

ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมุสใน  
ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)  
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2559  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

FACTORS INFLUENCING INTRA-PATIENT VARIABILITY IN  
PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS IN THE THAI KIDNEY  
TRANSPLANT RECIPIENTS

Miss Pimpun Lapcharoen



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

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

โดย

นางสาวพิมพ์พรรณ ลากเจริญ

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรารัตน์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สุกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สุรชาติ พิชญ์ไพบูลย์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรารัตน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์)

.....กรรมการ

(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย)

พิมพ์พรรณ ลาภเจริญ : ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (FACTORS INFLUENCING INTRA-PATIENT VARIABILITY IN PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS IN THE THAI KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. ภญ. ดร.สมฤทัย วัชรารัตน์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ศ. นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์, 160 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม dihydropyridine calcium channel blockers, proton pump inhibitors, อายุ, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, ค่าร้อยละของสัมประสิทธิ์ของความผันแปร (percentage of coefficient of variation, CV%) ของซีโมโกลบิน และ CV% อัลบูมิน กับค่าความผันแปรภายในบุคคลของของความเข้มข้นของ tacrolimus ในเลือดต่อขนาดที่ได้รับ (CV%  $C_0/dose$ ) ของยาทาโครลิมุส และสร้างสมการถดถอยพหุเพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยาทาโครลิมุส ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่มารับการรักษาระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2554 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยจากเวชระเบียน ผลการศึกษา: จากผู้ป่วย 128 ราย และค่า  $C_0$  ของยาทาโครลิมุสที่สภาวะคงที่ 1,385 ตัวอย่าง พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ  $42.6 \pm 11.8$  ปี มีจำนวนรายการยาเฉลี่ย  $9 \pm 2$  รายการ ค่ามัธยฐาน (IQR) CV% ของซีโมโกลบิน, CV% ของอัลบูมิน และ CV% ของ  $C_0/dose$  ของยาทาโครลิมุส เท่ากับร้อยละ 8.04 (5.32 - 11.09) 4.91 (3.49 - 6.14) และ 24.26 (20.24 - 30.52) ตามลำดับ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ และค่า CV% ของซีโมโกลบิน มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยาทาโครลิมุส ( $r = 0.252, p = 0.004$  และ  $r = 0.176, p = 0.043$ ) เมื่อนำปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยาทาโครลิมุส มาสร้างเป็นสมการโดยใช้สถิติวิเคราะห์สมการถดถอยพหุแบบขั้นตอน ได้ดังนี้  $CV\% \text{ ของ } C_0/dose = 1.142$  (จำนวนรายการยาที่ได้รับ) + 17.092 ( $R^2 = 0.059, p = 0.010$ ) สรุป: จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ และค่า CV% ของระดับซีโมโกลบิน เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยาทาโครลิมุส และจากการสมการถดถอยพหุพบว่าปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยาทาโครลิมุส คือ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ

ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติ

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก

ปีการศึกษา 2559

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 5776122533 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: FACTORS / TACROLIMUS / INTRA-PATIENT / VARIABILITY / PHARMACOKINETIC

PIMPUN LAPCHAROEN: FACTORS INFLUENCING INTRA-PATIENT VARIABILITY INPHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS IN THE THAI KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS. ADVISOR: ASSOC. PROF. SOMRATAI VADCHARAVIVAD, CO-ADVISOR: PROF. YINGYOS AVIHINGSANON, 160 pp.

Objectives: To determine relationship between factors as follow: co-medications (dihydropyridine calcium channel blockers and proton pump inhibitors), number of medications, age,percentage of coefficient of variation (CV%) of hemoglobin and CV% of albumin and intra-patient variability of dose-normalized concentrations of tacrolimus (CV% of  $C_0/dose$ ) and to develop an equation for estimation CV% of  $C_0/dose$  of tacrolimus during 1 month and 1 year after transplantation. Methods: In this retrospective study, data of kidney transplant patients who visited King Chulalongkorn Memorial Hospital during January 2011 and February 2016 were collected from medical records. Result: From 128 patients, 1,385 steady state trough concentrations were collected. The mean age and number of medication usage in each patient were  $42.6 \pm 11.8$  years and  $9 \pm 2$  items, respectively. The median (IQR) of CV% of hemoglobin, CV% of albumin and CV%  $C_0/dose$  of tacrolimus in all patients were 8.04 (5.32 - 11.09), 4.91 (3.49 - 6.14) and 24.26 (20.24 - 30.52), respectively. The number of medications and CV% of hemoglobin were positively correlated with CV% of  $C_0/dose$  of tacrolimus ( $r = 0.252$ ,  $p = 0.004$ ;  $r = 0.176$ ,  $p = 0.043$ ), respectively. Utilizing multiple regression analysis (stepwise approach) to create equation, the result showed that only the number of medications was able to predict CV% of tacrolimus  $C_0/dose$ . The prediction equation was generated as follow:  $CV\% \text{ of } C_0/dose = 1.142(\text{number of medications}) + 17.092$ , ( $R^2 = 0.059$ ,  $p = 0.010$ ). Conclusion: Number of medication use and CV% of hemoglobin are positively correlated with CV% of  $C_0/dose$  of tacrolimus. From the regression model, the number of medications is the only factor that influencing CV% of  $C_0/dose$  of tacrolimus.

Department: Pharmacy Practice

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2016

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความสำเร็จและความราบรื่นสมบูรณ์ โดยได้รับความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก รองศาสตราจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ผู้ให้คำแนะนำ และความช่วยเหลือด้วยความเมตตาเป็นอย่างดีมาโดยตลอดการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่เมตตาให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่เมตตาให้คำปรึกษาทางด้านสถิติ ระเบียบวิธีวิจัย และการวิเคราะห์ข้อมูลในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้มาโดยตลอด

ขอกราบขอบพระคุณ ดร.ณัฐธิดา อารีเปี่ยม กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำและตรวจแก้ไขวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณ หน่วยไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย และผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ให้คำแนะนำ ช่วยเหลืออำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล และเป็นกำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณ ผู้ป่วยทุกท่านและข้อมูลต่าง ๆ ของผู้ป่วยทุกท่าน ซึ่งใช้ในการศึกษาและทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้แก่ผู้วิจัย

และที่สำคัญที่สุด ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณมารดาและความรักซึ่งไม่มีเงื่อนไขของท่าน รวมถึงครอบครัว เพื่อน ๆ ทุกคน และผู้ที่เกี่ยวข้องทุกท่าน ที่คอยให้คำแนะนำและเป็นกำลังใจอย่างดีแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

ประโยชน์ทั้งหมดที่เกิดขึ้นจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอยกขึ้นเป็นเครื่องบูชาพระรัตนตรัย คุณของบิดามารดา ครูบาอาจารย์ และผู้มีพระคุณทุกท่านด้วยความเคารพอย่างสูง

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฒ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	ด
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1. การปลูกถ่ายไต (Kidney transplantation).....	5
2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	5
3 คำถามการวิจัย.....	5
4 สมมุติฐานการวิจัย.....	6
5 กรอบแนวความคิด.....	7
6 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการศึกษา .....	7
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	9
2. สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในทางคลินิก (Conventional immunosuppressive protocols)....	9
3. ยา tacrolimus.....	10
4. การตรวจติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือด (therapeutic drug monitoring, TDM)....	12
5. ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus.....	12
6. ความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นของยา tacrolimus.....	29
7. ปัจจัยที่มีผลต่อความผันแปรภายในบุคคล (IPV) ของความเข้มข้นของยา tacrolimus .....	30

8. การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus.....	37
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย .....	49
บทที่ 4 ผลการศึกษาวิจัย .....	62
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	63
ส่วนที่ 2 ข้อมูลความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus.....	73
ส่วนที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus.....	75
ส่วนที่ 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ C <sub>0</sub> /dose ของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ที่แตกต่างกัน.....	81
ส่วนที่ 5 การสร้างสมการทำนายค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus.....	85
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา .....	93
บทที่ 6 สรุปผลการศึกษา.....	105
ข้อจำกัดในการศึกษา.....	105
ข้อเสนอแนะจากการศึกษา.....	106
รายการอ้างอิง .....	108
ภาคผนวก.....	127
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย .....	128
ภาคผนวก ข (1) เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (ภาษาไทย).....	134
ภาคผนวก ข (2) เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (ภาษาอังกฤษ).....	135
ภาคผนวก ค ข้อมูลดิบของ CV% C <sub>0</sub> /dose และปัจจัยที่ศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย.....	136
ภาคผนวก ง รายละเอียดของผลการวิเคราะห์ที่ใช้สร้างสมการถดถอยพหุจากปัจจัยที่ศึกษา.....	142



ภาคผนวก จ รายละเอียดของผลการวิเคราะห์ที่ใช้สร้างสมการถดถอยพหุจากปัจจัย จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ $S_{cr}$ .....	145
ภาคผนวก ฉ รายละเอียดของผลการวิเคราะห์ที่ใช้สร้างสมการถดถอยพหุจากปัจจัย ระดับ AST, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ $S_{cr}$ .....	147
ภาคผนวก ช ลักษณะทั่วไปของปัจจัยทางคลินิกช่วง 6 เดือนถึง 1 ปีภายหลังการปลูกถ่ายไต...	152
ภาคผนวก ซ ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม .....	155
ภาคผนวก ญ ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 6 เดือน และ 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต .....	157
ภาคผนวก ณ จำนวนจุดที่เจาะวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย .....	158
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	160

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	Operationalization ของตัวแปรที่ศึกษา.....	6
ตารางที่ 2	ตัวอย่างยาที่เป็น CYP3A4 enzyme inhibitor และ inducer ซึ่งมีผลต่อความเข้มข้น ของยา tacrolimus.....	16
ตารางที่ 3	ตัวอย่างรายการยากดภูมิคุ้มกันที่มีอันตรกริยากับ P-glycoprotein .....	18
ตารางที่ 4	การกระจายของค่า tacrolimus trough concentrations กับการใช้ยาร่วม.....	19
ตารางที่ 5	สูตรคำนวณค่าความผันแปรภายในบุคคล .....	29
ตารางที่ 6	การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของเภสัช จลศาสตร์ของ tacrolimus.....	39
ตารางที่ 7	เกณฑ์ในคัดเลือกระดับยาที่นำมาวิเคราะห์หาค่า CV%.....	50
ตารางที่ 8	ระดับนัยสำคัญทางคลินิกอ้างอิงตาม Drug Interaction Facts พ.ศ.2558.....	51
ตารางที่ 9	รายการยาที่เกิดอันตรกริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกลำดับที่ 1 และ 2 อ้างอิงจาก หนังสือ Drug Interaction Facts พ.ศ. 2558.....	51
ตารางที่ 10	เกณฑ์การแปลผลขนาดของความสัมพันธ์ของสหสัมพันธ์ของเพียร์สัน .....	55
ตารางที่ 11	ข้อมูลการใช้สถิติวิเคราะห์ .....	57
ตารางที่ 12	ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	64
ตารางที่ 13	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเฉลี่ยในช่วง 1 เดือนถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต..	67
ตารางที่ 14	ระดับ albumin ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต.....	69
ตารางที่ 15	ระดับ hemoglobin ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต.....	69
ตารางที่ 16	ระดับ hematocrit ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต.....	70
ตารางที่ 17	ระดับ serum creatinine ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต .....	70
ตารางที่ 18	จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต .....	71

ตารางที่ 19	ระดับยา tacrolimus ในเลือด และขนาดยา tacrolimus ที่ผู้ป่วยได้รับ ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต .....	71
ตารางที่ 20	ข้อมูลค่าระดับยาในเลือดต่อขนาดยาต่อวัน ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต .....	72
ตารางที่ 21	ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus และความเข้มข้นของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต .....	73
ตารางที่ 22	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของปัจจัยที่ต้องการศึกษากับค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต.....	78
ตารางที่ 23	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต.....	79
ตารางที่ 24	ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต.....	80
ตารางที่ 25	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ $C_0/dose$ เฉลี่ยของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต .....	81
ตารางที่ 26	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ $C_0$ เฉลี่ยของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต .....	82
ตารางที่ 27	ค่าเฉลี่ยของ CV% ของ $C_0/dose$ และ $C_0$ ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกลุ่ม DHP-CCB จำแนกตามรายการยา .....	83
ตารางที่ 28	ค่าเฉลี่ยของ CV% ของ $C_0/dose$ และ $C_0$ ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกลุ่ม PPI ตามรายการยา.....	84
ตารางที่ 29	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษากับค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปีภายหลังจากปลูกถ่ายไต .....	87
ตารางที่ 30	ผลการวิเคราะห์ถดถอยแบบขั้นตอนของปัจจัยการใส่ยาในกลุ่ม DHP-CCB หรือ PPI, อายุ, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hemoglobin และ CV% ของ albumin ที่มีอิทธิพลค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	88

ตารางที่ 31 ผลการวิเคราะห์ถดถอยแบบขั้นตอนของปัจจัย จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ $S_{cr}$ ที่มีอิทธิพลค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	90
ตารางที่ 32 ผลการวิเคราะห์ถดถอยแบบขั้นตอนของปัจจัย ระดับ AST, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ $S_{cr}$ ที่มีอิทธิพลค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus .....	91
ตารางที่ 33 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษานี้กับการศึกษาอื่น .....	96
ตารางที่ 34 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus .....	142
ตารางที่ 35 ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียวของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus .....	142
ตารางที่ 36 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	143
ตารางที่ 37 ปัจจัยที่ถูกคัดออกจากแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา .....	143
ตารางที่ 38 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ .....	145
ตารางที่ 39 ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียวของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ .....	145
ตารางที่ 40 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ .....	146
ตารางที่ 41 ปัจจัยที่ถูกคัดออกจากแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ .....	146
ตารางที่ 42 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยระดับ AST, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ $S_{cr}$ กับค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	147
ตารางที่ 43 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ .....	150
ตารางที่ 44 ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียวของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ .....	150
ตารางที่ 45 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ .....	151

ตารางที่ 46	ปัจจัยที่ถูกคัดออกจากแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ .....	151
ตารางที่ 47	ความผันแปรของระดับ serum albumin ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการ ปลูกถ่ายไต .....	152
ตารางที่ 48	ความผันแปรของระดับ hemoglobin ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการ ปลูกถ่ายไต .....	152
ตารางที่ 49	ความผันแปรของระดับ hematocrit ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการ ปลูกถ่ายไต .....	152
ตารางที่ 50	ความผันแปรระดับ $S_{cr}$ ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต .....	152
ตารางที่ 51	จำนวน และร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต .....	153
ตารางที่ 52	ระดับยา tacrolimus ในเลือด และขนาดยา tacrolimus ที่ผู้ป่วยได้รับ ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต .....	153
ตารางที่ 53	ระดับยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาต่อวัน ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลัง การปลูกถ่ายไต .....	153
ตารางที่ 54	ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus .....	154
ตารางที่ 55	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของปัจจัยที่ต้องการศึกษากับค่า CV% ของ ยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต เมื่อเลือก วิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มี $C_0$ ตั้งแต่ 4 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป .....	155
ตารางที่ 56	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต เมื่อเลือกวิเคราะห์ เฉพาะผู้ป่วยที่มี $C_0$ ตั้งแต่ 4 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป .....	155
ตารางที่ 57	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของปัจจัยที่ต้องการศึกษากับค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของ ยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต เมื่อเลือก วิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มี $C_0$ ตั้งแต่ 19 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป .....	156
ตารางที่ 58	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต เมื่อเลือกวิเคราะห์ เฉพาะผู้ป่วยที่มี $C_0$ ตั้งแต่ 19 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป .....	156

ตารางที่ 59 ค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 6 เดือน และ 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต .....	157
ตารางที่ 60 ข้อมูลดิบของผู้ป่วย 8 ราย ที่มีจำนวนครั้งของตัวอย่างเลือดตั้งแต่ 19 ครั้งขึ้นไป .....	159



## สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดของการศึกษา.....	7
รูปที่ 2 การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา.....	63
รูปที่ 3 ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต.....	73
รูปที่ 4 ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต.....	74
รูปที่ 5 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI กับ ค่า CV % ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	76
รูปที่ 6 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับกับ ค่า CV % ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	76
รูปที่ 7 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับ ค่า CV % ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	77
รูปที่ 8 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ hemoglobin กับ ค่า CV % ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	77
รูปที่ 9 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ albumin กับ ค่า CV % ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	78
รูปที่ 10 Histogram ของ CV% ของ $C_0/dose$ ของข้อมูลทั้งหมด.....	85
รูปที่ 11 Scatter plot ของค่าความคลาดเคลื่อนของสมการทำนายค่า CV% ของ $C_0/dose$ ของ ยา tacrolimus ที่ได้.....	144
รูปที่ 12 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง กับระดับ ASTเฉลี่ย ค่า CV % ของ $C_0/dose$ ของ ยา tacrolimus.....	148
รูปที่ 13 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ hematocrit กับ ค่า CV % ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus.....	148
รูปที่ 14 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ $S_{cr}$ กับ ค่า CV % ของ $C_0/dose$ ของ ยา tacrolimus.....	149

รูปที่ 15 ค่าความผันแปรภายในบุคคล (CV%) ของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus  
 ในช่วง 1 เดือน ถึง 6 เดือน และ 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต ..... 157

รูปที่ 16 Histogram ของจำนวนจุดที่เจาะวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย ..... 158





## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์หรือคำย่อ	คำอธิบาย
ALB	= Albumin
ALP	= Alkaline phosphatase
ALT	= Alanine aminotransferase
AST	= Aspartate aminotransferase
ACEI	= Angiotensin converting enzyme inhibitor
AER	= Albumin excretion rate
ARB	= Angiotensin II receptor blocker
BP	= Blood pressure
BUN	= Blood urea nitrogen
C <sub>0</sub> /D	= Dose-corrected trough concentration
Cs A	= Cyclosporine A
CV	= Coefficient of variation
DBP	= Diastolic blood pressure
DHP-CCB	= Dihydropyridine calcium channel blockers
eGFR	= estimated glomerular filtration rate
g	= gram
GOT	= Glutamic-oxaloacetic transaminase
GPT	= Glutamate pyruvate transaminase
HbA1C	= Hemoglobin A1C
Hb	= Hemoglobin
HDL	= High density lipoprotein
IPV	= intra-patient variability
LDL	= Low density lipoprotein
min	= minute

ml	=	milliliter
mg	=	milligram
MMF	=	Mycophenolate mofetil
MPA	=	Mycophenolic acid
PPI	=	Proton pump inhibitors
PRD	=	Prednisolone
SBP	=	Systolic blood pressure
SD	=	standard deviation
Scr	=	Serum creatinine
TAC	=	Tacrolimus



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีข้อบ่งใช้ในการป้องกัน และรักษาเมื่อเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต ซึ่งมีประสิทธิภาพที่ดี<sup>[10]</sup> จากข้อมูลสถิติของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2557 พบว่าในวันที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตออกจากโรงพยาบาลร้อยละ 82.5 ของผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยา tacrolimus<sup>[11]</sup>

ยา tacrolimus มีดัชนีในการรักษาแคบ (narrow therapeutic window) หากใช้ในขนาดสูงเกินไปอาจก่อให้เกิดพิษจากยามี nephrotoxicity, neuro-toxicity, cardiac toxicity, hemato toxicity, post-transplant diabetes mellitus<sup>[12, 13]</sup> การเกิด BK virus nephropathy มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ตลอดจนการติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น cytomegalovirus และเกิดมะเร็ง เป็นต้น<sup>[14]</sup> ในทางกลับกันหากใช้ในขนาดที่ต่ำเกินไปอาจก่อให้เกิด immune-mediated allograft injury ซึ่งนำไปสู่ acute allograft rejection และ transplant glomerulopathy<sup>[15]</sup> ซึ่งนำไปสู่ความล้มเหลวของการปลูกถ่ายอวัยวะในที่สุด<sup>[16]</sup> เพื่อป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น จึงมีการติดตามระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring, TDM) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกัน tacrolimus อย่างสม่ำเสมอ

ยา tacrolimus มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งภายใน (intra-patient variability, IPV) และระหว่างบุคคล (inter-patient variability) สูง<sup>[17]</sup> ปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus มีหลายปัจจัย ได้แก่ อันตรกิริยาของยา (drug interaction, DI)<sup>[18, 19]</sup> เพศ<sup>[20, 21]</sup> ระดับ hematocrit<sup>[1, 20, 22-26]</sup> ระดับ hemoglobin<sup>[22, 27]</sup> ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ<sup>[28]</sup> ระดับ serum creatinine ( $S_{Cr}$ )<sup>[25]</sup> น้ำหนักตัว<sup>[24]</sup> อายุ<sup>[20]</sup> ระดับ albumin<sup>[28]</sup> เชื้อชาติหรือพันธุกรรม และการทำงานของตับ<sup>[29]</sup> เป็นต้น

มีรายงานการศึกษาในช่วงที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์ระหว่าง IPV ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เช่น การอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย (allograft survival) ความล้มเหลวของการปลูกถ่ายอวัยวะ (all-cause allograft failure) การรอดชีวิตของผู้ป่วย (patient survival (all-cause mortality) rejection-free survival)<sup>[5, 6]</sup> ภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute rejection (AR))<sup>[1, 7]</sup> ภาวะปฏิเสธไตเรื้อรัง (late rejection)<sup>[3, 9, 30]</sup> ความผิดปกติของโกลเมอรูลัสในไตที่ปลูกถ่าย (transplant glomerulopathy)<sup>[9, 30]</sup> การสูญเสียไต (graft loss)<sup>[3, 9, 30, 31]</sup> การลดลงของอัตราการกรองที่ไต (glomerular filtration rates (eGFR))<sup>[6]</sup> การสร้าง donor specific antibody (DSA)<sup>[8, 32]</sup> และการเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของระดับ  $S_{Cr}$ <sup>[9, 31]</sup> เป็นต้น

การศึกษาเหล่านี้รายงานค่าความแปรปรวนของระดับยาที่จุดต่ำที่สุดในเลือด (trough concentration,  $C_0$ ) ยา tacrolimus ด้วยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และค่าร้อยละของสัมประสิทธิ์ของความผันแปร (coefficient of variation, CV%) ของ  $C_0$ ,  $C_0/\text{dose}$  และ clearance (Cl) ของยา tacrolimus ในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ซึ่งพบว่าค่าความแปรปรวนที่เพิ่มขึ้นผลลัพธ์ทางคลินิกจะแย่ลง

การศึกษาที่ติดตามระดับยาในเลือดช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต มี 1 การศึกษา คือ การศึกษาของ Hsiau M และคณะ<sup>[7]</sup> รายงานว่า ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่พบ AR มีค่ามัธยฐานของ CV% ของ  $C_0$  ของ tacrolimus สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยไม่พบ AR คือร้อยละ 53.4 และ 30 ตามลำดับ ( $p = 0.005$ )

การศึกษาที่ติดตามระดับยาในเลือดช่วง 3 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต มี 1 การศึกษา คือ การศึกษาของ O'Regan JA และคณะ<sup>[5]</sup> ซึ่งแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม quartile (Q) ตามค่ามัธยฐาน (IQR) ของ CV% ของ  $C_0$  ของ tacrolimus กลุ่ม Q1 (99 ราย) เท่ากับ 12.5 (4.76–15.71), Q2 (96 ราย) เท่ากับ 18.17 (15.74–21.29), Q3 (100 ราย) เท่ากับ 24.63 (21.42–28.88), และ Q4 (99 ราย) เท่ากับ 36.91 (28.91–81.9) พบว่า สัดส่วนของ allograft loss เพิ่มขึ้นร้อยละ 46 เมื่อ CV% ของ  $C_0$  สูงขึ้นเพิ่มขึ้น 1 Q (HR, 1.46; 95% CI 1.16-1.83;  $p = 0.001$ )

การศึกษาที่ติดตามระดับยาในเลือดช่วง 4 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต มี 1 การศึกษา คือ การศึกษาของ Rodrigo E. และคณะ<sup>[8]</sup> พบว่า ค่า CV% ของ  $C_0$  ของ tacrolimus มากกว่าร้อยละ 30 มีความสัมพันธ์กับการเกิด death-censored graft loss (HR, 2.613; 95% CI: 1.361-5.016,  $p = 0.004$ ) รวมถึงพบว่าการเกิด AR, การปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำ และค่า CV% ของ tacrolimus มากกว่าร้อยละ 30 มีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ข้อใดข้อหนึ่ง (late AR, transplant glomerulopathy หรือ graft loss) เมื่อวิเคราะห์ด้วย Cox regression analysis (HR, 2.925; 95% CI: 1.473-5.807;  $p = 0.002$ ) โดยผู้วิจัยสรุปว่า ค่า CV% ของ  $C_0$  ของ tacrolimus ที่มากกว่าร้อยละ 30 ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด dnDSA และ death-censored graft loss

การศึกษาที่ติดตามระดับยาในเลือดหลังจาก 6 เดือน นับจากวันที่ปลูกถ่ายไต มี 8 การศึกษา รายงานค่า CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus 2 การศึกษา<sup>[1, 32]</sup> CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus 3 การศึกษา<sup>[6, 9, 33]</sup> ความผันแปรของ Cl ของยา tacrolimus 1 การศึกษา<sup>[31]</sup> และการศึกษาที่ติดตามภายหลัง 6 เดือน และ 1 ปี ภายหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต รายงานค่า SD ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus 2 การศึกษา<sup>[3, 30]</sup> ดังนี้

การศึกษาของ Ro H และคณะ<sup>[1]</sup> พบว่า เมื่อค่า CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus สูงขึ้นเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AR (HR, 2.655; 95% CI 1.394056;  $p = 0.003-5.$ ) และการศึกษาของ Helen P. Pizzo และคณะ<sup>[32]</sup> รายงานว่า ผู้ป่วยเด็กที่พบ rejection (มีจำนวน 25

จาก 37 ราย คิดเป็นร้อยละ 68) มีค่า cut-off ของ CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus เท่ากับร้อยละ 31 ( $p = 0.09$ )

