปลูกถ่ายไตส่วนใหญ่ในประเทศไทย อีกทั้งการศึกษานี้เราพยายามหาปริมาณ tacrolimus ช่วงหลังปลูกถ่ายไตระยะแรก(วันที่ 3-5 หลังผ่าตัด) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายอวัยวะ เมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่มักเป็นการศึกษาเพื่อหาปริมาณการโหลดของยา tacrolimus (tacrolimus loading dose) เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งอาจไม่ได้บ่งบอกถึงผลลัพธ์ที่สำคัญทางคลินิกมากนัก นอกจากนี้จุดแข็งที่สำคัญอย่างยิ่งของการศึกษานี้คือมีการตรวจสอบประสิทธิภาพของสมการ (test set validation) ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรที่เป็นประชากรต่างกลุ่มคนและต่างเวลาโดยสิ้นเชิง ทำให้สามารถบอกประสิทธิภาพของสมการในการทำนายได้

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอยู่บางประการข้อแรกคือเป็นการศึกษาย้อนหลังดังนั้นอาจมีข้อมูลที่ขาดหายไปประชากร (missing data) ยกตัวอย่างเช่นการตรวจ CYP3A5 genotype ที่ยังมีไม่มากนัก แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นที่มีในการศึกษาถือว่าค่อนข้างสมบูรณ์เพราะในกลุ่มประชากรที่นำมาพัฒนามีแนวทางการปฏิบัติที่ชัดเจนที่ปฏิบัติในศูนย์การศึกษา ทำให้ข้อมูลที่เราใช้สำหรับการวิเคราะห์จึงเป็นข้อมูลที่เป็นไปในแนวทางเดียวกันและง่ายต่อการวิเคราะห์ทางสถิติ โดยแนวทางในการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต อาจจะสามารถต่อยอดในแง่ของการนำไปศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น และเป็นประชากรที่ต่างจากกลุ่มประชากรที่พัฒนาโดยสิ้นเชิง หรือเพิ่มจำนวนประชากรที่มีข้อมูลของปัจจัย CYP3A5, มีแหล่งข้อมูลที่มีจำนวนประชากรที่มีปัจจัยอื่นๆที่ส่งผลกับขนาดยา เช่นปัจจัยการได้ยาที่เกิดอันตรกิริยาร่วมกับยา tacrolimus หรือนำแบบจำลองไปทดสอบใช้ในศูนย์ปลูกถ่ายไตในประเทศไทยแห่งอื่นๆ เพื่อทดสอบหาประสิทธิภาพของแบบจำลองในการใช้จริง

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย

การพัฒนาสมการทำนายขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในช่องระหว่างการปลูกถ่ายไตจากปัจจัยทางคลินิก สามารถเป็นแนวทางให้อายุรแพทย์โรคไตใช้เพื่อช่วยปรับเปลี่ยนขนาดยาที่เหมาะสมกับการรักษาผู้ป่วยระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในแต่ละราย นำไปสู่ผลลัพธ์การปลูกถ่ายไตที่ดีขึ้นทั้งการลดลงของการเกิดพิษจากยาและการเกิดภาวะปฏิเสธไตปลูกถ่ายได้



บรรณานุกรม

1. Mehrabi A, Wiesel M, Zeier M, Kashfi A, Schemmer P, Kraus T, et al. Results of renal transplantation using kidneys harvested from living donors at the University of Heidelberg. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(suppl_4):iv48-iv54.
2. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol*. 2013;37(6):602-12.
3. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(5):968-73.
4. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Bmj*. 2005;331(7520):810.
5. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab*. 2018;19(6):513-22.
6. Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, Roodnat JI, Borra LC, Weimar W, et al. A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(11):1158-67.
7. Kim IW, Moon YJ, Ji E, Kim KI, Han N, Kim SJ, et al. Clinical and genetic factors affecting tacrolimus trough levels and drug-related outcomes in Korean kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):657-69.
8. Kim IW, Noh H, Ji E, Han N, Hong SH, Ha J, et al. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;111(4):217-23.
9. Wang P, Mao Y, Razo J, Zhou X, Wong ST, Patel S, et al. Using genetic and clinical factors to predict tacrolimus dose in renal transplant recipients. *Pharmacogenomics*. 2010;11(10):1389-402.
10. Zhang X, Lin G, Tan L, Li J. Current progress of tacrolimus dosing in solid organ

transplant recipients: Pharmacogenetic considerations. *Biomed Pharmacother.* 2018;102:107-14.