การศึกษาของ Whalen HR และคณะ<sup>[6]</sup> แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีความผันแปรของ tacrolimus สูง และต่ำ ตามค่ามัธยฐานของ CV% ของ  $C_0/dose$  ของ tacrolimus พบว่าผู้ป่วยที่มี CV% ของ  $C_0/dose$  ของ tacrolimus สูง (มากกว่าร้อยละ 14) มีผลลัพธ์ทางคลินิก (worse allograft survival) ภายหลังจากปลูกถ่ายไต แย่กว่ากลุ่มที่มีความผันแปรต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 14) (HR, 4.347; 95% CI. 1.252-15.10;  $p = 0.0207$ ) เมื่อวิเคราะห์แบบปกปิด allografts suffering จาก BPAR ในปีแรกภายหลังจากปลูกถ่ายไต, กลุ่มที่มีความผันแปรสูงมี eGFR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 1, 2, 3 และ 4 ปี ( $p < 0.0001$ ) ภายหลังจากปลูกถ่ายไต และมีความเสี่ยงของการเกิด graft failure เพิ่มขึ้น (OR, 4.08; 95% CI 1.04-16.03;  $p = 0.044$ ) การศึกษาของ Shuker N และคณะ<sup>[9]</sup> แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีความผันแปรของ tacrolimus สูง และต่ำ ตามค่ามัธยฐานของ CV% ของ  $C_0/dose$  ของ tacrolimus พบว่า ผู้ป่วยที่มี CV% ของ  $C_0/dose$  ของ tacrolimus สูง (มากกว่าร้อยละ 16.2) พบว่ามีความชุก (cumulative incidence) ของ (หลังจากปรับอิทธิพลจากปัจจัยอื่น ๆ แล้ว) ของ composite end-point ข้อใดข้อหนึ่ง (graft loss, late BPR, transplant glomerulopathy และการเพิ่มขึ้นของ  $S_{cr}$  เป็น 2 เท่า) (HR, 1.42; 95% CI 1.06–1.90;  $p = 0.019$ ) การศึกษาของ Vanhove T และคณะ<sup>[33]</sup> พบว่า ผู้ป่วยที่มี CV% ของ  $C_0/dose$  ของ tacrolimus สูง มีความเสี่ยงต่อการพบการเกิดรอยโรคไตทั้ง fibrosis (ที่มีรุนแรงปานกลาง ถึง รุนแรงมาก) และ tubular atrophy ที่สูงขึ้น (OR, 2.47; 95% CI 1.09–5.60;  $p = 0.031$  และ OR, 2.40; 95% CI 1.03–5.60;  $p = 0.043$ ) ตามลำดับ

การศึกษาของ Borra LC และคณะ<sup>[31]</sup> พบความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ  $C_1$  ของยา tacrolimus กับความล้มเหลวในการรักษา (composite end point ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ graft loss, biopsy-proven chronic allograft nephropathy และ  $S_{cr}$  เพิ่มขึ้น 2 เท่า) จากติดตามผลทางคลินิกที่เดือนที่ 12 ภายหลังจากปลูกถ่ายไต และครั้งสุดท้ายที่มีการติดตามผล ในกลุ่มที่มีค่า CV% ของ  $C_1$  ของยา tacrolimus สูง (เฉลี่ยร้อยละ 24.2) เกิดความล้มเหลว ร้อยละ 70.6 (24 จาก 34 ราย) ในขณะที่กลุ่มที่มีค่า CV% ของ  $C_1$  ของยา tacrolimus ต่ำ (เฉลี่ยร้อยละ 9.6) เกิดความล้มเหลว ร้อยละ 29.4 (10 จาก 34 ราย) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.011$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวกับ  $C_1$  ของ MPA กล่าวคือ กลุ่มที่มี  $C_1$  ของ MPA สูง และต่ำ เกิดความล้มเหลว ร้อยละ 52.1 และ 46.9 ตามลำดับ ( $p = 0.78$ )

การศึกษาของ Pollock-Barziv SM และคณะ<sup>[3]</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ดับ ปอด และหัวใจ พบว่า ค่า SD ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ที่เพิ่มสูงขึ้น เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิด late rejection (OR, 1.6; 95% CI 1.1–2.1;  $p = 0.02$ ) การศึกษาของ Sapir-Pichhadze R

และคณะ<sup>[30]</sup> พบว่า เมื่อค่า SD ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น 1 หน่วย ร้อยละ 27 ของผู้ป่วย จะมีความเสี่ยงของการเกิดผลลัพธ์ข้อใดข้อหนึ่ง (late AR, transplant glomerulopathy หรือ graft loss) เพิ่มขึ้น (HR, 1.27; 95% CI 1.03–1.56) และยังพบอีกด้วยว่าเมื่อ SD ของ tacrolimus เท่ากับ 1.5, 2, 2.5 และ 3 ค่า HR ของการเกิดผลลัพธ์ข้อใดข้อหนึ่ง (late AR, transplant glomerulopathy หรือ graft loss) จะเท่ากับ 1.33, 1.50, 1.84 และ 2.56 ตามลำดับ โดยผู้วิจัย แนะนำว่าค่า SD ของยา tacrolimus น่าจะเป็นเครื่องในการบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงได้

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อค่า IPV ของยา tacrolimus มี DI<sup>[19, 34]</sup> จำนวนรายการยา<sup>[3]</sup> ความร่วมมือในการใช้ยา<sup>[32, 35, 36]</sup> สภาพที่อดอาหาร/การรับประทานพร้อมกับอาหาร<sup>[37]</sup> อาหารที่รับประทานร่วมด้วย เช่น ส้มโอ จิง เกรปฟรุต เป็นต้น<sup>[38, 39]</sup> ภาวะท้องเสีย<sup>[40, 41]</sup> รูปแบบการออกฤทธิ์ของยา<sup>[42]</sup> และวิธีการวิเคราะห์ระดับยาในเลือด (type of analytical assay)<sup>[43, 44]</sup> เป็นต้น

ยา tacrolimus ถูก metabolized โดย CYP3A4, CYP3A5 และเป็น substrate ของ P-glycoprotein (P-gp) ส่งผลให้การใช้ยาที่มีผลกระตุ้น ยับยั้ง หรือ share substrate ในการกระบวนการ metabolism ของ CYP3A และ P-gp จะส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ต่อยา tacrolimus โดยยาเกิด DI และมีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ที่ใช้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ได้แก่ ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม calcium channel blockers (CCB) เช่น amlodipine, manidipine, nifedipine, verapamil, diltiazem เป็นต้น<sup>[45]</sup>, ยาลดความเป็นกรดในทางเดินอาหารในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) เช่น omeprazole, esomeprazole, lansoprazole เป็นต้น, ยาต้านเชื้อรา เช่น clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, voriconazole เป็นต้น และยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolide เช่น erythromycin, clarithromycin ยกเว้น azithromycin เป็นต้น<sup>[46]</sup>

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ และค่า IPV ของยา tacrolimus แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ 1) ปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่ การใช้ยาร่วมที่เกิด DI ภาวะโลหิตจาง (ระดับ hemoglobin และ hematocrit) ระดับ albumin ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ภาวะที่อดอาหาร อาหารที่รับประทานร่วมด้วย ภาวะท้องเสีย รูปแบบการออกฤทธิ์ของยา และวิธีการวิเคราะห์ระดับยาในเลือด 2) ปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนไม่ได้ ได้แก่ เพศ ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ  $S_{cr}$  น้ำหนักตัว อายุ เชื้อชาติ/พันธุกรรม และการทำงานของตับ

การศึกษาถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อค่า IPV ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทยยังมีจำกัด การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กลุ่ม PPI อายุ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ค่า CV% ของ hemoglobin และค่า CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus และสร้างสมการถดถอยพหุ

เพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต เพื่อประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

## 1. การปลูกถ่ายไต (Kidney transplantation)

การปลูกถ่ายไต คือ การผ่าตัดนำไตของญาติที่ยังมีชีวิตหรือ ผู้บริจาคอวัยวะที่เพิ่งเสียชีวิตหรือสมองตายแต่ไตยังทำงานได้อยู่ มาใส่ให้กับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เพื่อทำหน้าที่ทดแทนไตเดิมซึ่งการทำงานสูญเสียไป โดยการปลูกถ่ายไตถือเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิต (quality-adjusted-life years) สูงขึ้นถึง 5 เท่า มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น ๆ <sup>[47-49]</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นอีกทั้งยังมีระยะเวลาที่มีชีวิตอยู่รอดยาวนาน ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันการล้มเหลวจากการปลูกถ่ายไต ซึ่งสูตรยาดังกล่าวประกอบด้วยยาหลายรายการรวมถึงก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่หลากหลาย ซึ่งส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างมาก

## 2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กลุ่ม PPI จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ อายุ ค่า CV% ของ hemoglobin และค่า CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทย

2. สร้างสมการถดถอยพหุระหว่างปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กลุ่ม PPI จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ อายุ ค่า CV% ของ hemoglobin และค่า CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทย

## 3 คำถามการวิจัย

การใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กลุ่ม PPI จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ อายุ ค่า CV% ของ hemoglobin และค่า CV% ของ albumin มีความสัมพันธ์ และพยากรณ์ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตหรือไม่ อย่างไร

#### 4 สมมุติฐานการวิจัย

การใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กลุ่ม PPI จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ อายุ ค่า CV% ของ hemoglobin และค่า CV% ของ albumin สามารถนำมาสร้างเป็นสมการเพื่อใช้ทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ได้ดังสมการ

##### 1. สมการในรูปคะแนนดิบ

CV% ของ  $C_0/dose$  ( $y$ ) =  $b_0$  +  $b_1$ (การใช้ยาร่วม) +  $b_2$ (จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ) +  $b_3$ (อายุ) +  $b_4$ (ค่า CV% ของ hemoglobin) +  $b_5$ (ค่า CV% ของ albumin)

##### 2. สมการในรูปคะแนนมาตรฐาน

$Z_{CV\% \text{ ของ } C/dose} = \beta_1$ (การใช้ยาร่วม) +  $\beta_2$ (จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ) +  $\beta_3$ (อายุ) +  $\beta_4$ (ค่า CV% ของ hemoglobin) +  $\beta_5$ (ค่า CV% ของ albumin)

โดยที่  $y$  คือ ค่าประมาณในรูปคะแนนดิบ

$Z$  คือ ค่าประมาณในรูปคะแนนมาตรฐาน

$b$  คือ ค่าสัมประสิทธิ์ถดถอยในรูปคะแนนดิบ

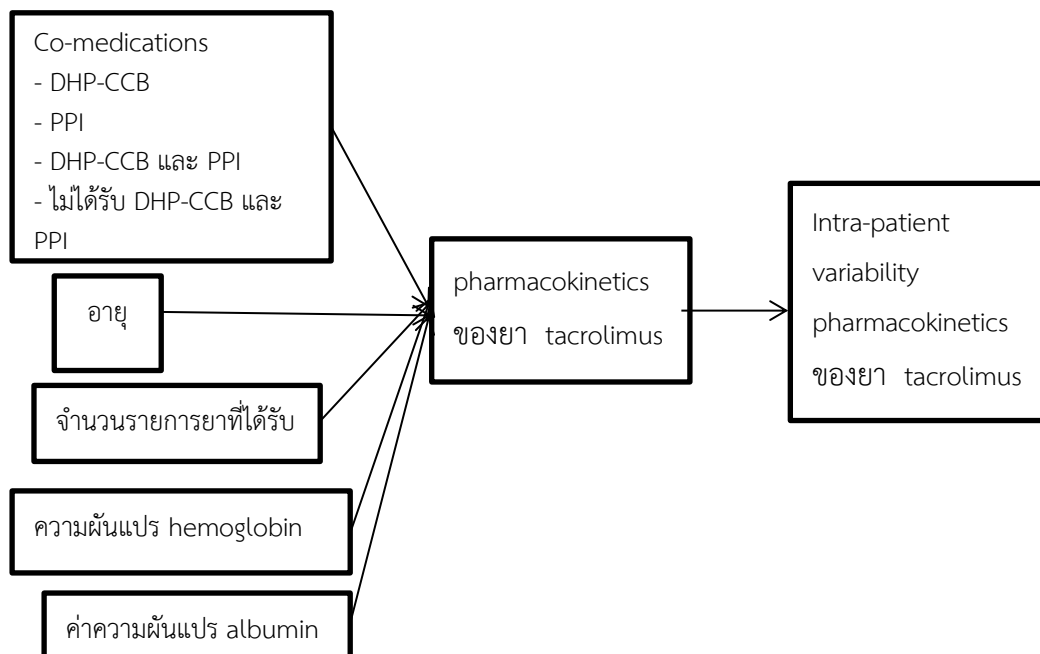
$\beta$  คือ ค่าสัมประสิทธิ์ถดถอยในรูปคะแนนมาตรฐาน

#### ตารางที่ 1 Operationalization ของตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรที่ศึกษา	คำนิยามตัวแปร	คุณลักษณะของตัวแปร
อายุ (ปี)	อายุของผู้ป่วยในวันที่ปลูกถ่ายไต	Ratio scale
Co-medications	ยาในกลุ่ม DHP-CCB และ/หรือ PPI ที่ผู้ป่วยได้รับ	Nominal scale; 1 DHP-CCB 2 PPI 3 DHP-CCB ร่วมกับ PPI 4 ไม่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม
จำนวนรายการยา (รายการ)	จำนวนเฉลี่ยของรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ในช่วงที่ได้รับการตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต	Ratio scale
CV% ของ hemoglobin	ค่าความผันแปรของ hemoglobin เฉลี่ย ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต	Ratio scale
CV% ของ albumin	ค่าความผันแปรของ albumin เฉลี่ยในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต	Ratio scale
CV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus	ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดต่อขนาดของยา tacrolimus	Ratio scale



## 5 กรอบแนวความคิด



หมายเหตุ ผู้วิจัยระบุเฉพาะตัวแปรที่ศึกษา

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดของการศึกษา

## 6 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการศึกษา

**การได้รับยาร่วมในกลุ่ม dihydropyridine calcium channel blockers (DHP-CCB)** หมายถึง ยาในกลุ่ม DHP-CCB ที่ผู้ป่วยได้รับในการศึกษานี้ ซึ่งได้แก่ amlodipine, manidipine, felodipine และ lercanidipine อย่างน้อย 1 ครั้ง ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต

**การได้รับยาร่วมในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPI)** หมายถึง ยาในกลุ่ม PPI ที่ผู้ป่วยได้รับในการศึกษานี้ ซึ่งได้แก่ omeprazole, lansoprazole และ esomeprazole อย่างน้อย 1 ครั้ง ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต

**จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ** หมายถึง จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ย ในช่วงที่ได้รับการตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต

**ปัจจัยที่ศึกษา** หมายถึง หมายถึง ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ซึ่งที่ศึกษาในการวิจัยนี้ใช้ 5 ปัจจัย ได้แก่ การใช้ยาที่ศึกษาร่วม จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ อายุ CV% ของ hemoglobin และค่า CV% ของ albumin

**อายุ (ปี)** หมายถึง อายุของผู้ป่วยตามที่ระบุในเวชระเบียน ในวันที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

**Hemoglobin (กรัม/ดล.)** หมายถึง ระดับของ hemoglobin ในวันที่ได้รับการตรวจวัดระดับยา

tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต โดยใช้ค่าที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาล

**Albumin (กรัม/ดล.)** หมายถึง ระดับของ albumin ในวันที่ได้รับการตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต โดยใช้ค่าที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาล

**ค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus (intra-patient variability in pharmacokinetics)** (ร้อยละของ coefficient of variation, CV%) หมายถึง ค่าความผันแปรภายในบุคคลของทางเภสัชจลนศาสตร์ของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดต่อขนาดของยา tacrolimus (CV% ของ  $C_0$ /dose) คำนวณได้จากสูตร

$$CV\% = (SD (C_0/dose)/\text{mean} (C_0/dose)) \times 100$$

โดยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) คำนวณได้จากสูตร

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

**$C_0$  (นก./มล.)** หมายถึง ความเข้มข้นที่จุดต่ำที่สุดของยา tacrolimus ที่เวลาก่อนรับประทานยามื้อเช้าที่ steady state โดยวัดระดับยาใน whole blood ซึ่งวัดระดับยาด้วยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)

**$C_0$  ที่สภาวะคงที่ (steady state) ทางเภสัชจลนศาสตร์** หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดคงที่ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา ทั้งนี้ ค่าครึ่งชีวิตของ tacrolimus เท่ากับ 12 ชั่วโมงโดยประมาณ <sup>[10]</sup>

**Dose (มก./วัน)** หมายถึง ขนาดยา tacrolimus ต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับ

## บทที่ 2

### การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทยนี้มีเอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 8 ประเด็น ดังนี้

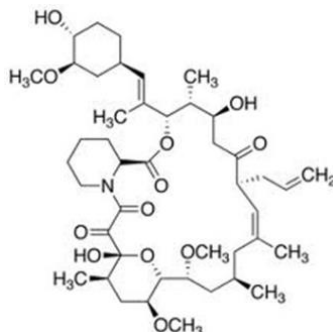
1. การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)
2. สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในทางคลินิก (Conventional immunosuppressive protocols)
3. ยา tacrolimus : กลไกการออกฤทธิ์ของ/เภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus
4. การตรวจติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือด (therapeutic drug monitoring, TDM)
5. ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ยา tacrolimus
6. ความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นของยา tacrolimus
7. ปัจจัยที่มีผลต่อความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus
8. การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

#### 2. สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในทางคลินิก (Conventional immunosuppressive protocols)

- 1.Cyclosporine/MMF/steroids
- 2.Tacrolimus/MMF/steroids
- 3.Cyclosporine/Sirolimus/steroids
- 4.Tacrolimus/Sirolimus/steroids

จากการศึกษาพบว่าช่วยให้ ภาวะที่ปลูกถ่ายมีอายุรอดใน 1 ปี ร้อยละ 90-95 และเกิดอุบัติการณ์ของ AR ร้อยละ 10-20<sup>[50]</sup>

### 3. ยา tacrolimus



สูตรโครงสร้างทางเคมีของยา tacrolimus

#### 3.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Tacrolimus <sup>[51]</sup>

ยา tacrolimus จับกับ FK-506 binding protein (FKBP) ส่งผลให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์ calcineurin ซึ่งมีหน้าที่กระตุ้น nuclear factor activated T cell (NF-ATc) ใน cytoplasm ทำให้เกิดการยับยั้งการขนส่ง NF-ATc เข้าสู่นิวเคลียส และส่งผลยับยั้งการกระตุ้นการถอดรหัสยีนของ interleukin-2 (IL-2) และส่งผลยับยั้งขบวนการ T-lymphocyte activation และ proliferation ในที่สุด

#### 3.2 เกสัชจลนศาสตร์ของยา Tacrolimus

##### 3.2.1 การดูดซึมยา

Tacrolimus มี absolute bioavailability (F) ร้อยละ 25 (ร้อยละ 4-93) ซึ่งในยาที่มีค่า F ต่ำจะส่งผลให้เกิดความแตกต่าง/ความแปรปรวนของการดูดซึมยาก่อนข้างมาก รวมถึงมีปัจจัยต่าง ๆ ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ได้มาก <sup>[28]</sup> เมื่อรับประทานยา tacrolimus ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว มีเวลาที่มีระดับยาสูงสุด (time to peak concentration) 0.5-2.0 ชั่วโมง <sup>[10]</sup>

อาหารมีผลลดอัตราและปริมาณการดูดซึมยา เมื่อรับประทานยา tacrolimus พร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที เวลาที่มีระดับยาสูงสุดจะยาวนานขึ้น 5-7 เท่า ความเข้มข้นสูงสุด (peak concentration) ลดลง ร้อยละ 39-77 และ AUC ลดลง ร้อยละ 27-37 <sup>[10]</sup>

##### 3.2.2 การกระจายยา

ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution,  $V_d$ ) ของยา tacrolimus ใน whole blood เท่ากับ 1 (ระหว่าง 0.85-1.94) ลิตร/กก. ความเข้มข้นของยา tacrolimus ใน whole blood มีระดับยาที่สูงกว่าในพลาสมา 35 เท่า (ระหว่าง 12-67 เท่า) <sup>[52]</sup> เนื่องจากยามีความสามารถ

ในการจับกับเม็ดเลือดแดงสูง โดยยาจะจับกับโปรตีนใน erythrocyte<sup>[53]</sup> Tacrolimus จับกับโปรตีนใน plasma ได้สูงร้อยละ 99 ซึ่งมักจับกับโปรตีน เช่น alfa1-acid glycoprotein, albumin, globulin และ lipoprotein เป็นต้น<sup>[10]</sup> รวมถึงยายังกระจายไปสู่เนื้อเยื่อได้ดี เช่น ปอด ม้าม ไต หัวใจ ตับอ่อน สมอง กล้ามเนื้อ ตับ และสามารถผ่านรก รวมถึงน้ำนมแม่ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะโดยเฉพาะผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก และไต อาจมีระดับ erythrocyte และโปรตีนในพลาสมาเปลี่ยนแปลงสูง ซึ่งส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้<sup>[10]</sup>

### 3.2.3 การเมตาบอลิซึม

Tacrolimus ถูกเมตาบอลิซึมที่ตับมากกว่าร้อยละ 99 โดยส่วนหนึ่งอาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่อยู่ในเซลล์ร่างกาย มีหน้าที่เปลี่ยนแปลงสภาพ ซึ่งมีหลาย isoenzyme พบได้ที่ตับ ไต ผิวหนัง ทางเดินอาหาร ปอด สมอง เป็นต้น โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า กลุ่ม CYP3A มีมากที่สุด พบที่ลำไส้เล็กร้อยละ 82 และตับร้อยละ 35<sup>[54]</sup>

Cytochrome P450 system ประกอบด้วย CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 และ CYP3A43 เป็นต้น โดยเอนไซม์หลักในกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา tacrolimus คือ CYP 3A4 และ CYP3A5 เป็นหลัก<sup>[10, 53]</sup> โดยหลังจากถูก metabolism โดย CYP3A4 isoenzyme พบ metabolite ของยา tacrolimus ในพลาสมา น้ำดีและปัสสาวะ พบถึง 15 ชนิด ส่วนในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ และผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบเมแทบอไลต์ 5 ชนิด ได้แก่ demethyl-, demethylhydroxy-, didemethyl-, didemethylhydroxy-, และ hydroxy-tacrolimus ที่พบมาก คือ demethyl- และ demethylhydroxy-tacrolimus ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 3 และร้อยละ 10 ของ พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the curve, AUC) โดยพบว่า 13-O-demethyl-tacrolimus มีฤทธิ์ดมฤมิตุมกันเพียง 1 ใน 10 เมื่อเทียบกับ tacrolimus<sup>[10]</sup>

### 3.2.4 การกำจัดยา

Systemic clearance (Cl) ของยา tacrolimus ใน whole blood เท่ากับ 0.04-0.083 ลิตร/กก./ชั่วโมง<sup>[52]</sup> และยา tacrolimus มีครึ่งชีวิตของยาใน whole blood (elimination half-life,  $t_{1/2}$ ) เท่ากับ 12 ชั่วโมง (ระหว่าง 4-41 ชั่วโมง)<sup>[53]</sup> ค่าครึ่งชีวิตของยาจะยาวนานขึ้น เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของตับผิดปกติ เมตาบอลิซึมของยา tacrolimus มากกว่าร้อยละ 95 ถูกขับออกทางน้ำดี และขับออกทางปัสสาวะเฉลี่ยร้อยละ 2.4<sup>[10]</sup>

#### 4. การตรวจติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือด (therapeutic drug monitoring, TDM)

ในปัจจุบันนิยมตรวจติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือด (whole blood) ประกอบด้วย เซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดที่ลอยกระจายตัวอยู่ในพลาสมา<sup>[55]</sup> ในทางปฏิบัติ นิยมวัด  $C_0$  แทน AUC เนื่องจากทำได้สะดวก ในช่วงเดือนแรก ๆ หลังการปลูกถ่ายไต ค่า  $C_0$  จะมีความสัมพันธ์อย่างมากกับ AUC ( $r > 0.8$ ) และความสัมพันธ์จะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป<sup>[56]</sup> ซึ่งมีการศึกษาพบว่า ความผันแปรภายในบุคคลของ  $C_0$  มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงอย่างมากกับ  $AUC_{0-12}$  ( $r = 0.926$ ) กับระดับยาสูงสุด ( $C_{max}$ )  $r = 0.867$  และด้านความผันแปรระหว่างบุคคล  $C_0$  ก็พบว่ามี ความสัมพันธ์กับ  $AUC_{0-12}$  ( $r = 0.984$ ) และมีความสัมพันธ์กับ  $C_{max}$  อย่างมาก ( $r = 0.943$ ) ตามลำดับ<sup>[57]</sup> โดยในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต พบว่า  $C_0$  มีความสัมพันธ์กับ AUC ที่  $r^2 = 0.76$  และหลังจากนั้น  $r^2 = 0.67$ <sup>[58]</sup>

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) พ.ศ. 2552 ได้ให้คำแนะนำ ในการติดตามระดับยาในกลุ่ม CNI ไว้ดังนี้ ติดตามวัดระดับยาในเลือดวันเว้นวันโดยให้เริ่มหลังจาก ผ่าตัดจนกระทั่งถึงระดับยาเป้าหมาย, เมื่อมีการเปลี่ยนยาหรือสภาวะของผู้ป่วยมีผลต่อระดับยาใน เลือด และเมื่อการทำงานของไตลดลงซึ่งบ่งชี้ถึงการเกิด nephrotoxicity หรือ rejection<sup>[56]</sup>

#### 5. ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus

จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus เช่น drug interaction, เพศ, hematocrit, hemoglobin, ระยะเวลาหลังการปลูกถ่าย อวัยวะ, serum creatinine, น้ำหนักตัว, อายุ, albumin, เชื้อชาติ/พันธุกรรม และการทำงานของตับ เป็นต้น

##### 5.1 Drug interaction (DI)

DI ของยา tacrolimus เกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 (CYP) และ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่ง CYP เป็นกลุ่มของ enzyme ซึ่งพบที่ตับ ไต ปอด สมอง และลำไส้ เป็นต้น โดย subtype ของ CYP ที่พบในตับและลำไส้ นั้น พบว่า ร้อยละ 30 – 40 เป็น subtype 3A4 ซึ่งพบว่าการ แสดงออกของยีนที่สร้าง enzyme CYP3A4 นี้มีความแตกต่างระหว่างบุคคลค่อนข้างมาก การ แสดงออกที่ตับพบความแตกต่างกันระหว่างบุคคล 10 - 100 เท่า ขณะที่การแสดงออกในลำไส้พบ ความแตกต่างระหว่างบุคคล 30 เท่า ความแตกต่างของการแสดงออกของ enzyme จึงมีส่วนสำคัญ ที่ทำให้ปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายในแต่ละบุคคลแตกต่างกัน<sup>[10]</sup> และถือว่าเป็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อ เภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus โดยสาเหตุประการหนึ่งซึ่งส่งผลให้ยามีค่าชีวประสิทธิผลต่ำและ

มีความแปรปรวน อธิบายได้จากการที่ยา tacrolimus ถูก metabolized โดย CYP3A4, CYP3A5 และเป็น substrate ของ P-gp ส่งผลให้ยาส่วนหนึ่งที่เกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus ทั้งที่เกิดผ่านทางกระตุ้นหรือยับยั้ง (enzyme inducer หรือ inhibitor) การ metabolism ของ CYP3A และ P-gp ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ ต่อยา tacrolimus ได้ทั้งสิ้น โดยส่วนใหญ่การยับยั้งการทำงานของ enzyme เกิดขึ้นได้ทันที และมักจะเพิ่มฤทธิ์การยับยั้งตามขนาดของยา ซึ่งกระบวนการยับยั้ง enzyme แบ่งประเภทได้ ดังนี้ <sup>[59]</sup>

**1. ยับยั้ง enzyme แบบแข่งขัน (reversible competitive inhibition)** เป็นการยับยั้งที่ตัวยับยั้งมักจับกับ enzyme ในรูปอิสระ ที่ตำแหน่งเดียวกับ substrate binding site ทำให้ substrate จับกับ enzyme ไม่ได้ ส่งผลให้การทำงานของ enzyme ลดลง โดยทางทฤษฎีเชื่อว่า หากเพิ่มความเข้มข้นของ substrate ก็จะสามารถลดผลการยับยั้งลงได้

**2. ยับยั้ง enzyme แบบไม่แข่งขัน/แบบผสม (reversible non-competitive/mixed inhibition)** เป็นการยับยั้งแบบชั่วคราว โดยที่ตัวยับยั้งจับกับ enzyme ในรูปอิสระ ที่คนละตำแหน่งกับ substrate binding site โดยตัวยับยั้งสามารถจับกับ enzyme อิสระ หรือ enzyme ที่อยู่ในรูปที่จับกับ substrate ก็ได้ ซึ่งส่งผลให้ไม่เกิด product หรือ สาร metabolite ตามที่ต้องการ

**3. ยับยั้ง enzyme แบบไม่สามารถแข่งขันโดยตรง (reversible uncompetitive inhibition)** เป็นการยับยั้งที่ตัวยับยั้งจับกับสารเชิงซ้อนของ enzyme ที่จับกับกับ substrate แล้วเท่านั้น โดยตัวยับยั้งชนิดนี้ ไม่สามารถจับกับ enzyme ในรูปอิสระได้ โดยเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ substrate จะไม่มีผลลดการยับยั้งการทำงานของ enzyme

**4. ยับยั้ง enzyme แบบผันกลับไม่ได้ (irreversible inhibition)** เป็นการยับยั้งที่ตัวยับยั้งจับกับ enzyme ด้วยพันธะที่แข็งแรง เช่น พันธะ covalent เป็นต้น โดยการยับยั้งที่เป็นสาเหตุของการเกิด DI ได้แก่ mechanism-based inhibition โดยตัวยับยั้งมักมีความจำเพาะต่อ enzyme ค่อนข้างสูง และมักยับยั้ง enzyme ได้ถาวร หรืออาจส่งผลให้ enzyme เสื่อมสภาพไป สำหรับการยับยั้ง CYP enzyme แบบ mechanism-based อาจเกิดจากการที่ CYP enzyme เข้าจับกับตัวยับยั้ง แล้วเปลี่ยนรูปไปเป็นสารมัธยันตร์ (intermediate) ที่ว่องไว ซึ่งสามารถจับกับ heme ใน molecule ของ enzyme หรือจับที่ amino acid ตำแหน่งที่สำคัญต่อการทำงานของ enzyme ซึ่งนอกจาก mechanism-based inhibition จะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของตัวยับยั้งแล้ว ยังขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ใช้ในการบ่มตัวยับยั้ง enzyme (time-dependent inhibition) อีกด้วย

สำหรับ DI ถือว่าเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus เนื่องจากยา tacrolimus ถูก metabolized โดย CYP3A4, CYP3A5 และเป็น substrate ของ P-gp โดยยาที่มีคุณสมบัติเป็น enzyme inhibitor จะเพิ่มความเข้มข้นของยา tacrolimus เช่น ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม calcium channel blockers (CCB) (เช่น diltiazem, amlodipine,

manidipine<sup>[45]</sup> เป็นต้น), ยาต้านเชื้อรา เช่น voriconazole เป็นต้น และยาฆ่าเชื้อในกลุ่ม macrolide (ยกเว้น azithromycin)<sup>[60]</sup> ซึ่งกระบวนการยับยั้ง enzyme ส่วนใหญ่เกิดขึ้นได้ทันที และเพิ่มฤทธิ์การยับยั้งตามขนาดของยาที่ใช้ตามคุณสมบัติของตัวยา รวมถึงยาที่มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer ได้แก่ rifampin เป็นต้น ก็จะทำให้ผลในทางกลับกัน นอกจากนี้การใช้อย่างที่ถูก metabolized โดย CYP3A เช่น omeprazole, amlodipine<sup>[61]</sup>, nifedipine<sup>[62]</sup>, felodipine<sup>[63]</sup> และ pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole และ prednisolone<sup>[18]</sup> เป็นต้น ซึ่งถือเป็นการใช้ CYP3A4 system ร่วมกับยา tacrolimus รวมถึงยาที่ผลกระทบท่อ P-gp เช่น omeprazole มีผลยับยั้ง P-gp การเกิดอันตรกริยาดังกล่าว จะส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้เช่นกัน<sup>[64]</sup>

Amlodipine และ manidipine เป็นยาในกลุ่ม DHP-CCB ที่ถูกนำมาใช้ควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยทั้ง amlodipine และ tacrolimus ต่างเป็น substrates ของ CYP 3A4, CYP3A5 และ P-gp; coded โดย ABCB1 gene เช่นเดียวกับยา tacrolimus<sup>[24, 65, 66]</sup> จึงมีผลกระทบท่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้ มีตัวอย่างรายงานกรณีศึกษาในเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมี polymorphisms ของ CYP3A4 (\*1B) เป็นแบบ homozygous wild type, CYP3A5 แบบ homozygous mutated (\*3/\*3), และ ABCB1 homozygous mutated (T/T) ที่ ABCB1 C1236T และ heterozygous mutated ที่ทั้ง ABCB1 G2677T/A (G/T) และ C3435T (C/T) พบว่า เมื่อได้รับ amlodipine ร่วมกับ tacrolimus modified release (Advagraft<sup>®</sup>) C<sub>0</sub> เพิ่มขึ้นจาก 3.7 เป็น 12.2 นก./มล. และ AUC<sub>0-24</sub> เพิ่มขึ้นจาก 211 เป็น 638 ชั่วโมง /นก./มล. ตามลำดับ และมีการศึกษาที่ พบว่า ยา manidipine มีผล inhibit P-gp และ CYP3A4 (in vitro)<sup>[45]</sup> และเป็น substrate ของ CYP3A4<sup>[67]</sup> ด้วย

ในปี พ.ศ. 2554 Passey C และคณะ<sup>[68]</sup> ศึกษาปัจจัยทาง genetic และคลินิก ที่มีผลต่อ tacrolimus clearance (CL/F) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ในช่วง 6 เดือนแรก ในประเทศอเมริกา และแคนาดา จำนวน 681 ราย พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ CYP3A5\*1 genotype, จำนวนวันภายหลังการปลูกถ่ายไต, อายุ, ปลูกถ่ายไตที่ steroid sparing center และการใช้ยาในกลุ่ม CCB ตามแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้

$$CL/F = 38.4 \times ((0.86, \text{ในวันที่ } 6-10) \text{ หรือ } (0.71, \text{ในวันที่ } 11-180)) \times ((1.69, \text{ใน CYP3A5*1/*3 genotype) หรือ } (2.00, \text{ใน CYP3A5*1/*1 genotype})) \times (0.70, \text{ถ้าปลูกถ่ายไตที่ steroid sparing center}) \times ((\text{อายุ(ปี)}/50) - 0.4) \times (0.94, \text{ถ้ามีการใช้ CCB})$$



Omeprazole, esomeprazole และ lansoprazole เป็นยาในกลุ่ม PPI ถูก metabolize โดย CYP2C19 และ CYP3A4 เป็นหลัก รวมถึงเป็น substrate ซึ่งมีผลยับยั้งการทำงานของ P-gp<sup>[69]</sup> ซึ่งใช้ CYP3A4, P-gp transporter pathways ร่วมกับยา tacrolimus จึงเกิด DI กับยา tacrolimus ได้ โดยที่ผ่านมามีรายงานกรณีศึกษา และ clinical study<sup>[64, 70-72]</sup> ถึงผลของ DI ระหว่างยา omeprazole และ tacrolimus พบว่า มีความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ omeprazole และความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ CYP2C19 และ CYP3A5 ที่ทำงานน้อย<sup>[73]</sup>

ในปี พ.ศ. 2551 Hosohata K และคณะ<sup>[70]</sup> รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับชาวญี่ปุ่น กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยอายุ 51 ปี รับประทาน tacrolimus ร่วมกับ omeprazole ในรูปแบบยาเม็ด 40 มก./วัน ในวันที่ 5 และ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายไต จากนั้น วันที่ 6 ถึง 19 รับประทาน lansoprazole (ในรูปแบบยารับประทาน 30 มก./วัน) พบว่า  $C_0/dose$  ของ tacrolimus เพิ่มขึ้น ภายหลังรับประทานในกลุ่ม PPI โดยผู้ป่วยรายนี้มี gene *CYP 2C19* เป็นแบบ *CYP2C19\*2/\*3* (poor metabolizer) และกรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยอายุ 41 ปี รับประทาน tacrolimus ร่วมกับ omeprazole (ในรูปแบบยาเม็ด 40 มก./วัน) ในช่วง 7 วันแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับ จากนั้น รับประทาน rabeprazole (รูปแบบยารับประทาน 10 มก./วัน) พบว่า  $C_0/dose$  ของ tacrolimus ลดต่ำลงเมื่อเปลี่ยนจาก omeprazole เป็น rabeprazole โดยผู้ป่วยรายนี้มี gene *CYP 2C19* เป็นแบบ *CYP2C19\*2/\*2* (poor metabolizer)

ในปี พ.ศ. 2550 Takahashi K และคณะ<sup>[64]</sup> รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวญี่ปุ่นอายุ 32 ปี ซึ่งใช้ยา ranitidine รูปแบบยารับประทาน 150 มก./วัน จากนั้น เปลี่ยนเป็น omeprazole (ในรูปแบบยาเม็ด 40 มก./วัน) และเปลี่ยนเป็น rabeprazole (รูปแบบยารับประทาน 10 มก./วัน) พบว่า  $C_0$  เพิ่มขึ้นจาก 12.5 นก./มล. เป็น 30.0 นก./มล. และลดลงไปที่ประมาณ 10 นก./มล. ตามลำดับ ซึ่งผู้วิจัยในการศึกษานี้ก็ปรายผลไว้วางาน่าจะเกิดจากการ mutation ของยีน *CYP2C19* ซึ่งมีผลลด enzymatic activity ของ *CYP2C19* ลง และส่งผลให้ระดับยาสูงขึ้น ซึ่งส่งผลกระทบต่อให้เกิด *CYP3A4* overload ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดการ mutation ของยีน *CYP2C19* ได้ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การ mutation ของยีน *CYP2C19* ในชาวเอเชีย สูงกว่าชาว Caucasians<sup>[74]</sup> จึงมีโอกาที่จะเกิด DI ระหว่าง tacrolimus และยาในกลุ่ม PPIs ในชาวเอเชียได้สูง

### Cytochrome P450

เป็นกลุ่มของ enzyme ขนาดใหญ่ที่มีเหล็กเป็นองค์ประกอบในโมเลกุล (heme-containing protein) ทำหน้าที่ metabolize ยาส่วนมากให้อยู่ในรูปที่พร้อมจะขับออกจากร่างกาย ซึ่งตั้งชื่อว่า cytochrome P450 เพื่อแสดงให้เห็นทราบว่า enzyme อยู่ใน cell มีสีชมพู และดูดกลืนแสงที่มีความยาว

คลื่นสูงสุดที่ 450 นาโนเมตร เมื่อ enzyme จับกับ carbon monoxide ซึ่ง cytochrome P450 ในร่างกายมนุษย์ไม่ใช่ enzyme เดียว แต่เป็นกลุ่มของ enzyme เดียวรวมกัน (isoenzymes หรือ isoforms) โดย enzyme เดียวที่มีความเหมือนกันของ amino acid sequences มากกว่าร้อยละ 40 จะถูกรวมไว้ใน family เดียวกัน และ enzyme เดียวใน family เดียวกัน ที่มีความเหมือนกันของ amino acid sequences มากกว่าร้อยละ 55 จะถูกรวมไว้ใน subfamily เดียวกัน <sup>[75, 76]</sup>

CYP3A เป็น enzyme ใน family 3 subfamily A มีหน้าที่ใน systemic metabolism ทั้งใน endogenous และ exogenous compounds และมีบทบาทสำคัญในการ metabolize ยาหลายชนิด <sup>[77]</sup> ความผันแปรระหว่างบุคคลต่อระดับความเข้มข้นหรือหน้าที่การทำงานของเอนไซม์ CYP3A มีผลต่อ AUC ของยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์เหล่านี้ ซึ่งหลาย ๆ isoforms ของ CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 และ CYP3A43) พบในมนุษย์ <sup>[78]</sup> isoenzyme หลักที่พบการแสดงออกในมนุษย์คือ CYP3A4 ซึ่งพบในตับและระบบทางเดินอาหาร CYP3A5 เป็น isoenzyme ที่มีความผันแปรระหว่างบุคคล ในแง่ของปริมาณพบการแสดงออกหลักในตับและระบบทางเดินอาหาร แต่ก็ยังสามารถพบได้ในอวัยวะอื่น ๆ เช่น ต่อมลูกหมากและไต <sup>[78]</sup> CYP3A7 เป็น isoenzyme ที่พบได้มากในทารกแรกเกิด และจะค่อย ๆ ลดลง หลังคลอดและพบได้เล็กน้อยในผู้ใหญ่เมื่อเทียบกับ CYP3A4 และ CYP3A5 <sup>[77]</sup> ขณะที่ CYP3A43 พบได้ในผู้ใหญ่ที่โต ดับ ต่อมลูกหมากและตับอ่อน <sup>[79]</sup>

#### CYP3A4

CYP3A4 เป็น enzyme ใน cytochrome P450 family ที่ 3 subfamily A และเป็น enzyme ตัวที่ 4 มีที่สำคัญทำหน้าที่ในการ metabolize ยาหลายชนิด เช่น tacrolimus, amlodipine, felodipine, lansoprazole, nifedipine, omeprazole, prednisolone, diltiazem, verapamil, everolimus, sirolimus เป็นต้น <sup>[45, 60, 80-82]</sup>

**ตารางที่ 2 ตัวอย่างยาที่เป็น CYP3A4 enzyme inhibitor และ inducer ซึ่งมีผลต่อความเข้มข้นของยา tacrolimus**

กลุ่มยา CYP3A4 enzyme inhibitor	รายการยา
Antifungal agents	clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
Calcium channel blockers	nifedipine, amlodipine, manidipine verapamil, diltiazem
Macrolide antibiotics	erythromycin, clarithromycin, telithromycin

ตารางที่ 2 ตัวอย่างยาที่เป็น CYP3A4 enzyme inhibitor และ inducer ซึ่งมีผลต่อความเข้มข้นของยา tacrolimus (ต่อ)

กลุ่มยา CYP3A4 enzyme inhibitor	รายการยา
Prokinetic drugs	metoclopramide
Protease inhibitors	amprenavir, atazanavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, indinavir, saquinavir
Proton pump inhibitor	esomeprazole, omeprazole, lansoprazole
กลุ่มยา CYP3A4 enzyme inducer	รายการยา
Anticonvulsants	carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, fosphenytoin
Rifamycins	rifampicin, rifabutin

### CYP3A5

CYP3A5 เป็น enzyme ใน cytochrome P450 family ที่ 3 subfamily A และเป็น enzyme ตัวที่ 5 มีทำหน้าที่ metabolize ยาหรือสารในกลุ่มใกล้เคียงกับ enzyme CYP3A4 มีขนาดโมเลกุลใหญ่ถึงใหญ่มาก มีคุณสมบัติ lipophilic และมีโครงสร้างที่หลากหลาย เช่นเดียวกับ CYP 3A4 แต่ประสิทธิภาพอาจต่างกัน จากการศึกษที่ผ่านมา พบความหลากหลายทางพันธุกรรมของ CYP3A5 ซึ่งมีประชากรเพียงร้อยละ 10-20 ที่มีการแสดงออกของ enzyme CYP3A5 ที่ดับ โดย enzyme ที่พบมีค่าประมาณร้อยละ 50 ของปริมาณ enzyme CYP3A ทั้งหมดที่พบในตับ

### P-glycoprotein (P-gp)

P-gp เป็น membrane-bound transporter protein ที่พบในลำไส้เล็กส่วนต้น ไต และสมอง เป็นต้น P-gp ทำหน้าที่ขนส่งยาหรือสารพิษออกจากเซลล์ซึ่งจะมีทิศทางที่จำเพาะเพื่อป้องกันร่างกายจากสิ่งที่มีโอกาสก่อให้เกิดอันตราย การที่ยา tacrolimus เป็น substrate ของ P-gp นั้นทำให้เกิดการขนส่งยาจากเซลล์เยื่อบุลำไส้ (enterocytes) กลับเข้าสู่ทางเดินอาหาร (GI lumen) ทำให้ปริมาณยาที่จะดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดลดลง การศึกษาถึงผลของ P-gp ต่อ bioavailability ของยา tacrolimus พบว่า bioavailability จะลดลงในผู้ป่วยที่มีการทำงาน P-gp มากกว่าปกติซึ่งเกี่ยวข้องกันยีนที่ถอดรหัส protein โดยยีนที่เกี่ยวข้องกับยา tacrolimus ที่ศึกษากันมากคือ *ABCB1* ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าในผู้ป่วยที่มี allele แบบ T/T อาจมีการทำงานของ efflux pump ที่มากขึ้นกว่า C/T และ C/C ส่งผลให้ pump ยาออกจาก cell มากกว่า โดยมี meta-analysis โดย Yi Li

และคณะ ในปี 2012<sup>[83]</sup> รายงานว่า มีความสัมพันธ์ระหว่าง C3435T ของยีน *MDR1* กับ pharmacokinetics ของยา tacrolimus

ในปี พ.ศ. 2543 Masuda S และคณะ<sup>[84]</sup> รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายลำไส้เล็ก วัดระดับยา tacrolimus ด้วยวิธี semiautomated microparticle enzyme immunoassay (IMX, Dainabot Co, Ltd, Tokyo, Japan) รายงานว่าสัดส่วนของความเข้มข้นของยาในเลือดต่อขนาดยาที่รับประทาน จะสัมพันธ์แบบผกผันกับการแสดงออกของ mRNA ของ *MDR1* gene ของ P-gp ที่ลำไส้ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีการแสดง ออกของ P-gp มากต้องใช้ขนาดยาที่สูงขึ้น เพื่อที่จะให้ความเข้มข้นในเลือดเท่ากับบุคคลที่มีการแสดงออกของ P-gp ปกติ แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวกับ CYP3A4 ซึ่งแม้ว่าจะไม่สามารถรายงานตัวเลขที่แน่ชัดถึงผลของ P-gp และ/หรือ CYP3A4 ได้ แต่ทั้ง CYP3A4 และ P-gp มีบทบาทสำคัญต่อปริมาณยาทั้งหมดในร่างกาย

### ตารางที่ 3 ตัวอย่างรายการยาตกุมิคุ้มกันที่มีอันตรกริยากับ P-glycoprotein

กลุ่มยา	Substrate	Inhibitor	Inducer
Immunosuppressive agents	Cyclosporin A	Cyclosporine A	Cyclosporine
	Methylprednisolone	Tacrolimus	Prednisolone
	Prednisolone	Sirolimus	Sirolimus
	Tacrolimus		Tacrolimus

อ้างอิงจาก Tatro DS และคณะ, Pal D และคณะ<sup>[60] [85]</sup>

ในปี พ.ศ. 2557 Vavic N และคณะ<sup>[19]</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในปี พ.ศ. 2549-2551 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 3 เดือน จำนวน 208 คน (ชาย 138 ราย และหญิง 70 ราย) จากตัวอย่างระดับยาในเลือดที่ติดตามจากข้อมูลผู้ป่วยนอก (outpatient examination recorded) 5,011 ตัวอย่างเลือด โดยผู้ป่วยได้รับยา triple-drug therapy ประกอบด้วย corticosteroids (methylprednisolone, prednisone), mycophenolate mofetil และ tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>) วัดระดับยาในเลือดโดยวิธี microparticle enzyme immunoassay based on the Abbott IMx (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการใช้ยาร่วมกันกับระดับยา tacrolimus โดยกำหนด therapeutic range 5 ถึง 15 นก./มล. พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเฉพาะ triple-drug therapy มีเพียง 244 ตัวอย่างเลือด (ร้อยละ 72.5) ที่อยู่ใน therapeutic range โดยในผู้ป่วยที่ได้รับ diuretics หรือ CCB จำนวนมีตัวอย่างเลือดที่อยู่นอก therapeutic range สูงกว่า triple-drug therapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 44.0 ต่อ 26.6;  $p = 0.0011$ ) และกลุ่มใช้ PPIs ร่วมกับ CCB พบว่า ตัวอย่างเลือด

ที่อยู่นอก therapeutic range สูงขึ้น (ร้อยละ 18.7 ต่อ 0.8;  $p = 0.0001$ ) ในทางกลับกัน เมื่อใช้ PPI ร่วมกับ diuretics ตัวอย่างเลือดที่อยู่นอก therapeutic range สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ PPI ร่วมตัวอย่างเดียว (ร้อยละ 31.2 ต่อ 5.2;  $p < 0.0004$ ) ดังนี้

**ตารางที่ 4 การกระจายของค่า tacrolimus trough concentrations กับการใช้ยาพร้อม**

C <sub>0</sub> (นก./มล.)	จำนวนตัวอย่างระดับยาในเลือด (ร้อยละ)				
	Steroids+ MMF+TAC	$\beta$ -blocker	CCB	Diuretics	PPI
< 5	65 (26.6)	220 (27.3)	123 (32.1)	32 (31.4)	4 (5.2)
5 – 15	177 (72.5)	572 (70.9)	258 (67.4)	70 (68.6)	68 (88.3)
> 15	2 (0.8)	15 (1.9)	2 (0.5)	-	5 (6.5)
รวม	244	807	383	102	77
C <sub>0</sub>	จำนวนตัวอย่างระดับยาในเลือด (ร้อยละ)				
	$\beta$ -blocker+ CCB	$\beta$ -blocker+ Diuretics	$\beta$ -blocker+ PPI	CCB+ Diuretics	CCB+ PPI
< 5	372 (31.0)	66 (30.0)	43 (13.7)	70 (44.0)	14 (8.2)
5 – 15	803 (67.0)	153 (69.5)	249 (79.3)	87 (54.7)	125 (73.1)
> 15	24 (2.0)	1 (0.4)	22 (7.0)	2 (1.3)	32 (18.7)
รวม	1,199	220	314	159	171
C <sub>0</sub>	จำนวนตัวอย่างระดับยาในเลือด (ร้อยละ)				
	Diuretics+ PPI	$\beta$ -blocker + CCB+ Diuretics	$\beta$ -blocker + CCB+ PPI	CCB+Diuretics + PPI	CCB+ Diuretics PPI+ $\beta$ -blocker
< 5	15 (31.2)	144 (37.2)	77 (13.6)	15 (20.3)	52 (26.0)
5 – 15	30 (62.5)	242 (62.5)	444 (78.6)	59 (79.7)	142 (71.0)
> 15	3 (6.2)	1 (0.3)	44 (7.8)	-	6 (3.0)
รวม	48	387	565	74	200
C <sub>0</sub>	จำนวนตัวอย่างระดับยาในเลือด (ร้อยละ)				
< 5	1,321 (26.4)				
5 – 15	3,529 (70.4)				
> 15	161 (3.2)				
รวม	5,011 (100)				

(ตารางนี้ดัดแปลงมาจากการศึกษาของ Vavic N และคณะ<sup>[19]</sup>)

## 5.2 อายุ

อายุส่งผลต่อการดูดซึมยา การเปลี่ยนแปลงของ ความเป็นกรด/ด่างของทางเดินอาหาร, gastric emptying, การเคลื่อนที่ของลำไส้เล็ก และการไหลเวียนของระบบเลือด มักมีผลต่ออัตราการดูดซึมยามากกว่าปริมาณการดูดซึมยา รวมถึงอายุที่สูงขึ้นมักมีการทำงานของไตที่ลดลง อัตราการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงที่ตับลดลง ปริมาณ CYP ในตับลดลงแต่ความสามารถในการ conjugation ยังคงค่อนข้างคงที่<sup>[86]</sup> มีการลดลงของ lean body mass/albumin/ปริมาณน้ำในร่างกายอาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ แต่อย่างไรก็ตามผลของอายุต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ยังไม่ชัดเจนเท่าที่ควร

ในปี พ.ศ. 2557 Størset E และคณะ<sup>[20]</sup> ทำการศึกษา population pharmacokinetics พบว่า อายุเป็นหนึ่งในปัจจัยที่มีผลต่อ individual dose requirement ตามแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ดังนี้

$$F \text{ (bioavailability)} = (2.04 + (1 - 2.04) / (1 + (\text{TXT} / 2.5) - 9.4)) \times (1 + 0.28 / (1 + (\text{TXT} / 31) - 2.5)) \times (F_{\text{min\_age}} + (1 - F_{\text{min\_age}}) / (1 + (\text{อายุ} / 47) - 14)) \times F_{\text{CYP}}$$

เมื่อ TXT คือ time after transplantation (วัน) การแทนค่าเพศหญิง ให้  $F_{\text{min\_age}} = 0.43$  และในเพศชาย ให้  $F_{\text{min\_age}} = 0.66$ , ใน CYP3A5 expressers ให้  $F_{\text{CYP}} = 0.51$  และใน CYP3A5 non-expressers  $F_{\text{CYP}} = 1$

## 5.3 เพศ

เพศที่ต่างกันมีผลต่อการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน เพศส่งผลต่อการดูดซึมของยาได้ โดยทั่วไปผู้หญิงมีการเคลื่อนที่ของระบบทางเดินอาหารช้ากว่าผู้ชาย อาจเป็นผลจากระดับฮอร์โมนเพศในรอบเดือน ผู้ชายมีมวลกล้ามเนื้อมากกว่าผู้หญิง และผู้หญิงมีไขมันสะสมในร่างกายมากกว่าผู้ชาย องค์ประกอบของร่างกายที่ต่างกัน อาจมีผลต่อปริมาตรการกระจายของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี และละลายไขมันได้ดี<sup>[87]</sup> เพศมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้ โดยมีรายงานผลการศึกษาขนาดเล็กในผู้ป่วย 19 คน เป็นหญิง 8 คน ชาย 11 คน พบว่าเมื่อมีการใช้ยา tacrolimus ทางหลอดเลือดดำร่วมกับยา ketoconazole ค่า CL/F ของยา tacrolimus ในผู้หญิงลดลงมากกว่าในผู้ชายอย่างมีนัยสำคัญ<sup>[82]</sup> แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็นการศึกษาเดี่ยวและมีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนยังไม่มาก จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเพศมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