11. Townamchai N, Chancharoenthana W, Vadcharavivad S, Chariyavilaskul P, Pongpirul K, Leelahavanichkul A, et al. A Simple Novel Technique to Estimate Tacrolimus Dosages During the Early Post Kidney Transplantation Period. *Transplant Proc.* 2015;47(8):2433-8.
12. Chen L, Prasad GVR. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:23-33.
13. Veerakikosol K, Chariyavilaskul P, Townamchai N, Wittayalertpanya S. Association of CYP3A5 and POR polymorphisms with the maintenance tacrolimus dosage requirement in Thai recipients of kidney transplants. *Asian Biomedicine.* 2017;10(5):483-90.
14. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
15. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):374-84.
16. Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, Vanrenterghem Y, Donck J, Heeman U, et al. Low systemic exposure to tacrolimus correlates with acute rejection. *Transplant Proc.* 1999;31(1-2):296-8.
17. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. THAI TRANSPLANT CARE (TTC) KIDNEY แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต. *Thai transplant society guideline.* 2557;1(1):21-2.
18. Panomvana D, Traiyawong T, Towanabut S. Effect of CYP3A5 genotypes on the pharmacokinetics of carbamazepine when used as monotherapy or co-administered with phenytoin, phenobarbital or valproic acid in Thai patients. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(4):502-10.
19. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, Li Z, Ohyama C, Sato K, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2004;78(8):1182-7.
20. Borobia AM, Romero I, Jimenez C, Gil F, Ramirez E, De Gracia R, et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection. *Ther Drug Monit.* 2009;31(4):436-42.

21. O'Seaghdha CM, McQuillan R, Moran AM, Lavin P, Dorman A, O'Kelly P, et al. Higher tacrolimus trough levels on days 2-5 post-renal transplant are associated with reduced rates of acute rejection. *Clin Transplant*. 2009;23(4):462-8.
22. Staatz C, Taylor P, Tett S. Low tacrolimus concentrations and increased risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(9):1905-9.
23. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508.
24. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Schladt DP, Oetting WS, Leduc RE, et al. Validation of tacrolimus equation to predict troughs using genetic and clinical factors. *Pharmacogenomics*. 2012;13(10):1141-7.
25. Andreu F, Colom H, Grinyó JM, Torras J, Cruzado JM, Lloberas N. Development of a population PK model of tacrolimus for adaptive dosage control in stable kidney transplant patients. *Ther Drug Monit*. 2015;37(2):246-55.
26. Andrews LM, Hesselink DA, van Schaik RHN, van Gelder T, de Fijter JW, Lloberas N, et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus in adult renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(3):601-15.
27. Kim JH, Han N, Kim MG, Kim YW, Jang H, Yun HY, et al. Model based development of tacrolimus dosing algorithm considering CYP3A5 genotypes and mycophenolate mofetil drug interaction in stable kidney transplant recipients. *Sci Rep*. 2019;9(1):11740.
28. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(6):948-57.
29. Tang J, Liu R, Zhang YL, Liu MZ, Hu YF, Shao MJ, et al. Application of Machine-Learning Models to Predict Tacrolimus Stable Dose in Renal Transplant Recipients. *Sci Rep*. 2017;7:42192.
30. Thishya K, Vattam KK, Naushad SM, Raju SB, Kutala VK. Artificial neural network model for predicting the bioavailability of tacrolimus in patients with renal transplantation. *PLoS One*. 2018;13(4):e0191921.
31. Wang P, Zhang Q, Tian X, Yang J, Zhang X. Tacrolimus Starting Dose Prediction

Based on Genetic Polymorphisms and Clinical Factors in Chinese Renal Transplant Recipients. Genet Test Mol Biomarkers. 2020;24(10):665-73.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

| | |
|-------------------|--|
| ชื่อ-สกุล | นางสาวอริศรา ฤกษ์ฉวี |
| วัน เดือน ปี เกิด | 23 มิถุนายน 2531 |
| สถานที่เกิด | กรุงเทพมหานคร |
| วุฒิการศึกษา | ปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต(เกียรตินิยม) คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล วุฒิปัตรมัธยมศึกษาความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปัจจุบันปฏิบัติหน้าที่เป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคไต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| ที่อยู่ปัจจุบัน | 20/353 หมู่บ้านแกรนด์คาแนลประชาชื่น ต.บางตลาด อ.ปากเกร็ด จ.นนทบุรี 11120 |