ในปี พ.ศ. 2557 Størset E และคณะ<sup>[20]</sup> ทำการศึกษา population pharmacokinetics ของยา tacrolimus ในประเทศนอร์เวย์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 69 ราย (หญิง 19 และชาย

50 ราย) จำนวนผู้ป่วยที่วัดระดับยา tacrolimus ด้วยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) ร้อยละ 80, microparticle enzyme immunoassay (MEIA) ร้อยละ 9 และ liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) ร้อยละ 11 ซึ่งการวัด immunological methods มีข้อจำกัดคือเกิด cross-reactivity ของ tacrolimus กับสารที่เป็น metabolite ได้ ส่งผลให้ค่าที่วัดออกมาสูงกว่า mass spectrometry จึงสร้างสมการ converted LC-MS/MS measurements เป็น CMIA-equivalent ไว้ในการศึกษา ดังนี้  $CMIA = (LC-MS/MS - 0.19)/0.80$  ( $R^2 = 0.94$ ) และได้สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ซึ่ง พบว่า เพศเป็นหนึ่งในปัจจัยที่มีผลต่อ individual dose requirement ตามแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ดังนี้

$$F \text{ (bioavailability)} = (2.04 + (1 - 2.04) / (1 + (TXT/2.5) - 9.4)) \times (1 + 0.28 / (1 + (TXT/31) - 2.5)) \times (F_{min_{age}} + (1 - F_{min_{age}}) / (1 + (\text{อายุ}/47) - 14)) \times F_{CYP}$$

เมื่อ TXT คือ time after transplantation (วัน) การแทนค่าเพศหญิง ให้  $F_{min_{age}} = 0.43$  และในเพศชาย ให้  $F_{min_{age}} = 0.66$ , ใน CYP3A5 expressers ให้  $F_{CYP} = 0.51$  และใน CYP3A5 non-expressers  $F_{CYP} = 1$

ในปี พ.ศ. 2554 Velickovic-Radovanovic R และคณะ<sup>[21]</sup> ได้ศึกษาในประเทศ Serbia ความผันแปรระหว่างบุคคลของยา tacrolimus ระหว่างเพศชาย และเพศหญิง ศึกษาในผู้ป่วย 20 ราย (ชาย 10 ราย และหญิง 10 ราย) พบว่าค่า  $AUC_{0-12}$  เฉลี่ยของเพศชายสูงกว่าเพศหญิง ( $94.4 \pm 19.3$  และ  $58.2 \pm 23.3$  นาโนกรัม.ชั่วโมง/มล.,  $p < 0.05$ ) และสร้างสมการความสัมพันธ์ของ  $AUC$  กับความเข้มข้นของยา โดยในเพศหญิงได้สมการที่ดีที่สุด คือ

$$AUC = 22.879 + 3.453 \times C_2, \quad (R = 0.911, r^2 = 0.83)$$

ในขณะที่ในเพศชายสมการที่ดีที่สุด คือ

$$AUC = 0.791 + 1.982 \times C_4 + 0.708 \times C_1 + 2,550 \times C_2 + 3.670 \times C_{12} + 2.979 \times C_8 \\ (R = 0.999, r^2 = 0.998)$$

#### 5.4 Hematocrit

Tacrolimus จับร่วมกับ erythrocyte ได้ดี ระดับของ erythrocyte ที่เปลี่ยนแปลงไป อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus<sup>[82]</sup> โดยมีการสร้างสมการ potential concentration-dependent binding ของยา tacrolimus กับ erythrocytes ไว้ ดังนี้<sup>[20]</sup>

$$C_{\text{total}} = C_{\text{std}} \times (C_{\text{std,max}}) / (C_{\text{std}} + C_{\text{std,50}}) \times \text{Hct} / 45\%$$

(คำย่อ  $C_{\text{tot}}$  = tacrolimus total concentrations,  $C_{\text{std}}$  = standardized concentration proportional to  $C_{\text{unbound}}$ )

ในปี พ.ศ. 2557 Størset E และคณะ<sup>[20]</sup> ศึกษา population pharmacokinetics ของยา tacrolimus ในประเทศนอร์เวย์ พบว่า hematocrit มีอิทธิพลต่อ whole blood concentrations ของยา tacrolimus ในขณะที่ fat-free mass, CYP3A5 genotype, เพศ, อายุ และเวลาหลังการปลูกถ่ายอวัยวะไม่มีอิทธิพลต่อ tacrolimus individual dose requirement ตามแบบจำลองที่แสดงไว้ข้างต้น

ในปี พ.ศ. 2557 Chen D และคณะ (75) ศึกษาในประเทศจีน ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 96 ราย วัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ก่อนให้ยาจาก whole blood โดยใช้ tacrolimus ELISA kit (Diasorin, Stillwater, MN) with microparticle enzyme immunoassay (ELx800NB analyzer, BioTek, Winooski, VT) พบว่า hematocrit มีความสัมพันธ์กับ log-transformed tacrolimus C/dose ratios ( $p < 0.05$ ) และค่า coefficients เท่ากับ -1.524 กล่าวคือ เมื่อ hematocrit มีค่าสูงขึ้น ค่า log-transformed tacrolimus C/Dose ratios จะลดลง

ในปี พ.ศ. 2555 Han และคณะ<sup>[88]</sup> ศึกษา population pharmacokinetics ของยา tacrolimus ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศเกาหลี ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 80 ราย ใช้สูตรยา triple immunosuppressive regimen ได้แก่ tacrolimus ด้วยขนาดยาเริ่มต้น 0.075–0.01 มก./กก. ทุก 12 hr, mycophenolate mofetil ในขนาดคงที่ (1–1.5 กรัม/วัน) และ steroids เริ่มต้นด้วย methylprednisolone 500 มก. พบว่า CYP3A5 genotype, ระดับของ hematocrit, และจำนวนวันหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ เป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อ CL/F และน้ำหนักตัว มีผลต่อ V/F ในขณะที่ covariate ตัวอื่น ๆ ได้แก่ ABCB1 genotype, corticosteroid dosage และ เพศ เป็นต้น ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในการศึกษาครั้งนี้

ในปี พ.ศ. 2552 Benkali และคณะ<sup>[23]</sup> ทำการศึกษา population pharmacokinetics ในประเทศฝรั่งเศส ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 32 ราย อายุ 54 ปี (20 - 71 ปี) น้ำหนัก 65 (49 - 97) กก. hemoglobin 10 (7 - 13) กรัม/ดล. และระดับของ hematocrit ร้อยละ 28.6 (ร้อยละ 21 - 39) วัดระดับยา tacrolimus จาก whole blood ที่ เวลา 0 (ก่อนให้ยา), 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 และ 9 ชั่วโมง หลังได้รับยา ที่สัปดาห์ที่ 1, 2 เดือนที่ 1, 3 และ 6 ตามลำดับ และวัดระดับยาเพิ่มเติม หลังให้ยา 12 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ซึ่งวัดระดับยาด้วยวิธี turbulent-flow chromatography with tandem mass spectrometry พบว่า มีความสัมพันธ์ (linear



regression) ระหว่าง hematocrit และ individual apparent oral clearance (CL/F) เมื่อ ระดับของ hematocrit เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ CL/F ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังสมการ

$$CL/F = 36 - (0.1 \times Hct), (R^2 = 0.24)$$

ในปี พ.ศ. 2552 Zhao และคณะ<sup>[24]</sup> ทำการศึกษา population pharmacokinetics ในประเทศฝรั่งเศส เก็บข้อมูลในช่วงปี พ.ศ. 2548 - 2551 จาก 9 หน่วยวิจัย ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งสิ้น 50 ราย จำนวนระดับยา 289 ตัวอย่าง อายุ  $10 \pm 5$  ปี น้ำหนัก  $30 \pm 14.7$  กก. hemoglobin  $10.3 \pm 1.4$  กรัม/ดล. และ ระดับของ hematocrit ร้อยละ  $30.9 \pm 4.1$  วัดระดับยาที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา), 1, 2, 3, 6 และ 12 ชั่วโมง หลังให้ยา วัดระดับยาด้วยวิธี enzyme-multiplied immunoassay technique (Dada-Behring Diagnostics, Milton Keynes, UK) พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับของ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 33 จะมีค่า CL/F มากกว่าผู้ป่วยที่มี ระดับของ hematocrit มากกว่าร้อยละ 33 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $23.3 \pm 9.8$  และ  $16.3 \pm 5.8$  ลิตร/ชั่วโมง,  $p = 0.007$ )

ในปี พ.ศ. 2549 Sam และคณะ<sup>[25]</sup> ทำการศึกษา population pharmacokinetics แบบไปข้างหน้าในประเทศสิงคโปร์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 31 ราย (หญิง 8 และชาย 23 ราย) เป็นเด็ก 15 ราย และผู้ใหญ่ 16 ราย อายุ 45.5 ปี (1.41 - 67 ปี) น้ำหนัก 55 กก. (6.5 - 127 กก.) และ ระดับของ hematocrit ร้อยละ 31.1 (ร้อยละ 22.8 - 46) วัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ก่อนให้ยาจาก whole blood 213 ตัวอย่าง และจาก plasma 157 ตัวอย่าง วัดด้วยวิธี high-performance liquid chromatographic with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) ใช้ตัวอย่างจาก whole blood พบว่า เมื่อระดับของ hematocrit เพิ่มร้อยละ 1 ค่า V/F ของยา tacrolimus จะลดลง 7.83 L ดังแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์

$$V_{d,B}/F (L) = 217 - 7.83 \times (Hct - 31.1) + 179 \times (\text{ส่วนสูง(เมตร)} - 1.61)$$

ในปี พ.ศ. 2548 Zahir และคณะ<sup>[26]</sup> ทำการศึกษา population pharmacokinetics แบบย้อนหลังในประเทศออสเตรเลีย เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 67 ราย (หญิง 22 และชาย 45 ราย) อายุ  $46.2 \pm 12.7$  ปี จำนวนวันหลังการปลูกถ่ายตับ  $40.2 \pm 17.3$  วัน (14 - 94 วัน) และ ระดับของ hematocrit ร้อยละ 41 (ร้อยละ 25 - 46) วัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus จาก whole blood 694 ตัวอย่าง ด้วยวิธี microparticulate enzyme immunoassay (MEIA) พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment pharmacokinetic model with first-order elimination และพบว่า ผู้ป่วย

ที่มี ระดับของ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 35 จะมี CL/F ของยา tacrolimus มากกว่าผู้ป่วยที่มี ระดับของ hematocrit มากกว่าร้อยละ 35 เท่ากับ 9.8 ลิตร/ชั่วโมง (เพิ่มขึ้นร้อยละ 46)

### 5.5 Hemoglobin

ในปี พ.ศ. 2559 Vadcharavivad S และคณะ<sup>[89]</sup> ศึกษา population pharmacokinetics ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย 96 ราย ผู้ป่วยในการศึกษามีระดับ hemoglobin เท่ากับ  $11.88 \pm 2.01$  กรัม/ดล. ผลการสร้าง และทดสอบแบบจำลอง แบบ one-compartment model first-order absorption และ elimination พบว่า ระดับของ hemoglobin มีความสัมพันธ์เชิงลบต่อ CL/F ของยา tacrolimus (ผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin น้อยกว่า 10 กรัม/ดล. พบว่ามี CL/F ของยา tacrolimus สูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin สูงกว่า 10 กรัม/ดล. ร้อยละ 23) และสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้

$$CL/F = 21.5 \times 3 \exp^{(-0.05(HB-11.8))} \times (DOT/125)^{-0.06}$$

(คำย่อ HB = hemoglobin และ DOT = duration of tacrolimus therapy (วัน))

ในปี พ.ศ. 2557 Chen D. และคณะ<sup>[22]</sup> ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง hemoglobin, CYP3A5 และ NR1I3 gene polymorphisms กับ tacrolimus pharmacokinetics พบว่า Hb มีความสัมพันธ์กับ log-transformed tacrolimus C/Dose ratios ( $p < 0.05$ ) และค่า coefficients เท่ากับ -0.004 กล่าวคือ เมื่อ hemoglobin มีค่าสูงขึ้น ค่า log-transformed tacrolimus C/dose ratios จะลดลง

ในปี พ.ศ. 2555 Praisuwan S. และคณะ<sup>[27]</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ในประเทศไทย เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ hemoglobin และเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus (สัดส่วนขนาดยาต่อความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดที่เวลาก่อนให้ยามื้อถัดไป,  $D/C_0$ ) ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 71 ราย วัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ก่อนให้ยาจาก whole blood โดยวิธี CMIA พบว่า ระดับ hemoglobin มีความสัมพันธ์เชิงลบกับค่า  $D/C_0$  ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.01$ ) โดยได้สมการทำนาย ดังนี้

$$D/C_0 \text{ (ลิตร/กก.)} = 26.38 - 1.44 \times \text{hemoglobin}$$

พบว่า  $D/C_0$  ใน กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ hemoglobin ต่ำกว่า 12 กรัม/ดล. สูงกว่ากลุ่มที่มีระดับ hemoglobin ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $11.10 \pm 8.73$  และ  $7.31 \pm 4.05$  ลิตร/กก., ( $p = 0.02$ )

โดยระดับของ hemoglobin นอกจากจะเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของ

ยา tacrolimus<sup>[22, 27]</sup> โดยพบว่าระดับ hemoglobin มีความสัมพันธ์เชิงลบกับสัดส่วนขนาดยาต่อความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดที่เวลาก่อนให้ยามื้อถัดไป D/C<sub>0</sub> แล้ว<sup>[27]</sup> ยังมีการศึกษาที่พบอีกด้วยว่าระดับ hemoglobin มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกภายหลังการปลูกถ่ายไต ระดับ hemoglobin ที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด graft failure ที่เพิ่มสูงขึ้น รวมถึง graft failure และเสียชีวิต<sup>[90]</sup> รวมถึงการเกิดภาวะโลหิตจางภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (post-transplant anemia, PTA) พบว่ามีความสัมพันธ์กับ graft dysfunction ภายหลังการปลูกไต วัดที่ 1, 3, 6, 12 และ 24 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต<sup>[91]</sup>

### 5.6 ระยะเวลาหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ

มีรายงานว่าเมื่อระยะเวลาการปลูกถ่ายอวัยวะเพิ่มขึ้น การขจัดยา tacrolimus จะลดลง ซึ่งมีข้อสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ขนาดยา steroid ที่ผู้ป่วยได้รับลดลง การทำงานของอวัยวะของผู้ป่วยคงที่มากขึ้น ภาวะเครียดหลังผ่าตัดลดลง ระดับ albumin และ hematocrit คงที่มากขึ้น เป็นต้น (68)

ในปี พ.ศ. 2557 Størset E และคณะ (66) ศึกษาและได้สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ตามที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น พบว่า ระยะเวลาหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะเป็นหนึ่งในปัจจัยที่มีผลต่อ individual dose requirement ตาม แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ดังนี้

$$F(\text{bioavailability}) = (2.04 + (1 - 2.04) / (1 + (\text{TXT} / 2.5) - 9.4)) \times (1 + 0.28 / (1 + (\text{TXT} / 31) - 2.5)) \times (F_{\text{min}_{\text{age}}} + (1 - F_{\text{min}_{\text{age}}}) / (1 + (\text{อายุ} / 47) - 14)) \times F_{\text{CYP}}$$

เมื่อ TXT คือ time after transplantation (วัน) การแทนค่าเพศหญิง ให้  $F_{\text{min}_{\text{age}}} = 0.43$  และในเพศชาย ให้  $F_{\text{min}_{\text{age}}} = 0.66$ , ใน CYP3A5 expressers ให้  $F_{\text{CYP}} = 0.51$  และใน CYP3A5 non-expressers  $F_{\text{CYP}} = 1$

ในปี พ.ศ. 2550 Park และคณะ<sup>[92]</sup> ศึกษาผลของ circadian และ time-dependent variability ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในประเทศบราซิล โดยเก็บข้อมูลที่ 7 วัน, 6 เดือน และ 12 เดือน หลังผ่าตัดเปลี่ยนไต ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 26 ราย (หญิง 11 และชาย 15 ราย) อายุเฉลี่ย 37 ปี, BMI เฉลี่ย 23 กก./เมตร<sup>2</sup> วัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus จาก whole blood โดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (Pro Trac II ELISA) พบว่า ในช่วงเช้า และ ช่วงค่ำเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ต่างกันโดย AUC และ  $C_{\text{max}}$  ช่วงเช้าสูงกว่าในเวลาค่ำ AUC (231.4 และ 220 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มล.,  $p = 0.06$ ),  $C_{\text{max}}$  ( $34.1 \pm 12.6$  และ  $24.4 \pm 9.8$  นาโนกรัม/มล.,  $P < 0.001$ ) ในทางกลับกันกับ  $T_{\text{max}}$  ( $1.6 \pm 0.8$  และ  $2.7 \pm 2.0$  ชั่วโมง,  $p = 0.05$ ) ตามลำดับ และพบว่า ที่ 7 วัน, 6 เดือน และ 12 เดือน dose-

normalized AUC ( $31.4 \pm 22.2$ ,  $50.1 \pm 33$  และ  $39.2 \pm 24.4$  นาโนกรัม.ชั่วโมง/มล./มก.,  $p = 0.005$ ),  $C_{max}$  ( $4.4 \pm 2.4$ ,  $7.8 \pm 3.5$  และ  $6.0 \pm 3.3$  นาโนกรัม/มล./มก,  $p < 0.001$ ) และ  $T_{max}$  ( $1.6 \pm 1.1$ ,  $1.7 \pm 0.4$  และ  $1.8 \pm 0.8$  ชั่วโมง,  $p = 0.006$ ) ตามลำดับ และว่าในช่วง 1 ปี intra-individual variability ของ dose-normalized AUC,  $C_{max}$  และ  $C_0$  เท่ากับร้อยละ 82, 72 และ 90 ตามลำดับ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน inter-individual variability ที่ 7 วัน, 6 เดือน และ 12 เดือน ของ dose-normalized AUC (ร้อยละ 21, 24 และ 33),  $C_{max}$  (ร้อยละ 46, 45 และ 55),  $C_0$  (ร้อยละ 49, 83 และ 81) ตามลำดับ

ในปี พ.ศ. 2543 Hu และคณะ<sup>[28]</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศไต้หวัน เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ daily dose,  $C_0$  และ relative clearance ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 30 ราย ใช้ยา tacrolimus เป็น primary therapy 7 คน และ rescue therapy 23 คน อายุ 40.2 (23 - 57) ปี น้ำหนัก 61.1 (46 - 60) กก.วัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus จาก whole blood โดยวิธี MEIA พบว่า ระยะเวลาหลังจากได้รับยามีความสัมพันธ์กับ CL/F โดยเมื่อระยะเวลาหลังจากได้รับยา tacrolimus ผ่านไป 1 เดือน ค่า CL/F จะลดลง 0.12 ลิตร/กก./วัน ( $p = 0.013$ ) รวมถึงพบว่า มีความสัมพันธ์กับ daily dose ( $p = 0.0099$ ) และ  $C_0$  ( $p = 0.0001$ ) อีกด้วย

### 5.7 Serum creatinine ( $S_{cr}$ )

ในปี พ.ศ. 2549 Sam และคณะ<sup>[25]</sup> ทำการศึกษา population pharmacokinetics ตามที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น พบว่า  $S_{cr}$  เพิ่มขึ้น 1 ไมโครโมล/ลิตร ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง 0.0801 ลิตร/ชั่วโมง (ลดลงร้อยละ 0.6) ดังแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์นี้

$$CL/F = 14.1 + 0.237(\text{น้ำหนักตัว(กก.)} - 55) - 2.93(\text{Alkaline phosphatase}^*) - 0.0801(S_{cr}(\text{ไมโครโมล/ลิตร}) - 60)$$

\* หาก Alkaline phosphatase  $\geq 200$  ยูนิต/ลิตร แทนค่าด้วย 1 แต่หาก Alkaline phosphatase  $< 200$  ยูนิต/ลิตร แทนค่าด้วย 0

### 5.8 น้ำหนักตัว

เนื่องจาก tacrolimus มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของน้ำและไขมันในร่างกายมีผลต่อการกระจายยา ผู้ป่วยที่อ้วนจะมี  $V_d$  ของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีลดลง ทำให้ต้องลดขนาดยาต่อน้ำหนักตัว และผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนอาจมี  $V_d$  ของยาที่มีคุณสมบัติละลายไขมันได้ดีเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น จึงอาจไม่ต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา หรือเพิ่มขนาดยาต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วยอ้วน ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนอาจมีการกำจัดยาออกทางไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากมี blood volume และ

cardiac output มากขึ้น ทำให้มี renal blood flow และ GFR เพิ่มขึ้น ผู้ที่มีภาวะอ้วนจึงมี renal clearance ของยาบางชนิดสูงกว่าผู้ที่มีน้ำหนักปกติ เช่น aminoglycosides<sup>[87]</sup> เป็นต้น

ในปี พ.ศ. 2552 Zhao และคณะ<sup>[24]</sup> ศึกษาและสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ตามที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น พบว่าน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นส่งผลต่อ  $V_c/F$ ,  $V_p/F$ ,  $Q/F$  และ  $CL/F$  ของ tacrolimus สูงขึ้นในผู้ป่วยเด็กที่ปลูกถ่ายไต ( $V_c$  หมายถึง volume ของ central compartment,  $V_p$  หมายถึง volume ของ peripheral compartment,  $Q$  หมายถึง blood flow)

### 5.9 Albumin

Tacrolimus ในพลาสมาจับกับโปรตีนได้สูงร้อยละ 99 โดยมักจับกับโปรตีน เช่น alpha1acid glycoprotein, albumin, globulin และ lipoprotein เป็นต้น<sup>[82]</sup> ระดับโปรตีนในพลาสมาที่เปลี่ยนแปลงไปอาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus โดยพบว่าระดับ albumin เพิ่มขึ้นส่งผลให้  $CL/F$  ของยา tacrolimus ลดลง<sup>[28]</sup>

ในปี พ.ศ. 2548 Zahir H และคณะ<sup>[26]</sup> ทำการศึกษา population pharmacokinetics แบบย้อนหลังในประเทศออสเตรเลีย เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ  $CL/F$  ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 67 ราย (หญิง 22 และชาย 45 ราย) อายุ  $46.2 \pm 12.7$  ปี จำนวนวันหลังการปลูกถ่ายตับ  $40.2 \pm 17.3$  วัน (14 - 94 วัน) ระดับ albumin เฉลี่ย  $3.5 (2.3 - 5.2)$  กรัม/ดล. วัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus จาก whole blood 694 ตัวอย่าง ด้วยวิธี MEIA เภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบ one compartment model with first-order elimination พบว่า ที่ระดับ albumin มากกว่าหรือน้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. จะมีผลต่อค่า  $CL/F$  ของยา tacrolimus ตามแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ดังนี้

$$TVCL = 21.3 + 9.8(1-Hct) + 3.4(1-ALB) - 2.1(1-DIL) - 7.4(1-FLU)$$

เมื่อ TVCL คือ typical estimate of apparent clearance, Hct = 0 เมื่อ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 35, Hct = 1 เมื่อ hematocrit มากกว่าร้อยละ 35; ALB = 0 เมื่อ albumin น้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล., ALB = 1 เมื่อ albumin มากกว่า 3.5 กรัม/ดล.; DIL = 0 เมื่อได้รับ diltiazem, DIL = 1 เมื่อไม่ได้รับ diltiazem ; FLU = 0 เมื่อได้รับ fluconazole , FLU = 1 เมื่อไม่ได้รับ fluconazole

ในปี พ.ศ. 2543 Hu RH และคณะ<sup>[28]</sup> ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ daily dose,  $C_0$  และ relative clearance ในผู้ป่วยชาวไต้หวัน 30 ราย (ชาย 19 หญิง 11 ราย) วัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus จาก whole blood โดยวิธี MEIA ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ albumin เฉลี่ย  $4 (2.9 - 4.6)$  กรัม/ดล. ระยะเวลาที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันเฉลี่ย  $12.8 (3 - 31)$  เดือน เมื่อการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (multivariate factor analysis) พบว่า ระดับ albumin ที่เพิ่มขึ้น 1 กรัม/ดล. ค่า  $CL/F$  ของยา

tacrolimus จะลดลง 0.012 ลิตร/กก./วัน ( $p = 0.013$ )

ในปี พ.ศ. 2541 Undre NA และคณะ<sup>[93]</sup> ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 303 ราย อายุ 46.6 (18 - 72) ปี น้ำหนัก 67.6 (33 - 130) กก. ในช่วง 12 สัปดาห์แรกภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่า ระดับ albumin มีความสัมพันธ์เชิงลบกับ CL/F ของยา tacrolimus ( $r = -0.74, p = 0.047$ )

### 5.10 เชื้อชาติ/พันธุกรรม

พบว่าผู้ป่วยเชื้อชาติ African American จะต้องการขนาดยา tacrolimus (มก./กก.) สูงกว่า Caucasians เพื่อที่จะให้ถึงระดับความเข้มข้นของยาเป้าหมายที่เท่ากัน ซึ่งอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของการทำงานของ CYP3A หรือ P-gp เนื่องจาก CYP3A4 และ 3A5 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการ metabolism ยา tacrolimus<sup>[94-96]</sup> แต่ CYP3A5 มีพหุสัณฐานมากกว่า<sup>[78, 97]</sup> เป็นไปได้ว่าความผันแปรของบุคคลในการ metabolism ยา tacrolimus เป็นผลมาจากภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 โดยพบว่า single nucleotide polymorphism (SNP) ตำแหน่ง 6986 ของ CYP3A5 เปลี่ยนจาก 6986A ไปเป็น 6986G สาเหตุ จาก splicing defect ส่งผลให้ CYP3A5 protein ไม่ทำงาน ผู้ป่วยที่มี homozygous 6986 allele (CYP3A5\*3) เรียกว่า CYP3A5 non-expresser ขณะที่ผู้ป่วยที่มี CYP3A5\*1 อย่างน้อย 1 allele เป็น CYP3A5 expresser<sup>[98]</sup> มีรายงานจากหลายการศึกษาที่พบว่า CYP3A5\*1 มีผลต่อ metabolic clearance ของ tacrolimus<sup>[99-101]</sup> ผู้ป่วยกลุ่ม expressers ต้องการขนาดยา tacrolimus ต่อวันสูงกว่า non-expressers เพื่อให้  $C_0$  และ  $AUC_{0-12}$  ตามเป้าหมาย<sup>[99]</sup> ความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ในระหว่าง genotypes มีผลให้ความต้องการขนาดยา tacrolimus ต่อวัน และค่า  $C_0$  แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม expressers และ non-expressers<sup>[100]</sup> และที่ 6 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต พบว่ากลุ่ม expressers ต้องการขนาดยา tacrolimus ต่อวัน สูงกว่า non-expressers เพื่อให้  $C_0$  อยู่ในเป้าหมาย (5 - 10 นก./มล.)<sup>[101]</sup>

### 5.11 การทำงานของตับ

เมื่อการทำงานของตับลดลงจะมีผลลดการขับออกของยา tacrolimus เนื่องจากยา tacrolimus ถูก metabolite ทางตับเป็นหลัก และอาจส่งผลให้ยา tacrolimus มีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น

ในปี พ.ศ. 2545 Staatz และคณะ<sup>[102]</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศ ออสเตรเลีย ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 70 คน (ผู้หญิง 27 คน และผู้ชาย 43 คน) อายุ  $43.6 \pm 14.0$  ปี น้ำหนัก  $73.5 \pm 15.9$  กิโลกรัม มีระยะเวลาที่ใช้ยา tacrolimus 128 (ระหว่าง 2 - 1475) วัน วิเคราะห์จากระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus 1,060 ตัวอย่าง ที่เวลาหลังรับประทานยา  $12.3 \pm 1.4$  ชั่วโมง โดย

ใช้เครื่องวัดระดับยา liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS) พบว่า ระดับ AST สูงขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรคือ

$$CL/F = 23.6 + 31.9/DOT + 76.7/AST$$

เมื่อ DOT คือ จำนวนวันที่ได้รับยา tacrolimus (วัน), AST คือ ระดับ AST (ยูนิต/ลิตร) และเมื่อนำแบบจำลองที่ได้มาคำนวณหาขนาดยา maintenance dose พบว่า ที่ระยะเวลาหลังได้รับยา tacrolimus 7, 14, 30, 90, 180 และ 365 วัน กลุ่มที่มีระดับ AST สูง (AST = 200 ยูนิต/ลิตร) จะต้องการใช้ขนาดยา tacrolimus น้อยกว่ากลุ่มที่มีระดับ AST ปกติ (AST = 20 ยูนิต/ลิตร) <sup>[103]</sup>

## 6. ความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นของยา tacrolimus

เป็นค่าแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น หรือลดลงของระดับยา tacrolimus ภายในบุคคลในช่วงเวลาต่าง ๆ มีสูตรการคำนวณที่หลากหลายซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 สูตรคำนวณค่าความผันแปรภายในบุคคล

Parameter	สูตร
1. Variance	$\sigma^2 = \sum(X_j - X_{\text{mean}})^2 / (N-1)^a$
2. Coefficient of variation (CV%)	$CV\% = (\sigma/\mu) \times 100$
3. Coefficient of variation (CV%)	$CV\% = \{ \sqrt{\sum(X_j - X_{\text{mean}})^2 / (n-1)} / X_{\text{mean}} \times 100$
4. Coefficient of variation (CV%)	$CV\% = \sqrt{e^{s^2} - 1} \times 100^b$
5. Mean absolute deviation (MAD%)	$MAD\% = \frac{1}{n} \sum \frac{\text{abs}(X_j - \bar{X})}{\bar{X}} \times 100^c$

(ตารางนี้ดัดแปลงมาจากรายงานของ Shuker N และคณะ <sup>[42]</sup>)

$\sigma^2$  คือค่าความแปรปรวน (variance) เป็นค่าที่ใช้บอกความผันแปรในเชิงปริมาณ ซึ่งเป็นค่าที่คำนวณได้จากประชากรทั้งหมด ซึ่งค่าความแปรปรวนที่แท้จริง (true variance) ไม่อาจหาได้ในทางปฏิบัติ แต่ใช้การประมาณค่าได้จาก sample variance ซึ่งคำนวณจากสูตรที่ 1 ในตารางที่ 4 <sup>[7, 30]</sup>

**Coefficient of variation (CV%)** คือ เป็นค่าที่ใช้บอกความผันแปรในเชิงปริมาณ ซึ่งเป็นค่าที่สามารถบอกถึง degree ของ variation ได้ โดยคำนวณจากสัดส่วนของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation,  $\sigma$ , SD) ทหารด้วยค่าเฉลี่ย ( $\mu$ ) สามารถหาได้จากสูตรที่ 2-3 <sup>[7, 17, 104-107]</sup>

ในกรณีที่ข้อมูลเบ้ (แจกแจงไม่ปกติ) สามารถปรับแก้ข้อมูลโดยการใช้ (natural) logarithmic transformation ในการปรับค่า CV <sup>[17]</sup> ได้จากสูตรที่ 4 ค่า CV% ที่ได้มาใช้ในการแปรผล relative magnitude ของ the standard deviation กล่าวคือ ค่า SD ที่สูงหรือต่ำ ไม่ได้แสดงว่าข้อมูลที่ได้มากหรือน้อยทันที

**Mean absolute deviation (MAD)** เป็นค่าทางสถิติที่บอกถึงความผันแปรของระดับยา tacrolimus (สูตรที่ 5) มีข้อดีกว่าสูตรคำนวณ CV ตรงที่ MAD สามารถนำค่าที่เป็นตัวเลขข้อมูลผิดปกติ (outliers) มาวิเคราะห์ผลได้เนื่องจาก MAD ใช้ absolute deviations จากค่าเฉลี่ย ในขณะที่ CV ใช้ squared deviations จากค่าเฉลี่ย

**ข้อควรพิจารณาในการใช้สูตรต่าง ๆ ในการคำนวณ** คือ ช่วงเวลาที่เก็บค่าความเข้มข้นของยา และขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ เนื่องจากในระยะแรกหลังการปลูกถ่ายไต ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus จะมีความผันแปรภายในบุคคลค่อนข้างมาก เนื่องจาก การทำงานของระบบเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายของผู้ป่วยในระหว่างที่อยู่ในโรงพยาบาลยังไม่คงที่ เช่น ผู้ป่วยอาจรับประทานอาหารไม่ได้ หรือมีการเปลี่ยนแปลงค่า bioavailability มีการเปลี่ยนแปลงรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับค่อนข้างบ่อย เช่น antibiotics และ glucocorticoids เป็นต้น <sup>[108]</sup> ซึ่งในการศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านนิยมเก็บข้อมูลในระยะคงที่ (stable phase) หลังการปลูกถ่ายไต และไม่นิยมนำข้อมูลในช่วงเวลาที่ผู้ป่วยยังรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลมาใช้

ค่าความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ที่รายงานในการศึกษามีช่วงการกระจายที่กว้าง (ตั้งแต่น้อยกว่าร้อยละ 5 ถึง มากกว่าร้อยละ 50) เฉลี่ยอยู่ระหว่างร้อยละ 15-30 <sup>[42]</sup>

## 7. ปัจจัยที่มีผลต่อความผันแปรภายในบุคคล (IPV) ของความเข้มข้นของยา tacrolimus

จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมา Shuker N และคณะ <sup>[42]</sup> ได้รวบรวมปัจจัยที่มีผลต่อความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นของยา tacrolimus ไว้ ได้แก่ อันตรกิริยาระหว่างยา ปัจจัยทางพันธุกรรม ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา สภาวะที่อดอาหาร อาหารที่รับประทานร่วมด้วย ภาวะท้องเสีย รูปแบบการออกฤทธิ์ของยา และวิธีการวิเคราะห์ระดับยาในเลือด



## 7.1 Drug interaction

การใช้ยาที่ถูก metabolized โดย CYP3A4 เช่น omeprazole, amlodipine<sup>[61]</sup>, nifedipine<sup>[62]</sup>, felodipine<sup>[63]</sup> และ pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole และ prednisolone<sup>[18]</sup> เป็นต้น ซึ่งถือเป็นการใช้ CYP3A4 system ร่วมกับยา tacrolimus รวมถึงยาที่ ผลกระทบต่อ P-gp เช่น omeprazole เป็นต้น มีผลยับยั้ง P-gp เป็นต้น การเกิดอันตรกิริยาดังกล่าว ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus จึงส่งผลต่อ IPV ได้เช่นกัน<sup>[64]</sup>

ตัวอย่างรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่พบว่ามีความสำคัญทางคลินิก และการเกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาที่ปลูกถ่ายเมื่อผู้ป่วยชาวจีน อายุ 61 ปี รับประทาน tacrolimus และ rifampin ร่วมกัน ซึ่งทำให้ต้องเพิ่มขนาดยา tacrolimus ถึง 10 เท่า เพื่อที่จะรักษาความเข้มข้นของยา tacrolimus ให้อยู่ในเป้าหมาย เนื่องจากผลของการเป็น potent CYP3A4 enzyme inducer ของ rifampin<sup>[109]</sup>

นอกจากนี้ยังพบด้วยว่า การใช้ steroid เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ ยา tacrolimus ในผู้ป่วย และพบว่าต้องใช้ยา tacrolimus ในขนาดที่สูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่ม corticosteroid<sup>[34]</sup> เนื่องจาก prednisone มีผล induces CYP3A และ P-gp มีผลเพิ่มการขับยา ออกจาก gut lumen จึงอาจมีผลลด bioavailability ของยา tacrolimus ลงได้<sup>[110, 111]</sup>

## 7.2 ปัจจัยทางพันธุกรรม

ปัจจัยทางพันธุกรรมส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ผ่านการทำงานของ CYP3A4 และ 3A5 ซึ่งถือเป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในการ metabolism ยาในร่างกาย<sup>[94-96]</sup> โดย ความหลากหลายของภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 เกิดจากการเกิด SNP ของ CYP3A5 ที่ตำแหน่ง 6986 โดยเปลี่ยนจาก alanine (A) ไปเป็น guanine (G)<sup>[86]</sup> ซึ่งมีผลต่อความผันแปรของบุคคลในการ เมตาบอลิซึมยา tacrolimus โดยที่ผ่านมามีหลักฐานจากการศึกษาพิสูจน์แล้วว่ายีน *CYP3A5\*3* ส่งผลให้โปรตีน CYP3A5 สูญเสียหน้าที่การทำงานไป<sup>[112, 113]</sup> โดยในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น *CYP3A5* expresser (มี *CYP3A5\*1* อย่างน้อย 1 allele, มีจีโนไทป์แบบ *CYP3A5\*1/\*3* หรือ *CYP3A5\*1/\*1*) ต้องใช้ขนาดยา tacrolimus สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น *CYP3A5* non-expresser (มีจีโนไทป์แบบ *CYP3A5\*3/\*3*) ถึงร้อยละ 50 เพื่อให้ได้ระดับยาเป้าหมาย<sup>[95, 112, 113]</sup> และความผันแปรทาง พันธุกรรมอื่น ๆ ได้แก่ *POR\*28* เป็นต้น<sup>[114]</sup> ก็พบว่าอาจมีความสัมพันธ์กับขนาดยา tacrolimus ที่ ผู้ป่วยต้องการเช่นกัน<sup>[115, 116]</sup>

ที่ผ่านมามีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ทั้งภายใน บุคคลของยา tacrolimus กับมีจีโนไทป์ของยีน *CYP3A5* โดยในปี พ.ศ. 2553 Yong Chung J และ คณะ<sup>[117]</sup> ได้ทำการศึกษา cross-over comparative pharmacokinetics ในอาสาสมัครสุขภาพดี

29 ราย ในประเทศเกาหลี พบว่า กลุ่มคนที่เป็น CYP3A5 non-expresser มีค่าความผันแปรของ  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ที่วัดครั้งสุดท้าย ของยา tacrolimus สูงกว่า กลุ่มคนที่เป็น CYP3A5 expresser ร้อยละ 52 และ 41 ตามลำดับ

แต่อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ภายในบุคคลของ clearance ของยา tacrolimus กับ CYP3A5 genotype

ในปี พ.ศ. 2556 Spierings N และคณะ<sup>[118]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในประเทศอเมริกา ศึกษาในผู้ป่วยช่วงหลังการปลูกถ่ายไต 12 เดือน โดยเก็บตัวอย่างเลือด 3 ครั้ง จากเวซาระเบียน และในระหว่างที่ศึกษา 3 ครั้ง นำมาใช้ในการคำนวณหาค่าความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ โดยกำหนดค่ามัธยฐานเป็นจุดแบ่งของค่า intra-individual variability สูง และต่ำ ผลการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ intra-patient variability ของ tacrolimus clearance เท่ากับ ร้อยละ 14 โดยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง intra-individual variability ของ TAC clearance กับ CYP3A5 genotype ( $P = 0.3331$ ) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม CYP3A5 non-expressers ( $n = 81$ ) พบ low และ high variability ของ tacrolimus clearance เท่ากับ 40 และ 41 คน ในกลุ่ม CYP3A5 expressers ( $n = 37$ ) พบ low และ high variability ของ tacrolimus clearance เท่ากับ 18 และ 19 คน ตามลำดับ ( $p = 1.0000$ )

เช่นเดียวกับการศึกษาของ Pashae N และคณะในปี พ.ศ. 2554<sup>[119]</sup> ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยในประเทศเนเธอร์แลนด์ ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 208 ราย มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง intra-patient variability ของ clearance ของยา tacrolimus กับ CYP3A5 genotype ผลการศึกษากลุ่ม ซึ่งใช้ค่ามัธยฐานของ intra-patient variability ของ clearance ของยา tacrolimus เป็นจุดแบ่งเท่ากับ ร้อยละ 15.6 โดยถือว่าผู้ป่วยที่มี intra-patient variability น้อยกว่าร้อยละ 15.6 เป็นกลุ่ม low variability group และในทางตรงกันข้ามถือเป็น high variability group ผลการศึกษา พบว่า intra-patient variability ของ clearance ของยา tacrolimus ใน high และ low variability group ไม่มีความสัมพันธ์กับ CYP3A5 genotype (CYP3A5 non-expressers และ CYP3A5 expressers ,  $P\text{-value} = 0.28$ ) และไม่มีความสัมพันธ์กับ CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 และ CYP3A5\*3/\*3 genotypes ( $P = 0.43$ ) เช่นกันซึ่งผู้วิจัยให้ความเห็นว่าอาจมีปัจจัยอื่นที่อธิบาย intra-patient variability ของ tacrolimus ได้อีก เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา เป็นต้น

### 7.3 ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา

พฤติกรรมที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาไม่เพียงแต่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่านั้น แต่ยังส่งผลเสียต่ออวัยวะที่ปลูกถ่ายรวมถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใน

ระยะยาวอีกด้วย<sup>[120-122]</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งเด็ก และผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 50 (ร้อยละ 20-73) และร้อยละ 15 (ร้อยละ 3-35) ที่เกิด late acute allograft rejections และ graft loss ตามลำดับ<sup>[123, 124]</sup> และยังพบด้วยว่าความไม่ร่วมมือในการใช้ยา มีผลต่อความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ภายในบุคคลของยา tacrolimus

ในปี พ.ศ. 2553 Pollock-Barziv SM และคณะ<sup>[3]</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยในประเทศแคนาดา ในเด็กอายุ 8-18 ปี ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะทั้ง 4 ประเภท (ไต, ตับ, หัวใจ และปอด) จำนวน 144 ราย พบว่า ค่า SD ของ tacrolimus ที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิด late rejection (OR, 1.6; 95% CL 1.1-2.1;  $p = 0.02$ ) โดยพบว่า ทุก ๆ 1 คะแนน ของค่า SD ของ tacrolimus ที่มากกว่า 2 ที่เพิ่มขึ้น มีความสัมพันธ์กับค่า hazard ของการเกิด graft loss ที่เพิ่มขึ้น 1.58 เท่า ( $p = 0.003$ ) ในช่วงหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ 6 เดือน และ graft survival ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ในผู้ป่วยที่มีค่า SD ของ tacrolimus ที่น้อยกว่า 2 ในช่วง 6 เดือน, 3 ปี และ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 98, ร้อยละ 88 และร้อยละ 70 ตามลำดับ ซึ่งมีอัตราส่วนที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มีค่า SD ของ tacrolimus ที่มากกว่า 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.003$ )

ในปี พ.ศ. 2551 Stuber M และคณะ<sup>[125]</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลังที่สหรัฐอเมริกาในผู้ป่วย 96 ราย พบว่าในผู้ป่วยที่มีค่า SD ของ tacrolimus มากกว่า 2.5 มีความสัมพันธ์กับ graft rejection ที่เพิ่มสูงขึ้นและมีโอกาสเกิด rejection episode มากถึงเท่ากับ 8 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ SD น้อยกว่า 2.5

ในปี พ.ศ. 2547 Shemesh E และคณะ<sup>[126]</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 81 ราย พบว่า ค่า SD ของระดับยา tacrolimus ในเลือดมีความสัมพันธ์กับผล biopsy proven rejection อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า แต่อย่างไรก็ตามไม่พบว่าผลลัพธ์ทางคลินิกดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับคะแนนความร่วมมือในการใช้ยาที่ประเมินโดย แพทย์ ผู้ป่วย และผู้ดูแล

ความร่วมมือในการใช้ยามีความสัมพันธ์กับระดับยา tacrolimus ในร่างกาย รวมถึงความผันแปรของของระดับยาในร่างกายของผู้ป่วย และผลลัพธ์ทางคลินิกด้วย<sup>[7, 127]</sup> แต่อย่างไรก็ตามมีปัจจัยกวนที่มีผลกระทบต่อผลลัพธ์ดังกล่าวอีก ได้แก่ ระดับความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่เหมาะสม และชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นต้น<sup>[42]</sup>

#### 7.4 อาหารที่รับประทานร่วม

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าชนิดของอาหารและเวลาที่รับประทานยา มีผลต่อการดูดซึมยา tacrolimus พบว่าอาหารที่มีไขมันสูงทำให้ค่า  $C_{max}$  ของยา tacrolimus ในเลือดลดลงร้อยละ 77, อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงทำให้ค่า  $C_{max}$  ของยา tacrolimus ลดลงร้อยละ 65 รวมถึงยังพบด้วยว่าอาหารดังกล่าวทำให้การดูดซึมช้าลง เวลาที่ยามีความเข้มข้นสูงสุดในเลือด ( $T_{max}$ ) เมื่อรับประทานยา

พร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูงจะช้าออกไป 5 เท่า ในขณะที่การรับประทานยาพร้อมกับอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงให้ผลชะลอ  $T_{max}$  ออกไป 2 เท่าเมื่อเทียบกับการรับประทานยาตอนท้องว่าง<sup>[35]</sup> และหากรับประทานยาก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง พบว่า มีผลกระทบต่อปริมาณยาทั้งหมดที่เข้าสู่กระแสเลือดลดลงประมาณร้อยละ 10 ในขณะที่การรับประทานยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหาร 1.5 ชั่วโมง ทำให้ปริมาณยาทั้งหมดในร่างกายลดลงร้อยละ 34 และทำให้ค่า  $C_{max}$  ของยา tacrolimus ในเลือดลดลงมากถึงร้อยละ 70<sup>[128]</sup>

นอกจากนี้ยัง พบว่า อาหารที่ส่งผลต่อการทำงานของ CYP3A หรือ ABCB1 ก็จะมีผลต่อระดับยา tacrolimus เช่น เกรปฟรุ้ต (Citrus paradisi)<sup>[39, 129]</sup> เนื่องจาก เกรปฟรุ้ต มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP3A , ABCB1 และมีผลลดการแสดงออกของโปรตีน CYP3A4 ที่ผนังลำไส้เล็ก ส่งผลให้ ระดับยา tacrolimus ในร่างกายเพิ่มสูงขึ้น<sup>[67]</sup> รวมถึงผลไม้อื่น ๆ เช่น ส้มโอ ขิง มะขาม เป็นต้น<sup>[38, 39]</sup>

ในปี พ.ศ. 2552 Liu และคณะ<sup>[39]</sup> ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 30 ราย วัดระดับยาด้วยวิธี ELISA พบว่า กลุ่มที่รับประทาน grapefruit juice บางสายพันธุ์มีระดับยาเฉลี่ยเพิ่มสูงขึ้น  $10.3 \pm 5.6$  นาโนกรัม/มล. และใช้ขนาดยาที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น (ปรับลดขนาดยา tacrolimus ลง  $2.3 \pm 1.3$  มก./วัน) ( $p = 0.011$ )

## 7.5 ภาวะท้องเสีย

ท้องเสียเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate mofetil (MMF) ร่วมด้วย ซึ่งมีรายงานว่าพบอุบัติการณ์การเกิดท้องเสียในผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus ร่วมกับ MMF ถึงร้อยละ 29-64<sup>[130]</sup> การศึกษาที่ผ่านมาพบผลของภาวะท้องเสียที่มีต่อการเพิ่มขึ้นของระดับยา tacrolimus ในเลือดทั้งในเด็ก และผู้ใหญ่<sup>[40, 41, 131-133]</sup> หากท้องเสียที่ไม่รุนแรง (ถ่ายอุจจาระ 2-3 ครั้ง/วัน) ไม่พบผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ค่า  $C_0$  ในผู้ป่วยท้องเสียที่ไม่รุนแรง และภาวะปกติ 9.6 และ 8.3 ไมโครกรัม/ลิตร และ  $AUC_{0-12}$  เท่ากับ 185.6 และ 170.5 ไมโครกรัม.ชั่วโมง/ลิตร ตามลำดับ<sup>[134]</sup> แต่หากท้องเสียปานกลางถึงรุนแรง (ถ่ายอุจจาระมากกว่า 3 ครั้ง/วัน) พบว่ามีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ  $C_{min}$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า  $C_{min}$  ก่อน หลังจากมีภาวะท้องเสีย 6 เดือน และในระหว่างท้องเสีย เท่ากับ  $10.7 \pm 2.1$ ,  $10.5 \pm 1.9$  และ  $20.0 \pm 6.8$  ไมโครกรัม/ลิตร ตามลำดับ<sup>[135]</sup> ซึ่งมีผู้ศึกษาที่ผ่านมาให้ข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับผลของภาวะท้องเสียที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ว่าอาจเป็นผลมาจากการทำงานที่ลดลงของ ABCB1 (adenosine triphosphate (ATP) binding cassette subfamily B, member 1) บริเวณผนังลำไส้ที่เกิดจากการที่เยื่อผนังลำไส้ถูกกระทบกระเทือนจากภาวะท้องเสีย จึงส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของค่าชีว

ประสิทธิผลของยา tacrolimus เมื่อให้โดยการรับประทาน<sup>[136, 137]</sup> นอกจากนี้ยังมีข้อสันนิษฐานว่า การที่ยา tacrolimus ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายมากขึ้นในช่วงที่ผู้ป่วยท้องเสียรุนแรง อาจเกิดจากการที่ระยะเวลาช่วงที่ยาเคลื่อนที่ผ่านลำไส้เล็ก (intestinal transit time) สั้นลง ส่งผลให้ยา tacrolimus เดินทางยังลำไส้ใหญ่ส่วน ileum มากขึ้น ซึ่งบริเวณนี้เป็นส่วนที่มีการแสดงออกของ CYP3A4 น้อยกว่าลำไส้เล็กส่วนต้น<sup>[138]</sup>

## 7.6 รูปแบบการออกฤทธิ์ของยา

การศึกษาในด้านความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ภายใน และระหว่างบุคคลเปรียบเทียบระหว่าง conventional tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>) และ modified-release formulation tacrolimus (Advagraf<sup>®</sup>) พบว่ามี 3 การศึกษา<sup>[17, 105, 139]</sup> รายงานว่า ความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ภายในบุคคลลดลงเมื่อเปลี่ยนจาก Prograf<sup>®</sup> เป็น Advagraf<sup>®</sup> รายงานด้วยค่า CV% ของ AUC<sub>0-24</sub> หรือ C<sub>min</sub> ในขณะที่บางการศึกษา<sup>[104, 140]</sup> ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปลี่ยนจาก Prograf<sup>®</sup> เป็น Advagraf<sup>®</sup>

ในอดีต tacrolimus ในชื่อการค้า Prograf<sup>®</sup> มีรูปแบบการออกฤทธิ์สั้น tacrolimus รับประทานทุก 12 ชั่วโมง ต่อมามีการปรับปรุงรูปแบบการออกฤทธิ์ให้นานขึ้น ในชื่อการค้า Advagraf<sup>®</sup> ซึ่งรับประทานทุก 24 ชั่วโมง มีการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในปี พ.ศ. 2557 โดย Takahashi K. และคณะ<sup>[141]</sup> ศึกษาในผู้ป่วย 256 ราย รายงานว่า Advagraf<sup>®</sup> ให้ผลดีในด้านของความปลอดภัย (safety) เหนือกว่า Prograf<sup>®</sup> ซึ่งวัดจากอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (incidence rate) ที่พบบ่อย ได้แก่ อัตราการติดเชื้อ (ร้อยละ 23.6), ความผิดปกติของไต (ร้อยละ 6.8) และ glucose tolerance disorders (ร้อยละ 5.6) พบว่าอัตราการเกิดอยู่ในระดับที่ต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับ Prograf<sup>®</sup> ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการรับประทานยา Advagraf<sup>®</sup> ทุก 24 ชั่วโมง นั้นทำให้ได้ C<sub>0</sub> ที่ต่ำกว่าการรับประทาน Prograf<sup>®</sup> ค่ามัธยฐาน C<sub>0</sub> 5.2 นาโนกรัม/มล. และ 5.4 นาโนกรัม/มล. ตามลำดับ ในส่วนของประสิทธิภาพ (efficacy) Advagraf<sup>®</sup> ประเมินผลจาก อัตราการรอดชีวิต ทั้งผู้ป่วย/อยู่รอดของอวัยวะ (ร้อยละ 98.2) และอัตราการปฏิเสธไต (ร้อยละ 16.1) พบว่าการใช้ Advagraf<sup>®</sup> ให้ผลในด้าน efficacy ไม่ต่างจาก Prograf<sup>®</sup> ในส่วนของความร่วมมือในการใช้ยา พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกันแม้ว่าจำนวนมีรับประทานยาจะแตกต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2558 Shuker N<sup>[142]</sup> ศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 247 ราย เพื่อศึกษาว่าเมื่อเปลี่ยนรูปแบบการออกฤทธิ์ของยาจาก conventional formulation รับประทานทุก 12 ชั่วโมง (BID) เป็น แบบออกฤทธิ์นานรับประทานทุก 24 ชั่วโมง (OD) ผู้ป่วยมีค่า IPV ของการ exposure ต่อยาลดลงหรือไม่ พบว่า เมื่อเปลี่ยนจาก BID เป็น OD ค่า C<sub>0</sub> ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $5.76 \pm 1.5$  เป็น  $5.0 \pm 1.5$  นาโนกรัม/มล. คิดเป็นร้อยละ 12 (p

= 0.01) แต่ในทางกลับกันค่า IPV ไม่แตกต่างกันเมื่อเปลี่ยนจาก BID เป็น OD ค่า IPV เปลี่ยนจากร้อยละ  $17.3 \pm 1.6$  เป็น  $16.4 \pm 1.6\%$  ( $p = 0.31$ ) ตามลำดับ

ในปี พ.ศ. 2556 Albano และคณะ<sup>[143]</sup> ทำการศึกษาการใช้ยา Advagraf® (OSAKA TRIAL) แบบ open label, parallel group randomized โดยใช้ efficacy failure (graft loss, biopsy-confirmed AR (BCAR), และ graft dysfunction) ถือเป็น novel composite primary endpoint ระยะเวลาติดตาม 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 1,251 ราย (976 per protocol) โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละเท่า ๆ กัน ให้กลุ่มที่ 1-3 ได้รับ MMF + steroids กลุ่มที่ 4 MMF+basiliximab+steroids โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับ TAC BID 0.2 มก./กก./วัน กลุ่มที่ 2 และ 4 ได้รับ TAC QD 0.2 มก./กก./วัน กลุ่มที่ 3 ได้รับ TAC QD 0.3 มก./กก./วัน ตามลำดับ พบว่า TAC QD 0.2 มก./กก. มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า (non-inferior) TAC BID 0.2 มก./กก.

ในปี พ.ศ. 2556 Frank Stiffit และคณะ<sup>[17]</sup> ทำการศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ IPV ของยา tacrolimus ภายหลังการเปลี่ยนรูปแบบยาจาก Prograf® เป็น Advagraf® ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 40 ราย พบว่า เมื่อเปลี่ยนจาก Prograf® เป็น Advagraf® มีเฉพาะความผันแปรทางเภสัชจลนพลศาสตร์ภายในบุคคลของ  $AUC_{0-24}$  ที่พบว่าต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือเปลี่ยนจากร้อยละ 14.1 เป็น 10.9 ( $p = 0.012$ ) ในทางกลับกันความผันแปรของ  $C_{min}$  เปลี่ยนจากร้อยละ 15.3 เป็น 13.7 ( $p = 0.21$ ) ซึ่งไม่พบว่ามีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ ในปี พ.ศ. 2554 Wu MJ และคณะ<sup>[105]</sup> ทำการศึกษาในประเทศไต้หวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 129 ราย พบว่า ความผันแปรของ  $C_0$  ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปลี่ยนจาก Prograf® เป็น Advagraf® จากร้อยละ  $14.0 \pm 7.5$  เป็น  $8.5 \pm 5.0$  ( $p < 0.05$ )

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่รายงานว่าพบว่าความผันแปรทางเภสัชจลนพลศาสตร์ภายในบุคคลลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปลี่ยนจาก conventional TAC เป็น TAC- MR แม้ว่าบางการศึกษาอาจไม่ได้แสดงตัวเลขที่ชัดเจนก็ตาม<sup>[139, 144]</sup> แต่อย่างไรก็ตามผลของรูปแบบการออกฤทธิ์ของยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus จากหลายการศึกษาที่ผ่านมายังมีผลทั้งด้าน safety และ efficacy ที่แตกต่างกัน

## 7.7 วิธีการวิเคราะห์ระดับยาในเลือด

ในทางปฏิบัติมีวิธีการวัดระดับยา tacrolimus ในเลือดอยู่หลายวิธี ได้แก่ micro-particle enzyme immunoassay (MEIA), chemiluminescent enzyme immunoassay (CLIA, CMIA), affinity column-mediated immunoassay (ACMIA), liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) และ flow injection assay (FIA-MS/MS) เป็นต้น ซึ่งแต่ละวิธีจะส่งผลให้ได้ค่าของระดับยาที่แตกต่างกัน<sup>[44]</sup> โดย immunological methods มีข้อจำกัดคือเกิด

cross-reactivity ของ tacrolimus กับสารที่เป็น metabolite ได้ ส่งผลให้ค่าที่วัดออกมาสูงกว่าความเป็นจริงร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับ LC-MS method<sup>[145]</sup> ซึ่งในปี พ.ศ. 2557 Størset E และคณะศึกษา population pharmacokinetics ของยา tacrolimus และสร้างสมการ converted LC-MS/MS measurements เป็น CMIA-equivalent ไว้ในการศึกษา<sup>[20]</sup> ดังนี้

$$\text{CMIA} = (\text{LC-MS/MS} - 0.19)/0.80, (R^2 = 0.94)$$

รวมถึงเครื่องมือวัดในยุคแรก ๆ มักมีความไว (sensitivity) ต่ำ ในปัจจุบันมีวิธีการวัดที่ดีขึ้นกว่ายุคแรก คือ high-performance liquid chromatography - linked tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) ซึ่งเป็นวิธีที่มี sensitive, selective และ precision ที่ดีขึ้น<sup>[145-147]</sup>

ในปี พ.ศ. 2557 Carr L และคณะ<sup>[148]</sup> รายงานว่ามีวิธีการใหม่ที่จะช่วยลดความยุ่งยากในการปฏิบัติงานคือ liquid chromatography-multiple reaction monitoring mass spectrometry (LC-MRM-MS) ซึ่งศึกษาในประชากรสุขภาพดี 9 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 20 ราย (ได้รับ CsA 10 ราย และ tacrolimus 10 ราย) ซึ่งพบว่าความคลาดเคลื่อนของเทคนิควิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติ (intra-assay และ inter-assay recoveries) มีค่าเท่ากับ 100.6 (9.6) และ 100 (7.5) ตามลำดับ

ในปี พ.ศ. 2548 Armendariz Y และคณะ<sup>[149]</sup> พบว่า ค่าระดับยา tacrolimus ที่วัดจากวิธี MEIA และ EMIT มีค่าที่แตกต่างกันมากขึ้น เมื่อผู้ป่วยมีระดับของ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 25 และพบว่าการวัดระดับยา tacrolimus ด้วยวิธี MEIA มีแนวโน้มที่จะให้ค่าที่เป็น false-positive สูงกว่า พบว่า แต่ละวิธีการวัดให้ค่าระดับยาที่แตกต่างกันซึ่งบางวิธีการอาจถูกรบกวนด้วยปัจจัยบางประการ ซึ่งมีผู้วิจัยเคยเสนอแนะว่าเมื่อรายงานผลตรวจปฏิบัติการควรรายงานเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจด้วย

## 8. การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

โดยสรุปจากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ และความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus มีหลากหลายปัจจัย โดยผู้วิจัยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ 1) ปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่ drug interaction, ภาวะโลหิตจาง (ระดับ hemoglobin และ hematocrit), ระดับ albumin, ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา, สภาวะที่อดอาหาร, อาหารที่รับประทานร่วมด้วย, ภาวะท้องเสีย, รูปแบบการออกฤทธิ์ของยา และวิธีการวิเคราะห์ระดับยาในเลือด 2) ปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนไม่ได้ ได้แก่ เพศ, ระยะเวลาหลังการปลูก

ถ่ายอวัยวะ, serum creatinine, น้ำหนักตัว, อายุ, เชื้อชาติ/พันธุกรรม และการทำงานของตับ โดยที่ผ่านมาผู้วิจัยยังไม่พบการศึกษาที่ศึกษาถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทย ซึ่งหากทราบว่าปัจจัยใดบ้าง และขนาดอิทธิพลของแต่ละปัจจัยเป็นอย่างไรก็จะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการรักษาได้ดียิ่งขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยนี้





ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของผลลัพธ์ของ tacrolimus						
ผู้ศึกษา,ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา	
Venkat VL, 2551 <sup>[4]</sup> / 	ตับ/ TAC	101 ชาย 43 หญิง 58	- IQR 5.7 – 15.2 ปี -ได้รับการปลูกถ่าย ตับอย่างน้อย 1 ปี	Retrospective cohort study (2541 – 2546) - วัดระดับยาด้วยวิธี micro-particle enzyme immunoassay technology (MEIA)	- 9 ใน 32 คน (ร้อยละ 28) ที่มี SD ของ TAC levels มากกว่า 2 พบ biopsy proven LAR อย่างน้อย 1 ครั้ง - 6 ใน 9 คน (ร้อยละ 67) ที่มี SD ของ TAC levels มากกว่า 3 พบ biopsy proven LAR อย่างน้อย 1 ครั้ง - Univariable logistic regression analysis พบว่าปัจจัยที่มีผล ต่อ LAR ได้แก่ สิทธิการรักษา (P = 0.027), ค่าเฉลี่ยของ TAC concentration (P = 0.029) และค่า SD ของ TAC (P = 0.0024) เมื่อใช้ multivariable logistic regression analysis พบว่าปัจจัย ผลต่อ LAR ได้แก่ อายุ, สิทธิการรักษา, ค่าเฉลี่ยของ TAC concentration และค่า SD ของ TAC สัมพันธ์กับการเกิด LAR แต่เมื่อควบคุมปัจจัย SD ของ TAC จะไม่สามารถทำนายการเกิด LAR ได้	

ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชภัณฑ์ tacrolimus (ต่อ)						
ผู้ศึกษา, ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา	
Pollock- Barziv SM, 2553 <sup>[3]</sup> / แคนาดา	ไต, ตับ, หัวใจ, ปอด/ TAC	144 ชาย 84 หญิง 60	- 8-18 ปี - รอดชีวิตหลัง ปลูกถ่ายอวัยวะ นานกว่า 1 ปี	Retrospective (พ.ศ. 2542 - 2550) - ศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้อง กับการเกิด late rejection	- ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะทั้ง 4 ประเภท พบว่าค่า SD ของ intra-patient TAC level ที่เพิ่มขึ้น เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิด LR (OR 1.6 (CI 1.1-2.1); p = 0.02) - ทุก ๆ 1 หน่วย ของ TAC SD ที่มากกว่า 2 ที่เพิ่มขึ้น มี ความสัมพันธ์กับค่า hazard of graft loss ที่เพิ่มขึ้น 1.58 (p = 0.003) ในช่วงหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ 6 เดือน - Graft survival ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ในผู้ป่วยที่มีค่า TAC SD ที่น้อยกว่า 2 ช่วง 6 เดือน, 3 ปี และ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 98, ร้อยละ 88 และร้อยละ 70 ซึ่งมีอัตราส่วนที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มีค่า TAC SD ที่มากกว่า 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.003) - ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ SD ของ tacrolimus blood levels ที่ < 2 และ > 2 ในกลุ่ม rejection ได้แก่ Median time post- transplant 4.68 (1.83-8.47 ) และ 2.93 (0.96-9.2) ปี (p = 0.04) , จำนวนรายการยาที่ได้รับในช่วงที่เกิด rejection 5 (1-11) และ 8 (1-17) รายการ (p = 0.005), medication complexity score (ในช่วงที่เกิด rejection)	

ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชภัณฑ์ tacrolimus (ต่อ)						
ผู้ศึกษา,ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา	
					<p>(ต่อจากหน้าก่อนหน้า) rejection 10.5 (2-20) และ 16.5 (2-30.5) คะแนน (p = 0.005)</p> <p>- ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด LR ใน univariate logistic regression models ได้แก่ non-adherence (p = 0.007), higher number of early rejection episodes (p = 0.002), lower average TAC levels (all recorded blood levels) (p = 0.007) และ SD ของ TAC ที่สูงขึ้นในช่วง 6 เดือนแรก หลังปลูกถ่ายอวัยวะ (p = 0.009) เมื่อใช้ multivariable analysis พบว่า มี 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด LR ได้แก่ higher number of early rejection episodes (p = 0.001), lower average TAC levels (all levels) (p = 0.005), และ SD ของ TAC ที่สูงขึ้นในช่วง 6 เดือนแรก หลังปลูกถ่ายอวัยวะ (p = 0.02)</p> <p>สรุป ค่า TAC SD ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิด LR และ graft loss ในเด็กอายุ 8-18 ปี ที่ปลูกถ่ายอวัยวะ</p>	

ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus (ต่อ)						
ผู้ศึกษา,ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา	
Borra LC, 2553 (5)/ Netherland	ไต/ TAC MPA	297	ไม่ได้รับรู้อย่าง ชัดเจน	- Retrospective (พ.ศ. 2543 – 2547) - ศึกษาในผู้ป่วยช่วงหลัง ปลูกถ่ายไต 6-12 เดือน ที่มีค่า TAC level อย่าง น้อย 3 ค่า กำหนดค่ามัธย ฐานเป็นจุดแบ่งของค่า intra-individual variability สูง/ต่ำ - วัดระดับยาด้วยวิธี enzyme-multiplied immunoassay (EMIT)	- มีผู้ป่วย 34 คนถึง primary end point มี 29 คนเกิด graft loss, 3 คนเกิด biopsy-proven chronic allograft nephropathy และ 2 คนพบค่า creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า - มีความสัมพันธ์ระหว่าง within-patient variability ของ TAC clearance กับการเกิดความเสี่ยงต่อไตในการรักษา ในกลุ่มที่มีค่า ความผันแปรสูง (CV% เฉลี่ย = 24.2%) พบว่าเกิดความล้มเหลว ร้อยละ 70.6 (24/34 คน) ต่างจากกลุ่มที่มีค่าความผันแปรต่ำ (CV% เฉลี่ย = 9.6%) เกิดความล้มเหลว ร้อยละ 29.4 (10/34 คน) (P = 0.011) ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวกับ MPA clearance กลุ่มที่มีค่า ความผันแปรสูง พบว่าเกิดความล้มเหลว ร้อยละ 52.1 เปรียบเทียบกลุ่มที่มีค่าความผันแปรต่ำร้อยละ 46.9 (P = 0.78)	

ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของเม็ล็ดจลนศาสตร์ของ tacrolimus (ต่อ)						
ผู้ศึกษา, ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา	
Hsiau M, 2554 <sup>[7]</sup> / แคนาดา	ไต/ TAC, MPA	46	- ต่ำกว่า 22 ปี	Retrospective (พ.ศ. 2545 - 2546) ศึกษาในผู้ป่วยช่วงหลัง ปลูกถ่ายไต 1-12 เดือน	- 10 ใน 46 คน พบ biopsy-proven rejection และมี 1 ใน 10 คน พบว่าไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา โดยรายนี้เกิด graft loss และเริ่มทำ dialysis 2.5 ปีหลังปลูกถ่ายไต - ค่ามัธยฐาน TAC CV% 53.4% ในผู้ป่วยที่พบ biopsy-proven rejection และ 30 % ในผู้ป่วยที่ไม่พบ rejection ( P=0.005 ) - ค่ามัธยฐาน MPA CV% 45.1% ในผู้ป่วยที่พบ biopsy-proven rejection และ 51.9% ในผู้ป่วยที่ไม่พบ rejection ( P-No Sig )	

ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus (ต่อ)						
ผู้ศึกษา,ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา	
Ro H, 2555 <sup>[1]</sup> /เกาหลี	ไต/ TAC	249 ชาย 132 หญิง 117	- ≥ 18 ปี	- Retrospective (พ.ศ. 2543-2553) - ศึกษาในผู้ป่วยช่วงหลัง ปลูกถ่ายไต 6-12 เดือน โดยกำหนดระดับยา เป้าหมาย 5-10 ng/mL - ปี พ.ศ.2543-2551 วัด โดยวิธี microparticle enzyme immunoassay - ปี พ.ศ.2551-2553 วัด โดยวิธี chromatography- tandem mass spectrometry	- ผู้ป่วยที่มีค่า TAC IV สูงจะมีระยะ rejection-free survival สั้นกว่า TAC IV ต่ำ (P = 0.002) - ไม่พบความแตกต่างของระยะ rejection-free survival ในกลุ่ม CYP3A5 expressers และ non-expressers - พบว่าค่า TAC IV สูงเป็น independent risk factor of BPAR หลังจาก adjusting mean TAC concentration, HLA mismatch, induction therapy, donor type, และภาวะพหุ สัมพันธ์ของยีน CYP3A5 ( hazard ratio 2.655, 95%CI 1.394- 5.056 ) - พบว่ามีผลจาก TAC IV ต่อการเกิด AR ในกลุ่ม CYP3A5 expressers (log-rank test, P = 0.001) แต่ไม่พบผลกระทบบ่อย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติต่อกลุ่ม CYP3A5 non-expressers (log-rank test, P = 0.268) - ในผลการศึกษานี้ พบว่าภาวะพหุสัมพันธ์ของยีน ABCB1 ไม่มี ความสัมพันธ์กับ TAC IV และการเกิด AR	

ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชภัณฑ์ tacrolimus (ต่อ)					
ผู้ศึกษา,ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา
Christina S, 2557 <sup>[2]</sup> / อเมริกา	ตับ/ TAC	150 ชาย 98 หญิง 52	- 54 ± 13 ปี	Retrospective (พ.ศ. 2550 - 2553 ) เก็บ ข้อมูลผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับ ในช่วงปี พ.ศ.2531- 2553 ที่มีค่า TAC level อย่างน้อย 3 ค่า ในช่วง 3 เดือน	<p>ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา</p> <p>- ค่าเฉลี่ยของ MLVI ในผู้ป่วยที่ทำ biopsy-confirmed rejection = 3.8 ± 3.2 สูงกว่า กลุ่มควบคุม (rest of cohort) ค่าเฉลี่ยของ MLVI = 2.3 ± 1.5 ( P = 0.003 ) และ กลุ่ม biopsy no rejection = 2.6 ± 1.6 ( P = 0.008 )</p> <p>- หากใช้ค่า threshold ของ MLVI = 1.8 ในการทำนายโอกาสเกิด rejection จะได้ sensitivity 92 % และ specificity 48 %</p> <p>หากใช้ค่า threshold ของ MLVI = 2 ในการทำนายโอกาสเกิด rejection จะได้ sensitivity 77 % และ specificity 60 %</p> <p>หากใช้ค่า threshold ของ MLVI = 2.6 ในการทำนายโอกาสเกิด rejection จะได้ sensitivity 58 % และ specificity 72 %</p>

ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus (ต่อ)						
ผู้ศึกษา,ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา	
O'Regan JA, 2558/ Ireland <sup>[5]</sup>	ไต/TAC	394	29-58 ปี	induction และ TAC/ MMF/prednisone เป็น maintenance - ใช้ข้อมูลระดับยาในช่วง เดือนที่ 3-12 ในการหา ค่า variability - วัดโดยวิธี MEIA	- ใน univariate models พบว่า higher tacrolimus trough-level variability สัมพันธ์กับ graft survival ที่ลดลง (HR = 1.46, p = 0.001) และใน multivariate models (HR = 1.36, p = 0.019) - ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่าง higher tacrolimus trough-level variability กับ patient survival	
Rodrigo E, 2558/ Spain <sup>[8]</sup>	ไต/TAC	310	51±13 ปี	- ใช้ข้อมูลระดับยา ในช่วงเดือนที่ 4-12 ใน การหาค่า variability - วัดโดยวิธี MEIA	- ใน univariate models พบว่า ค่า CV% ที่มากกว่า 30 สัมพันธ์ กับ death censored graft survival (HR = 2.6, 95%CI 1.03-5.6, p = 0.004) และเมื่อวิเคราะห์ด้วย Cox regression พบความสัมพันธ์ กับการเกิดขึ้นของ DSA อีกด้วย	



ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของผลเลือดของ tacrolimus (ต่อ)						
ผู้ศึกษา,ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา	
Whalen HR, 2559 <sup>[6]</sup>	ไต/TAC	432	N/A	- ใช้ข้อมูลระดับยา ในช่วงเดือนที่ 6-12 ใน การหาค่า variability - วัดโดยวิธี tandem mass spectrometric	- ผู้ป่วยที่มี IPV สูง มีความเสี่ยงของการเกิด rejection ในปีแรก ภายหลังปลูกถ่ายไตสูงขึ้น (p = 0.0054), มี rejection free survival สั้นลง (HR 1.953, p = 0.0054), มี eGFR ลดลงที่ 1, 2, 3 และ 4 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต (p < 0.0001) และเพิ่มความ เสี่ยงของการเกิด graft loss (HR 4.928, p = 0.0004)	
Shuker N, 2559 <sup>[9]</sup>	ไต/TAC	808	>18 ปี	- เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ปลูก ถ่ายไตในช่วงปีพ.ศ. 2543 – 2553 - ใช้ข้อมูลระดับยา ในช่วงเดือนที่ 6-12 ใน การหาค่า variability - วัดโดยวิธี EMIT	พบความสัมพันธ์หลังจากปรับอิทธิพลจากปัจจัยอื่น ๆ แล้ว พบว่า ค่า IPV ของ TAC ที่สูงสัมพันธ์กับการเข้าสู่ composite end- point (graft loss, late BPR, transplant glomerulopathy และ การเพิ่มขึ้นของ S <sub>cr</sub> เป็น 2 เท่า) (HR 1.42, p = 0.019)	

ตารางที่ 6 การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบที่เกิดจากความผันแปรภายในบุคคลของเนื้องอกของ tacrolimus (ต่อ)					
ผู้ศึกษา,ปี/ ประเทศ	อวัยวะ/ ยา	จำนวน (คน)	อายุ	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา/สิ่งที่ค้นพบในการศึกษา
Vanhove T	ไต/TAC	220	> 18 ปี	- ใช้ข้อมูลระดับยา ในช่วงเดือนที่ 6-12 ใน การหาค่า variability - วัดระดับยาโดยวิธี MEIA	- ผู้ป่วยที่มี CV% ของ C <sub>0</sub> /dose ของ tacrolimus สูง มีความเสี่ยง ต่อการพบการเกิดรอยโรคที่ไตทั้ง fibrosis (ที่มีรุนแรงปานกลาง ถึง รุนแรงมาก) และ tubular atrophy ที่สูงขึ้น (OR, 2.47; 95% CI 1.09-5.60; p = 0.031 และ OR, 2.40; 95% CI 1.03-5.60; p = 0.043) ตามลำดับ

**คำย่อ** AR = acute rejections, BPAR = biopsy-proven acute rejection, CV = Coefficient of variation, CYP 3A5 = cytochrome P450 3A5, CYP3A5 expressers = CYP3A5\*1/\*1 และ CYP3A5\*1/\*3 , CYP3A5 non-expressers = CYP3A5\*3/\*3, HLA = Human Leukocyte Antigen, IIV = intra-individual variability, LR = late rejection, MLVI = medication level variability index, MPA = Mycophenolic acid, TAC = Tacrolimus

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective study) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB, กลุ่ม PPI, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, อายุ, ค่า CV% ของ hemoglobin และ CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทย

#### ขอบเขตการวิจัย (Scope)

การวิจัยนี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus ย้อนหลัง จากเวชระเบียนของผู้ป่วยในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ.2554 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 เพื่อเก็บข้อมูลของผู้ป่วย  $C_0$  ในสถานะคงที่ (steady state) ของยา tacrolimus ขนาดยาต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง

#### สถานที่ดำเนินการวิจัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยเนื่องจากเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ที่มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากทุกภูมิภาคของประเทศไทยเดินทางเข้ามาใช้บริการ ส่งผลให้กลุ่มตัวอย่างเป็นตัวแทนของประชากรในประเทศไทยได้ โดยงานวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย IRB number 026/59 ในวันที่ 14 มีนาคม พ.ศ. 2559 (แสดงอยู่ในภาคผนวก ข)

#### ระเบียบวิธีวิจัย

##### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

**ประชากร** คือ กลุ่มผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ที่ใช้ยา tacrolimus ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต

**กลุ่มตัวอย่าง** คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ใช้ยา tacrolimus ในสูตรยากดภูมิคุ้มกันในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต ที่มารับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่าง มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง มกราคม 2558 โดยผู้วิจัยเก็บข้อมูล

จากทุกหน่วย (census) ที่ต้องการศึกษาที่มีคุณสมบัติ ตรงตามเกณฑ์คัดเลือกผู้เข้าร่วมงานวิจัย

### เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

ผู้ป่วยจะถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยหากมีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตระหว่าง มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558
2. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา tacrolimus (conventional formulation; Prograf®) รูปแบบยา  
รับประทานเป็น maintenance therapy ในสูตรยากดภูมิคุ้มกันในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี  
หลังจากปลูกถ่ายไต
4. มีค่า  $C_0$  ของยา tacrolimus ที่ steady state ไม่น้อยกว่า 3 ค่า โดยเก็บ  
ข้อมูลจากผู้ป่วยหลังจากปลูกถ่ายไต 1 เดือน ถึง 1 ปี

### เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย

ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยหากมีลักษณะตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยไม่สามารถติดตามได้อย่างต่อเนื่อง
2. ข้อมูลในเวชระเบียนที่จะนำมาวิเคราะห์ผลไม่สมบูรณ์ หรือไม่เพียงพอ
3. ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายมากกว่า 1 อวัยวะ
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิด active liver disease หรือ hepatitis B หรือ C viral  
infection
5. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่เกิด DI ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ที่มีระดับนัยสำคัญ  
ทางคลินิก (significance rating) ที่ 1 และ 2 ยกเว้น prednisolone และยาในกลุ่ม PPI อ้างอิงตาม  
drug interaction facts ปี พ.ศ. 2558<sup>[150]</sup> รายละเอียดแสดงในตารางที่ 8 และ 9 \*

### ตารางที่ 7 เกณฑ์ในคัดเลือกค่าระดับยาที่นำมาวิเคราะห์หาค่า CV%

ระดับยาที่นำมาใช้วิเคราะห์	ระดับยาที่ไม่นำมาใช้วิเคราะห์
ระดับยา tacrolimus ที่สภาวะคงที่ ในช่วงที่ ผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus (conventional formulation; Prograf®) รูปแบบยา รับประทาน	ระดับยา tacrolimus ในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus (modified formulation; Advagraf®)

ตารางที่ 8 ระดับนัยสำคัญทางคลินิกอ้างอิงตาม Drug Interaction Facts พ.ศ.2558

ระดับนัยสำคัญทางคลินิก	ระดับความรุนแรง*	หลักฐาน <sup>#</sup>
1	major	suspected หรือ สูงกว่า
2	moderate	suspected หรือ สูงกว่า
3	minor	suspected หรือ สูงกว่า
4	major/ moderate	possible
5	minor	possible
	any	unlikely

\*ระดับความรุนแรง แบ่งเป็น 3 ระดับ major หมายถึง ความรุนแรงของอันตรกิริยาส่งผลให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต หรือ สูญเสียอย่างถาวร, moderate หมายถึง เป็นผลให้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยแย่ลง ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือใช้เวลารักษาตัวในโรงพยาบาลยาวนานขึ้น และ minor หมายถึง มีผลกระทบเพียงเล็กน้อย หรือ ก่อให้เกิดความรำคาญต่อผู้ป่วย

<sup>#</sup> ความชัดเจนของรายงานหลักฐาน แบ่งเป็น 5 ระดับ คือ established หมายถึง มีหลักฐานยืนยันที่ชัดเจน จากการศึกษาที่ดี , probable หมายถึง มีความเป็นไปได้อย่างมาก แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ผลทางคลินิกได้ชัดเจนนัก, suspected หมายถึง อาจเป็นไปได้ แต่ยังคงต้องการข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม, possible หมายถึง อาจเกิดขึ้นได้ แต่มีข้อมูลการศึกษาจำกัดมาก, และ unlikely หมายถึง ไม่ชัดเจน หรือขาดหลักฐานสนับสนุน

ตารางที่ 9 รายการยาที่เกิดอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกลำดับที่ 1 และ 2 อ้างอิงจากหนังสือ Drug Interaction Facts พ.ศ. 2558

กลุ่มยา	รายการยา Sig. 1	รายการยา Sig. 2
Azole antifungal agents	-	clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole และ voriconazole
Barbiturate	-	amobarbital, phenobarbital, primidone, butalbital, pentobarbital และ secobarbital
Calcium channel blockers	-	diltiazem และ nifedipine
Corticosteroid	-	methylprednisolone และ prednisolone

ตารางที่ 9 รายการยาที่เกิดอันตรกริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกลำดับที่ 1 และ 2 อ้างอิงจากหนังสือ Drug Interaction Facts พ.ศ. 2558 (ต่อ)

กลุ่มยา	รายการยา Sig. 1	รายการยา Sig. 2
HCV protease inhibitors	boceprevir และ telaprevir	-
Hydantoins	-	fosphenytoin และ phenytoin
Macrolide antibiotics	-	azithromycin, clarithromycin, erythromycin และ telithromycin
Protease inhibitors	atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir และ tipranavir	-
Proton pump inhibitor	-	dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, omeprazole และ rabeprazole
Rifamycins	rifampicin และ rifapentine	-
อื่น ๆ	mifepristone, sirolimus และ ziprasidone	schisandra

หมายเหตุ แสดงเฉพาะรายการยาที่มีในประเทศไทย

**การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)**

ตามวัตถุประสงค์ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB, PPI, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, อายุ, ค่า CV% ของ hemoglobin และ CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยชาวไทย

โดยในการวิจัยครั้งนี้ได้กำหนดปัจจัยของผู้ป่วยที่ต้องการศึกษาทั้งหมด 5 ปัจจัย ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB, PPI, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, อายุ, ค่า CV% ของ hemoglobin และ CV% ของ albumin จำนวนตัวอย่างขั้นต่ำควรมีจำนวนประมาณ 15-20 เท่า ของจำนวนปัจจัยที่เป็น

ตัวแปรต้นที่ต้องการศึกษา และควรมีจำนวนตัวอย่างรวมไม่ต่ำกว่า 100 ตัวอย่าง<sup>[151]</sup> โดยพิจารณาขนาดของกลุ่มตัวอย่างจากสูตร

$$N = 20r$$

โดยกำหนดให้  $N$  = ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการในการศึกษาวิจัย

$r$  = จำนวนปัจจัยที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทย จำนวน 5 ปัจจัย

$$\text{แทนค่าในสูตรได้ } N = 20r = 20(5) = 100 \text{ ราย}$$

ควรมีจำนวนตัวอย่างรวมไม่ต่ำกว่า 100 ตัวอย่าง

โดยผู้วิจัยคาดคะเนว่าอาจมีผู้เข้าร่วมมีข้อมูลไม่สมบูรณ์ (drop out) ร้อยละ 10 ของจำนวนทั้งหมด (100 ราย) จึงเพิ่มกลุ่มตัวอย่างรวมเป็นทั้งสิ้น  $100+10 = 110$  ราย

#### ตัวแปรที่ต้องการวัดในงานวิจัย

**ตัวแปรต้น** คือ ปัจจัยต่าง ๆ ที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตประกอบด้วยปัจจัย 5 ปัจจัย ได้แก่

1. การใช้ยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ร่วมกับยา tacrolimus ซึ่งแปลงข้อมูลออกเป็นตัวแปรหุ่น 4 ตัวแปร ดังนี้

1.1 Dihydropyridine calcium channel blockers (DHP-CCB)

1.2 Proton pump inhibitors (PPI)

1.3 DHP-CCB ร่วมกับ PPI

1.4 ไม่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม

2. จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ

3. อายุของผู้ป่วย

4. ค่าความผันแปรของ hemoglobin

5. ค่าความผันแปรของ albumin

**ตัวแปรตาม** คือ ค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

## ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. คัดเลือกผู้ป่วยจากเวชระเบียนตามเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยโดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง ตั้งแต่เดือนมกราคม 2554 ถึงเดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559
2. รวบรวม และบันทึกข้อมูลทั่วไป และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยลงในแบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยเก็บข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB, PPI, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ส่วนสูง albumin hematocrit hemoglobin ค่าการทำงานของตับ (serum AST, ALT และ ALP) renal function ค่าการทำงานของไต (BUN และ  $S_{cr}$ ) การเป็นเบาหวาน ข้อมูลระดับยา tacrolimus ข้อมูลขนาดยา tacrolimus ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ และรายงานผลการเกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาไตซึ่งระบุไว้ในเวชระเบียน เป็นต้น เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล
3. บันทึกผลตรวจระดับยา tacrolimus โดยเลือกใช้ค่าระดับยา  $C_0$  (นก./มล.) จากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ โดยเลือกใช้  $C_0$  ที่ steady-state ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต โดยใช้ค่า  $C_0$  อย่างน้อย 3 ค่า และขนาดยา tacrolimus ที่ผู้ป่วยได้รับ มาคำนวณหาค่า CV% ของยา tacrolimus โดยก่อนการวิเคราะห์ข้อมูลมีการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลที่ทำการบันทึก (data validation) ตามแนวทางในการตรวจสอบ<sup>[152]</sup> ดังนี้
  - 3.1 ตรวจสอบช่วงของข้อมูล (range check) ตรวจสอบความเป็นไปได้ของค่าที่บันทึก
    - 1.1 ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) ตรวจสอบข้อมูลที่บันทึกเป็นคุณลักษณะ โดยบันทึกโดยใช้ตัวเลขแทน ผลการตรวจสอบ
    - 1.2 ข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่อง (continuous data) ตรวจสอบว่าค่าที่บันทึกมีโอกาสเป็นไปได้หรือไม่ ผลการตรวจสอบ
  - 3.2 ตรวจสอบทางตรรกวิทยา (logical check) ตรวจสอบว่าค่าที่บันทึกมีความสมเหตุสมผลหรือไม่ ผลการตรวจสอบ
  - 3.3 ตรวจสอบวันเวลา (dates) ตรวจสอบวันที่เก็บข้อมูลแต่ละครั้ง วันเริ่มต้น และวันสิ้นสุด
  - 3.4 ตรวจสอบข้อมูลที่สูญหาย (missing data) หากพบว่ามิตัวแปรที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้จะกำหนดค่าด้วย “-99” เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS ต่อไป
4. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป IBM SPSS statistics version 22 (IBM Corp., Bangkok, Thailand) โดยนำผลลัพธ์ในข้อ 2 และ 3 มาใช้ในการวิเคราะห์ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation) และสร้างสมการถดถอยเชิงเส้นพหุ เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus
 

ตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้นของสถิติการวิเคราะห์สมการถดถอยพหุ ประกอบด้วย



4.1 ตรวจสอบการแจกแจงของตัวแปรตาม ด้วยสถิติการทดสอบ Kolmogorov-Smirnov test

4.2 ตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างตัวแปรตามกับตัวแปรต้นทั้งหมดในการศึกษา โดยตรวจสอบทีละคู่ โดยไม่มีการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรต้นอื่น ๆ ด้วยการพิจารณา ร่วมกับแผนภาพการกระจาย (scatter plot) ระหว่างตัวแปรตามกับตัวแปรต้นแต่ละตัวแปร ร่วมกับสถิติสหสัมพันธ์ของเพียร์สัน (Pearson's correlation) ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ในรูปของสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเพียร์สัน ( $r$ ) โดยความสัมพันธ์จะเพิ่มสูงขึ้นตามค่า  $r$  ที่เพิ่มขึ้น โดยใช้เกณฑ์การแปลผลขนาดของความสัมพันธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Pearson's correlation ดังนี้ <sup>[152]</sup>

ตารางที่ 10 เกณฑ์การแปลผลขนาดของความสัมพันธ์ของสหสัมพันธ์ของเพียร์สัน

สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเพียร์สัน ( $r$ )	ระดับความสัมพันธ์
มากกว่า 0.8 ถึง 1	มาก
มากกว่า 0.5 ถึง 0.8	ปานกลาง
มากกว่า 0.2 ถึง 0.5	น้อย
0 ถึง 0.2	น้อยมาก (ไม่ควรสนใจ)

วิเคราะห์หาตัวแปรต้นที่สามารถร่วมกันอธิบายความแปรปรวนของตัวแปรตามได้ดีที่สุด ด้วยสถิติ การวิเคราะห์สมการถดถอยพหุ ซึ่งจะคัดเลือกเฉพาะตัวแปรต้นที่มีนัยสำคัญทางสถิติและไม่มี ความสัมพันธ์กับตัวแปรต้นอื่น ๆ ให้อยู่ในแบบจำลอง รวมถึงป้องกันการเกิดปัญหาการมี ความสัมพันธ์กันระหว่างตัวแปรอิสระ (multicollinearity) ซึ่งจะเกิดเมื่อค่า tolerance น้อยกว่า 0.1 หรือค่า VIF มากกว่า 10 ได้ โดยค่าสัมประสิทธิ์อื่น ๆ ที่ใช้ในการพิจารณาแบบจำลอง มีดังนี้

1. สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เชิงพหุ (multiple coefficient of correlation,  $R$ ) หมายถึง ค่า สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามกับชุดของตัวแปรต้น มีค่าระหว่าง 0 ถึง 1 โดยหากค่า  $R$  มี ค่าเข้าใกล้ 1 แสดงว่า ตัวแปรตามมีความสัมพันธ์กับชุดของตัวแปรต้นในระดับมาก

2. สัมประสิทธิ์การกำหนดเชิงพหุ (multiple coefficient of determination,  $R^2$ ) หมายถึง สัดส่วนหรือร้อยละของตัวแปรต้นที่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรตาม หรือ กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ สัดส่วนหรือร้อยละของความผันแปรของตัวแปรตามที่มีสาเหตุเนื่องจากความผันแปรของตัวแปรต้น ส่วนค่า adjusted  $R^2$  หมายถึง ค่าที่ได้รับการปรับแก้ค่าให้เหมาะสมแล้ว หากค่า  $R^2$  และค่า adjusted  $R^2$  มีค่าเข้าใกล้ 1 แสดงว่าตัวแปรต้นมีอิทธิพลต่อตัวแปรตามอย่างมาก ซึ่ง หมายความว่าสมการทำนายที่ได้มีความเหมาะสมมากในการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ ในทางตรงกันข้าม หากค่า  $R^2$  และค่า adjusted  $R^2$  มีค่าเข้าใกล้ 0 แสดงว่าตัวแปรต้นมีอิทธิพลต่อตัวแปรตามน้อยมาก

ซึ่งหมายความว่าสมการทำนายที่ได้มีความเหมาะสมน้อยในการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ ซึ่งค่า  $R^2$  และค่า adjusted  $R^2$  ที่สูง แสดงถึงอำนาจการทำนายที่สูงของตัวแปรต้นในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรตาม

3.  $R^2$  change เป็นค่าที่แสดงถึง ความสำคัญของตัวแปรต้นที่มีต่อตัวแปรตาม หากตัวแปรต้นใดที่เพิ่มเข้ามาในแบบจำลองทำให้ค่า  $R^2$  change เพิ่มขึ้นอย่างมาก แสดงว่า ตัวแปรต้นนั้นมีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามมากและควรถูกคัดเลือกเข้าสู่แบบจำลอง

4. F change เป็นค่าที่แสดงถึง ความสำคัญของตัวแปรต้นที่มีต่อตัวแปรตาม หากตัวแปรต้นใดที่เพิ่มเข้ามาในแบบจำลองทำให้ค่า F change เพิ่มขึ้นอย่างมาก แสดงว่า ตัวแปรต้นนั้นมีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามมากและควรถูกคัดเลือกเข้าสู่แบบจำลอง

5. สัมประสิทธิ์การถดถอย (B) เป็นค่าที่แสดงถึง การเปลี่ยนแปลงของตัวแปรตามเมื่อตัวแปรต้นใด ๆ เปลี่ยนแปลงไป 1 หน่วย โดยที่ตัวแปรต้นอื่น ๆ ในสมการมีค่าคงที่

6. สัมประสิทธิ์การถดถอยมาตรฐาน ( $\beta$ ) เป็นค่าที่แสดงถึง การเปลี่ยนแปลงของตัวแปรตามเมื่อตัวแปรต้นเปลี่ยนแปลงไป 1 หน่วยมาตรฐาน และใช้ในการเปรียบเทียบอิทธิพลของตัวแปรต้นต่างๆ ที่มีต่อตัวแปรตาม

7. ตรวจสอบปัญหาความแปรปรวนของค่าความคลาดเคลื่อนที่ไม่คงที่ (heteroscedasticity) โดยการวิเคราะห์หาค่าความคลาดเคลื่อนซึ่งเป็นผลต่างระหว่างค่าสังเกตกับทำนาย หลังจากนั้นพิจารณาแผนภาพการกระจายของค่าความคลาดเคลื่อนกับค่าทำนาย หากมีการกระจายของค่าความคลาดเคลื่อนสม่ำเสมอตลอดค่าทำนาย แสดงว่าความแปรปรวนของค่าความคลาดเคลื่อนที่คงที่ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

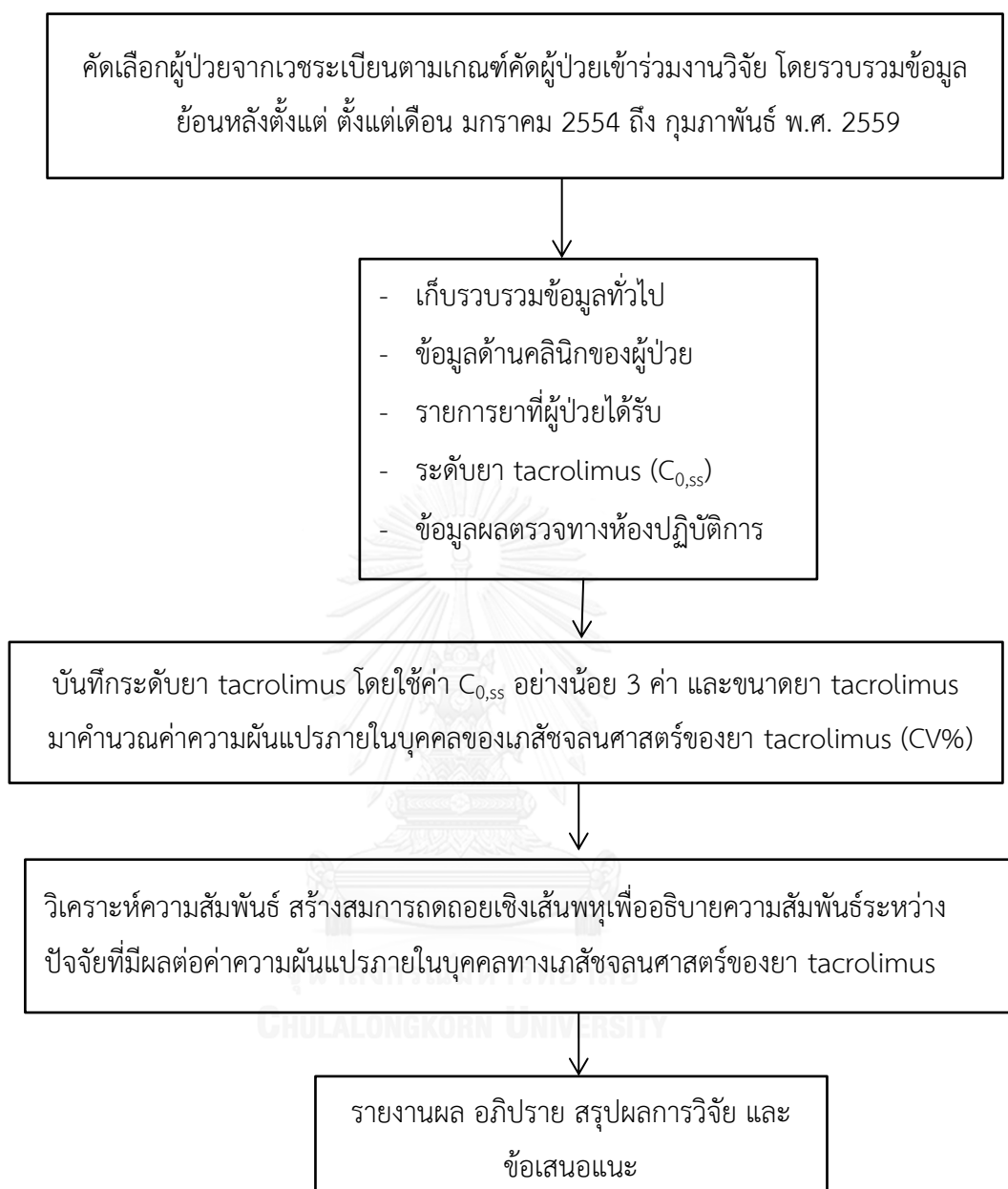
5. รายงานผล อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

ตารางที่ 11 ข้อมูลการใช้สถิติวิเคราะห์

<p>สมมติฐาน 1: ปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ การใช้ยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB, PPI, จำนวนรายการยา, อายุ, ค่า CV% ของ hemoglobin และ albumin มีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ <math>C_0/dose</math> ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทยในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี</p>	
<p>ตัวแปร</p>	<p>สถิติที่ใช้วิเคราะห์</p>
<p>ตัวแปรอิสระ :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. การใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB และ/หรือ PPI</li> <li>2. จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ</li> <li>3. อายุ</li> <li>4. ค่าความผันแปรของ hemoglobin</li> <li>5. ค่าความผันแปรของ albumin</li> </ol> <p>ตัวแปรตาม : ค่า CV% ของ <math>C_0/dose</math> ของยา tacrolimus</p>	<p>ใช้สถิติวิเคราะห์ Pearson's correlation และสถิติสหสัมพันธ์อันดับ (Spearman's rank correlation) เพื่อหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient, r) ในการวิเคราะห์ผล</p>
<p>สมมติฐาน 2: ค่าเฉลี่ยค่า CV% ของ <math>C_0/dose</math> ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมที่ศึกษาที่ต่างกันมีค่าแตกต่างกัน</p>	
<p>ตัวแปร</p>	<p>สถิติที่ใช้วิเคราะห์</p>
<p>ตัวแปรอิสระ :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ยาที่ใช้ร่วมกับยา tacrolimus <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 DHP-CCB</li> <li>1.2 PPI</li> <li>1.3 DHP-CCB ร่วมกับ PPI</li> <li>1.4 ไม่ได้รับยาทั้ง DHP-CCB และ PPI</li> </ol> </li> </ol> <p>ตัวแปรตาม : ค่า CV% ของ <math>C_0/dose</math> ของยา tacrolimus</p>	<p>One-way ANOVA เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ <math>C_0/dose</math> ของยา tacrolimus</p>

ตารางที่ 11 ข้อมูลการใช้สถิติวิเคราะห์ (ต่อ)

ตัวแปร	สถิติที่ใช้วิเคราะห์
<p>สมมติฐาน 3: ปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB, PPI, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, อายุ, CV% ของ hemoglobin และ albumin มีผลต่อค่า CV% ของ <math>C_0/dose</math> ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทยในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี หรือไม่ อย่างไร</p> <p><b>ตัวแปรอิสระ :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ยาที่ใช้ร่วมกับยา tacrolimus               <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 DHP-CCB</li> <li>1.2 PPI</li> <li>1.3 DHP-CCB ร่วมกับ PPI</li> <li>1.4 ไม่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม</li> </ol> </li> <li>2. จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ</li> <li>3. อายุ</li> <li>4. ค่าความผันแปรของ hemoglobin</li> <li>5. ค่าความผันแปรของ albumin</li> </ol> <p><b>ตัวแปรตาม :</b> ค่า CV% ของ <math>C_0/dose</math> ของยา tacrolimus</p>	<p>ใช้สถิติวิเคราะห์ถดถอยเชิงพหุแบบปกติ (multiple regression analysis; MRA) เพื่อหาค่า coefficient of determination (<math>R^2</math>) และสร้างสมการถดถอยพหุเชิงเส้น เพื่อทำนายค่า CV% ของ <math>C_0/dose</math> ของยา tacrolimus จากปัจจัยซึ่งมีความสัมพันธ์ ดังสมการนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>CV\% \text{ ของ } C_0/dose = b_0 + b_1(\text{การใช้ยาร่วม}) + b_2(\text{จำนวนรายการยา}) + b_3(\text{อายุ}) + b_4(\text{CV\% ของ hemoglobin}) + b_5(\text{CV\% ของ albumin})</math></li> <li>2. <math>CV\% \text{ ของ } C_0/dose = \beta_1(\text{การใช้ยาร่วม}) + \beta_2(\text{จำนวนรายการยา}) + \beta_3(\text{อายุ}) + \beta_4(\text{CV\% ของ hemoglobin}) + \beta_5(\text{CV\% ของ albumin})</math></li> </ol>



### แผนภูมิที่ 1 สรุปขั้นตอนการดำเนินโครงการ

#### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ทางห้องปฏิบัติการ - ใช้เครื่อง ARCHITECT system<sup>®</sup> I1000SR, Abbott laboratories เป็นเครื่องมือที่ใช้ตรวจวัดระดับของ tacrolimus ที่ห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งวัดด้วยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) โดยข้อมูลของทางบริษัท Abbott laboratories รายงานผลตรวจรับรองวิธีวิเคราะห์ของ

เครื่องมือไว้ ดังนี้ <sup>[153]</sup>

- การทดสอบความไว (sensitivity) ARCHITECT tacrolimus assay มี lower limit of quantification เท่ากับ 0.8 ng/ml และมี upper linear range of assay เท่ากับ 30
  - การทดสอบความแม่นยำ (precision) Intra และ inter-assay variability ของ tacrolimus concentration 5, 11 และ 22 ng/ml มีค่า coefficient of variation น้อยกว่า ร้อยละ 10
  - การทดสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์ (accuracy) ที่ tacrolimus concentration 6.9, 9.3, 15.2 และ 18.8 ng/ml มีค่า mean recovery เท่ากับ ร้อยละ 102 (ร้อยละ 98-107)
- เครื่องมือตรวจผลทางห้องปฏิบัติการทั่วไป

### เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

แบบบันทึกเก็บข้อมูล (แสดงอยู่ในภาคผนวก ก) ประกอบด้วย

- ข้อมูลทั่วไป : ข้อมูลการปลูกถ่ายไต การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และยาอื่น ๆ
- ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประวัติโรคที่เป็นร่วม และผลการวินิจฉัยของแพทย์
- ข้อมูลระดับยา tacrolimus ในเลือด
  - ข้อมูลขนาดยา tacrolimus ที่ผู้ป่วยได้รับ

### ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration) ยึดหลักการดังนี้

#### หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

ผู้วิจัยจะใช้ข้อมูลที่ต้องอย่างครบถ้วน รวมถึงผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลทั้งหมดไว้เป็นความลับ โดยจะไม่มีข้อมูลใดในงานวิจัยที่ตีพิมพ์ที่จะอ้างอิงถึงตัวผู้เข้าร่วมงานวิจัยนี้ได้

#### หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-beneficence)

ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจจะไม่รับประโยชน์โดยตรง แต่จะทราบข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB, PPI, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, อายุ, CV% ของ hemoglobin และ CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อวิชาการส่วนรวม เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางแผนการรักษา ประเมินความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ และใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทย ในการทำวิจัยในด้านต่าง ๆ ต่อไปในอนาคต

### หลักความยุติธรรม (Justice)

ข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ที่ได้กำหนดจะถูกนำมาใช้ในงานวิจัยได้  
อย่างเท่าเทียมกัน



## บทที่ 4

### ผลการศึกษาวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB, PPI, อายุ, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, ค่า CV% ของ hemoglobin และค่า CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus และสร้างสมการถดถอยพหุเพื่อทำนายค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยชาวไทย โดยเก็บข้อมูลเก็บแบบย้อนหลัง จากผู้ป่วยที่ได้รับบริการที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 ซึ่งมีคุณสมบัติผ่านเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย รวมทั้งหมดจำนวนทั้งสิ้น 128 คน และผลตรวจวัดระดับยาที่สภาวะคงที่ 1,385 ตัวอย่าง ดังรายละเอียดการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในรูปที่ 2 ผลการศึกษาสามารถแบ่งออกเป็น 5 ส่วน ดังนี้

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

- 1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
- 1.2 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- 1.3 ข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI
- 1.4 ข้อมูลค่าระดับยาในเลือด และค่าที่เกี่ยวข้อง

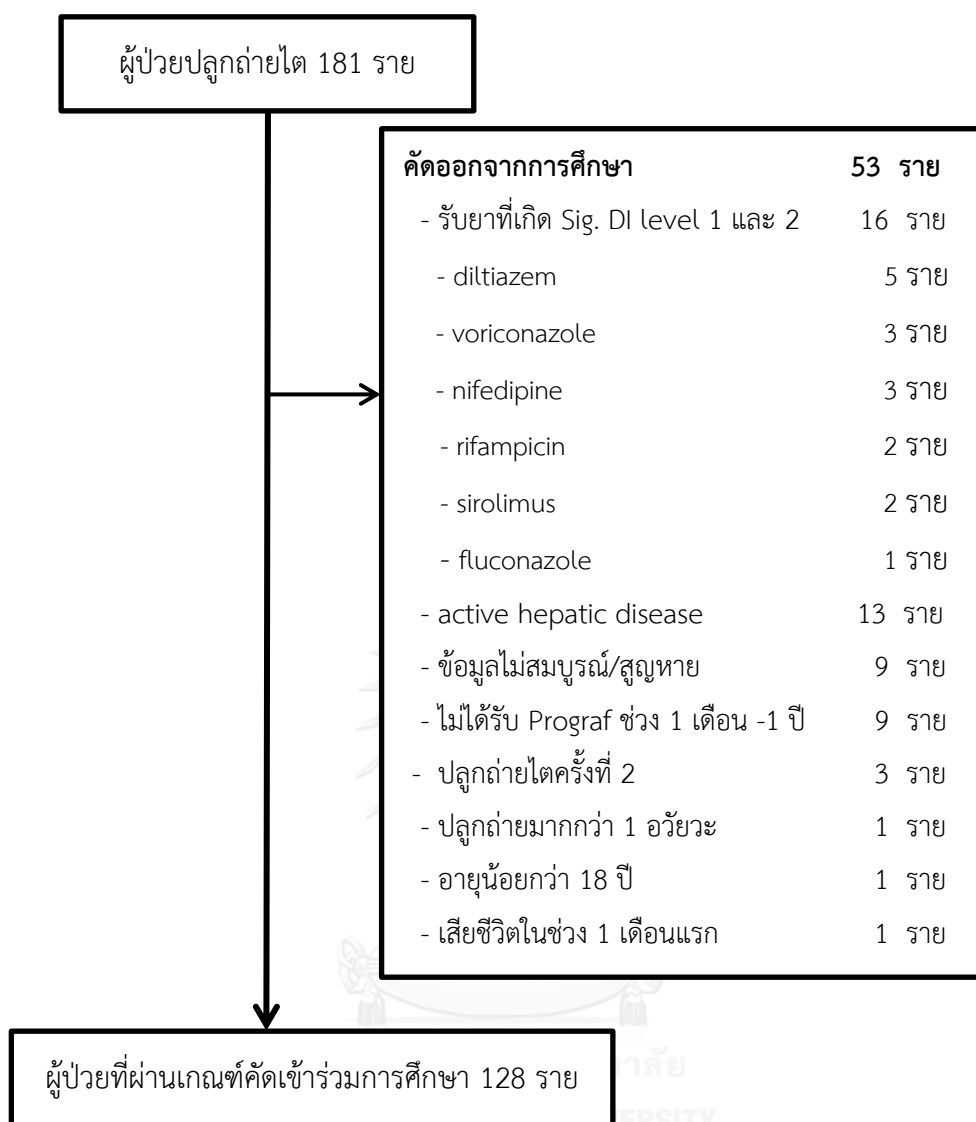
#### ส่วนที่ 2 ข้อมูลความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

#### ส่วนที่ 3 ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

#### ส่วนที่ 4 ผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ที่แตกต่างกัน

#### ส่วนที่ 5 การสร้างสมการทำนายค่าค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus





รูปที่ 2 การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

#### 1.1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต

ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา 128 ราย พบว่า เป็นเพศชาย ในสัดส่วนใกล้เคียงกับเพศหญิงโดยเป็นเพศชาย 71 ราย และเพศหญิง 57 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 55.5 และ 44.5 ตามลำดับ อายุเฉลี่ยในวันที่ปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยเท่ากับ  $42.6 \pm 11.8$  ปี ค่ามัธยฐาน (IQR) ของน้ำหนักเท่ากับ 56.47 (51.41- 64.60) กิโลกรัม ผู้ป่วยใช้สิทธิ์การรักษาประกันสังคมใน สัดส่วนที่สูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 37.5 และโรคร่วมที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนปลูกถ่ายไตส่วนใหญ่คือ ความดันโลหิตสูง คิดเป็นร้อยละ 82

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 89.1) ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี hemodialysis ก่อนผ่าตัดปลูกถ่ายไต ร้อยละ 47.3 ของผู้ป่วยไม่เกิด delayed graft function และค่ามัธยฐาน (IQR) ของระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลภายหลังการปลูกถ่ายไต 14 (11- 20) วัน

จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงเวลาที่ศึกษา โดยเฉลี่ยเท่ากับ  $9 \pm 2$  รายการ สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับในสัดส่วนมากที่สุด คือ tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil และ prednisolone คิดเป็นร้อยละ 77.3 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ prednisolone ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน คิดเป็นร้อยละ 93 ในเวลาใดเวลาหนึ่ง ระหว่าง 1 เดือนถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต มีผู้ป่วยได้รับทั้งยาในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI บ่อยที่สุด, ได้รับ DHP-CCB เพียงกลุ่มเดียว, PPI เพียงกลุ่มเดียว และไม่ได้รับทั้ง DHP-CCB และ PPI คิดเป็นร้อยละ 36.7, 24.2, 20.3 และ 18.8 ตามลำดับ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

รายละเอียดข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (ค่าต่ำสุด - สูงสุด)	ค่ามัธยฐาน [IQR]
เพศ (คน)		
หญิง	57 (44.5)	-
ชาย	71 (55.5)	-
อายุ (ปี)	$42.6 \pm 11.8$ (19 - 73)	41 (34- 51)
น้ำหนัก (กิโลกรัม) *	$58.32 \pm 10.50$ (37.35 - 91.95)	56.47 (51.41- 64.60)
ยาที่ใช้ร่วมที่ศึกษา (คน)		
DHP-CCB	31 (24.2)	-
PPI	26 (20.3)	-
ได้รับ DHP-CCB ร่วมกับ PPI	47 (36.7)	-
ไม่ได้รับทั้ง DHP-CCB และ PPI	24 (18.8)	-
ได้รับยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB		
Amlodipine (2.5-20 มก./วัน)	67 (52.3)	-
Manidipine (5-40 มก./วัน)	12 (9.4)	-
Lercanidipine (10-40 มก./วัน)	4 (3.1)	-
Felodipine (2.5-10 มก./วัน)	1 (0.8)	-

ตารางที่ 12 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

รายละเอียดข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (ค่าต่ำสุด - สูงสุด)	ค่ามัธยฐาน [IQR]
ได้รับยาพร้อมในกลุ่ม PPI Omeprazole (20-40 มก./วัน) Esomeprazole (20-40 มก./วัน)	70 (54.7) 4 (3.1)	- -
จำนวนรายการยาที่ได้รับ (รายการ)	9 $\pm$ 2 (4 - 15)	9.1 (7.4 - 10.6)
สิทธิการรักษา (คน) ประกันสังคม ข้าราชการ บัตรทอง (30 บาท รักษาทุกโรค) เงินสด อื่น ๆ	48 (37.5) 37 (28.9) 25 (19.5) 11 (8.6) 7 (5.5)	- - - - -
โรคร่วมที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนปลูกถ่ายไต (คน) ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน	105 (82) 27 (21.1) 15 (11.7)	- - -
การบำบัดทดแทนไตก่อนปลูกถ่ายอวัยวะ (คน) Hemodialysis (HD) Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) อื่น ๆ/ไม่พบข้อมูล	114 (89.1) 10 (7.8) 4 (3.1)	- - -

ตารางที่ 12 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

รายละเอียดข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (ค่าต่ำสุด - สูงสุด)	ค่ามัธยฐาน [IQR]
โรคที่เป็นสาเหตุของการปลูกถ่ายไต (คน)		
ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด	62 (48.4)	-
อื่น ๆ	19 (14.8)	-
Diabetic nephropathy	15 (11.7)	-
IgA nephropathy	13 (10.2)	-
Chronic glomerulonephritis	8 (6.3)	-
Lupus nephritis	7 (5.5)	-
Congenital cystic disease	3 (2.3)	-
ไม่พบข้อมูล	1 (0.8)	-
ระยะเวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ภายหลังการปลูกถ่ายไต (length of stay) (วัน) *	16.9 $\pm$ 8.4 (9 - 47)	14 (11 - 20)
ได้รับ prednisolone ในสูตรยากด ภูมิคุ้มกัน (คน)		
ได้รับ	120 (93.8)	-
ไม่ได้รับ	8 (6.3)	-
สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ (คน)		
TAC + MMF+ PRD	99 (77.3)	-
TAC + MPA + PRD	18 (14.1)	-
TAC + MMF	5 (3.9)	-
TAC + MMF สลับ MPA + PRD	3 (2.3)	-
TAC + MPA	3 (2.3)	-
จำนวน $C_0$ ที่ steady state ของผู้ป่วย แต่ละราย (ตัวอย่าง/ราย) *	10.82 $\pm$ 4.50 (3 - 26)	10 (8 - 13)
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (คน)	128	

คำย่อ TAC – Tacrolimus, MMF – Mycophenolate mofetil, MPA – Mycophenolic acid และ

PRD - prednisolone

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

### 1.2. ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ในวันที่มีการตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วย 128 ราย พบว่า มีระดับ hemoglobin โดยเฉลี่ยเท่ากับ  $12.42 \pm 1.57$  กรัม/ดล. ค่ามัธยฐาน (IQR) ของ albumin เท่ากับ 4.32 (4.20 - 4.55) กรัม/ดล. ระดับของ hematocrit โดยเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ  $38.19 \pm 4.66$  ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระดับ serum creatinine ( $S_{cr}$ ) และระดับของ blood urea nitrogen (BUN) เท่ากับ 1.27 (1.04 - 1.57) มก./ดล. และ 16.95 (13.90 - 21.93) มก./ดล. ตามลำดับ

ผลตรวจที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับ พบว่า ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระดับ alanine aminotransferase (ALT) และระดับของ aspartate transaminase (AST) เท่ากับ 20 (14.25 - 29.00) และ 20 (17.00 - 26.33) ยูนิต/ลิตร และระดับของ alkaline phosphatase (ALP) เท่ากับ 87.50 (63 - 121) ยูนิต/ลิตร

ผลตรวจที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือด พบว่า ค่ามัธยฐาน (IQR) ของจำนวน white blood cell (WBC) เท่ากับ 6,674.17 (5,491.47 - 8326.46) เซลล์/มม.<sup>3</sup> โดยมีจำนวน polymorphonuclear cell (PMN) โดยเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ  $65.35 \pm 8.06$  จำนวน lymphocyte โดยเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ  $24.68 \pm 8.06$  และค่ามัธยฐาน (IQR) ของจำนวน platelet เท่ากับ 232,166.70 (199,683.30 - 266,083.33) เซลล์/มม.<sup>3</sup>

ผลตรวจการตรวจวัดระดับไขมัน พบว่า ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระดับของ triglyceride มีค่าเท่ากับ 120.89 (100 - 169) มก./ดล. ค่าเฉลี่ยระดับของ cholesterol เท่ากับ  $205.50 \pm 37.30$  มก./ดล. และค่าเฉลี่ยระดับของ low-density lipoprotein (LDL) เท่ากับ  $121.17 \pm 30.58$  มก./ดล. และค่ามัธยฐาน (IQR) ของระดับของ high-density lipoprotein (HDL) เท่ากับ 60.58 (51 - 80) มก./ดล. ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 13

### ตารางที่ 13 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเฉลี่ยในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (ต่ำสุด - สูงสุด)	ค่ามัธยฐาน [IQR]
hemoglobin (กรัม/ดล.)	$12.42 \pm 1.57$ (9.01 - 15.76)	12.24 [11.30 - 13.68]
albumin (กรัม/ดล.)	$4.34 \pm 0.31$ (3.58 - 6)	4.32 [4.20 - 4.55]
hematocrit (ร้อยละ)	$38.19 \pm 4.66$ (27.56 - 48.67)	37.50 [34.77 - 42.00]

ตารางที่ 13 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเฉลี่ยในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต (ต่อ)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (ต่ำสุด - สูงสุด)	ค่ามัธยฐาน [IQR]
serum creatinine (มก./ดล.) *	1.39 $\pm$ 0.54 (0.55 – 5.28)	1.29 [1.04 - 1.57]
blood urea nitrogen (มก./ดล.) *	18.35 $\pm$ 6.85 (5.28 – 46.9)	16.95 [13.90 - 21.93]
alanine aminotransferase (ยูนิต/ลิตร) *	26.30 $\pm$ 20.02 (5 - 123)	20 [14.25 - 29.00]
aspartate transaminase (ยูนิต/ลิตร) *	22.76 $\pm$ 9.3 (10 -53.67)	20 [17.00 - 26.33]
alkaline phosphatase (ยูนิต/ลิตร) *	113.54 $\pm$ 91.80 (12 -557)	87.50 [63 - 121]
white blood cell count (เซลล์/มล.) *	7,217.1 $\pm$ 2,7071.37 (3,275 – 24,554.44)	6674.17 [5,491.62 - 8326.46]
polymorphonuclear cell count (ร้อยละ)	65.35 $\pm$ 8.45 (34.68 – 90.85)	65.31 [60.04 - 70.61]
lymphocyte (ร้อยละ)	24.68 $\pm$ 8.06 (8.90 – 56.96)	23.93 [18.85 - 29.70]
platelet count $\times 10^3$ (เซลล์/ มม. <sup>3</sup> )*	239,486.77 $\pm$ 55,267.95 (127,833.30 – 392,500.00)	232,166.70 [199,683.33 - 266,083.33]
triglyceride (มก./ดล.) *	139.80 $\pm$ 64.82 (40 - 473.8)	120.89 [100 - 169]
cholesterol (มก./ดล.)	205.50 $\pm$ 37.30 (114.8 – 301.17)	205.6 [178.79 - 234.50]
low-density lipoprotein (มก./ดล.)	121.17 $\pm$ 30.58 (37 – 203.33)	117.29 [99.38 - 140.73]
high-density lipoprotein (มก./ดล.) *	65.5 $\pm$ 20.2 (32 - 136)	60.58 [51 - 80]

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

เมื่อพิจารณาลักษณะของปัจจัยทางคลินิกที่มีรายงานการศึกษาว่ามีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้แก่ albumin, hemoglobin, hematocrit และ  $S_{cr}$  ที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง ได้แก่ ระดับของ albumin ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี มีค่ามัธยฐาน (IQR) 4.32 (4.20 - 4.55) โดยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ albumin และ ค่าความผันแปรของระดับ albumin ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี มีค่าเท่ากับ 0.2157 (0.1515 - 0.2688) และ 4.91 (3.49 - 6.14) ตามลำดับ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ระดับ albumin ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต

Albumin	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
ค่าเฉลี่ย (กรัม/ดล.) *	4.34 $\pm$ 0.31	3.58 - 6.00	4.32	4.20 - 4.55
S.D. (กรัม/ดล.) *	0.2406 $\pm$ 0.2539	0.0500 - 2.6870	0.2157	0.1515 - 0.2688
CV% (ร้อยละ) *	5.42 $\pm$ 4.43	1.08 - 44.78	4.91	3.49 - 6.14

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ค่าเฉลี่ยของระดับ hemoglobin ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี มีค่า  $12.91 \pm 1.60$  กรัม/ดล โดยค่ามัธยฐาน (IQR) ของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ hemoglobin และ ค่าความผันแปรของระดับ hemoglobin ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี มีค่าเท่ากับ 0.9946 (0.67 - 1.40) และ 8.04 (5.32 - 11.09) ตามลำดับ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ระดับ hemoglobin ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต

Hemoglobin	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
ค่าเฉลี่ย (กรัม/ดล.)	12.42 $\pm$ 1.57	9.01 - 15.76	12.24	11.30 - 13.67
S.D. (กรัม/ดล.) *	1.0862 $\pm$ 0.5814	0.2289 - 3.1341	0.9946	0.67 - 1.40
CV% (ร้อยละ) *	8.83 $\pm$ 4.73	1.61 - 27.27	8.04	5.32 - 11.09

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ค่าเฉลี่ยของระดับ hematocrit ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี มีค่าร้อยละ  $39.84 \pm 5.05$  โดยค่ามัธยฐาน (IQR) ของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ hematocrit และ ค่าความผันแปรของระดับ hematocrit ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี มีค่าเท่ากับ 2.8349 (1.89 - 4.24) และ 7.74 (5.14 - 11.17) ตามลำดับ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ระดับ hematocrit ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

Hematocrit	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
ค่าเฉลี่ย (ร้อยละ)	38.19 $\pm$ 4.66	27.56 – 48.67	37.50	34.77 - 42
S.D. (ร้อยละ) *	3.2777 $\pm$ 1.8298	0.7805 - 10.1278	2.8349	1.89 - 4.24
CV% (ร้อยละ) *	8.62 $\pm$ 4.93	2.18 - 27.31	7.74	5.14 - 11.17

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระดับ  $S_{Cr}$  ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี มีค่า 1.29 (1.04 - 1.57) โดยค่ามัธยฐาน (IQR) ของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับ  $S_{Cr}$  และ ค่าความผันแปรของระดับ  $S_{Cr}$  ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี มีค่าเท่ากับ 0.1320 (0.09 - 0.20) และ 10.49 (8.14 – 13.84) ตามลำดับ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 ระดับ serum creatinine ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

Serum creatinine	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
ค่าเฉลี่ย (มก./ดล.) *	1.39 $\pm$ 0.55	0.55 – 5.28	1.29	1.04 - 1.57
S.D. (มก./ดล.) *	0.1704 $\pm$ 0.1190	0.0058-0.7515	0.1320	0.09 - 0.20
CV% (ร้อยละ) *	12.06 $\pm$ 6.43	0.82 - 39.62	10.49	8.14 – 13.84

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

เมื่อพิจารณาลักษณะของปัจจัยทางคลินิกเพิ่มเติมเฉพาะช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ซึ่งเป็นช่วงที่สภาวะทางคลินิกของผู้ป่วยค่อนข้างคงที่ พบว่าลักษณะของปัจจัยทางคลินิกมีความใกล้เคียงกับผลที่ได้ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ดังแสดงไว้ในภาคผนวก ข

1.3 การใช้ยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ภายหลังจากปลูกถ่ายไตในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

จากการรวบรวมข้อมูลการใช้ยาร่วมที่ศึกษา DHP-CCB และ PPI พบว่า ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต พบว่า มีผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB ร่วมกับยาในกลุ่ม PPI, ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB, ได้รับยาในกลุ่ม PPI และไม่ได้รับทั้งยาในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ร้อยละ 36.7, 24.2, 20.3 และ 18.8 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งหยุดใช้ยาเหล่านี้ ส่งผลให้สัดส่วนการใช้ยาร่วมที่ศึกษาในแต่ละช่วงแตกต่างกัน ดังแสดงรายละเอียดไว้ในภาคผนวก ข สำหรับข้อมูลในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต แสดงรายละเอียดไว้ในตารางที่ 18



ตารางที่ 18 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

ยาที่ได้รับ	จำนวน(คน)	ร้อยละ
DHP-CCB	31	24.2
PPI	26	20.3
ได้รับ DHP-CCB ร่วมกับ PPI	47	36.7
ไม่ได้รับทั้ง DHP-CCB และ PPI	24	18.8
รวม	128	100

1.4 ผลการตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในเลือด และผลตรวจอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

ข้อมูลของ  $C_0$  ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต มีค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับ 7.20 (6.33 - 7.81) นาโนกรัม/มล. โดยขนาดยา tacrolimus ต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับมีค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับ 5.46 (3.91 - 7.60) มก. ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 19

ตารางที่ 19 ระดับยา tacrolimus ในเลือด และขนาดยา tacrolimus ที่ผู้ป่วยได้รับ ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต (n = 128)

$C_0$	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
$C_0$ (นาโนกรัม/มล.) *	7.20 $\pm$ 1.39	3.43 - 12.75	7.20	6.33 - 7.81
ขนาดยาต่อวัน (มก./วัน)*	5.97 $\pm$ 2.63	2.00 - 14.33	5.46	3.91 - 7.60
จำนวนของ $C_0$ (ตัวอย่าง/ราย) *	10.82 $\pm$ 4.50	3 -26	10	8 - 13

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระดับยา tacrolimus ต่อขนาดยาต่อวันที่รับประทาน ( $C_0$ /dose) ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี มีค่าเท่ากับ 1.3 (0.87 - 2.00) นาโนกรัม/มล./มก. และมีค่ามัธยฐาน (IQR) ของค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับยา tacrolimus ต่อขนาดยาต่อวันที่รับประทาน (SD ของ  $C_0$ /dose) ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี เท่ากับ 0.3205 (0.23 - 0.51) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 20

ตารางที่ 20 ข้อมูลค่าระดับยาในเลือดต่อขนาดยาต่อวัน ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต (n = 128)

$C_0$ /dose	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
$C_0$ /dose เฉลี่ย (นาโนกรัม/มล./มก.) *	1.51 $\pm$ 0.78	0.25 - 4.50	1.3	0.87 - 2.00
S.D. ของ $C_0$ /dose *	0.4122 $\pm$ 0.3260	0.0572 - 2.1898	0.3205	0.23 - 0.51

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)



## ส่วนที่ 2 ข้อมูลความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

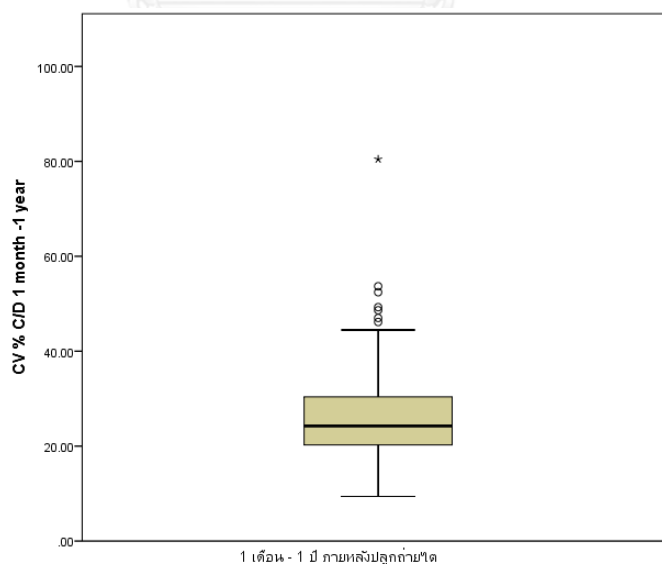
ค่ามัธยฐาน (IQR) ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose และ  $C_0$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต โดยมีค่าเท่ากับร้อยละ 24.26 (20.24 – 30.52) และ 27.64 (21.93 - 34.16) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 21

ตารางที่ 21 ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus และความเข้มข้นของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต (n = 128)

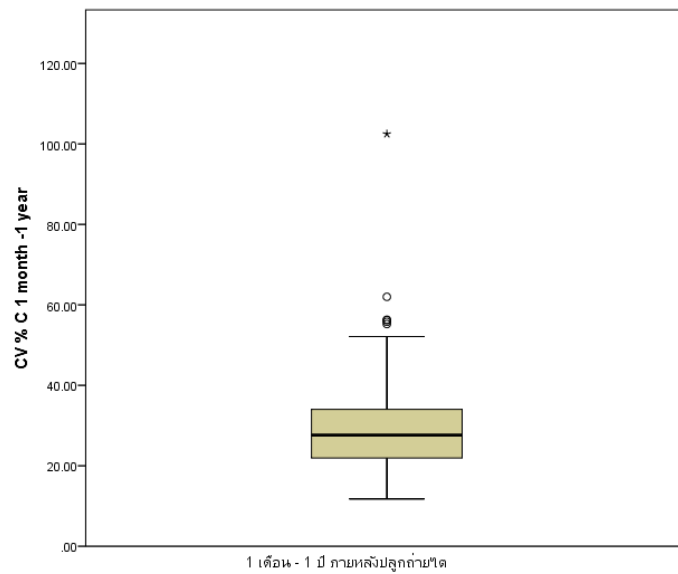
CV%	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
CV% ของ $C_0$ /dose *	26.50 $\pm$ 10.15	9.41 - 80.46	24.26	20.24 – 30.52
CV% ของ $C_0$ *	29.40 $\pm$ 12.44	11.75 - 102.47	27.64	21.93 - 34.16

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

รูปที่ 3 และรูปที่ 4 แสดงค่า CV% ของ  $C_0$ /dose และ CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต โดยแสดงรูปเพิ่มเติม CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 6 เดือน และ ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ไว้ในรูปที่ ภาคผนวก ญ



รูปที่ 3 ค่าความผันแปรภายในบุคคล (CV%) ของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus ( $C_0$ /dose) ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี (n = 128) ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

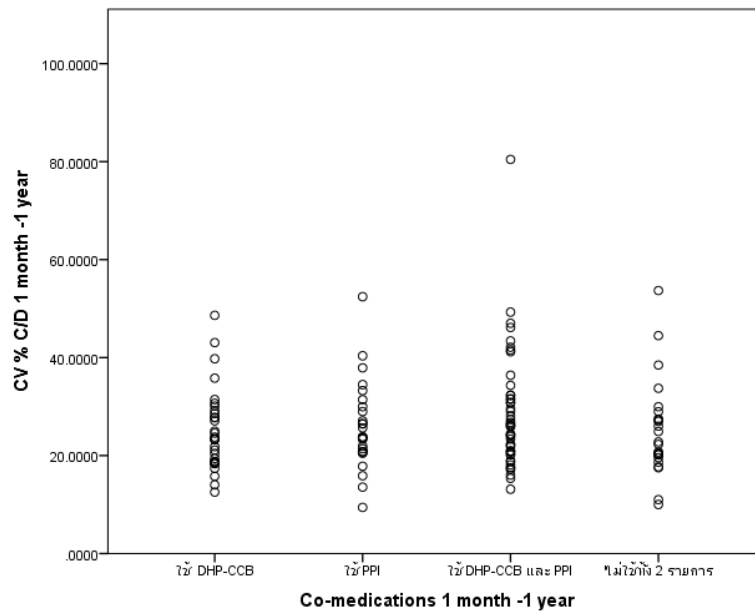


รูปที่ 4 ค่าความผันแปรภายในบุคคล (CV%) ของความเข้มข้นของยา tacrolimus ( $C_0$ ) ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ( $n = 128$ ) ภายหลังการปลูกถ่ายไต

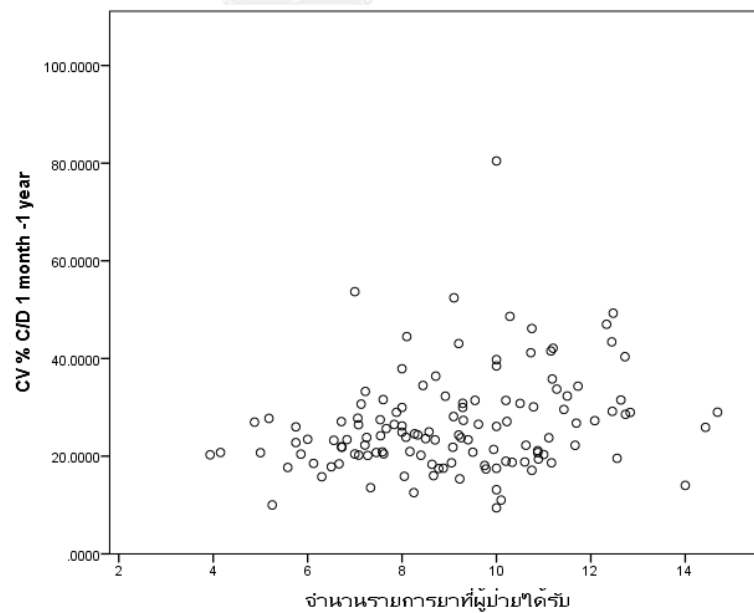
### ส่วนที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

#### 3.1. ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต

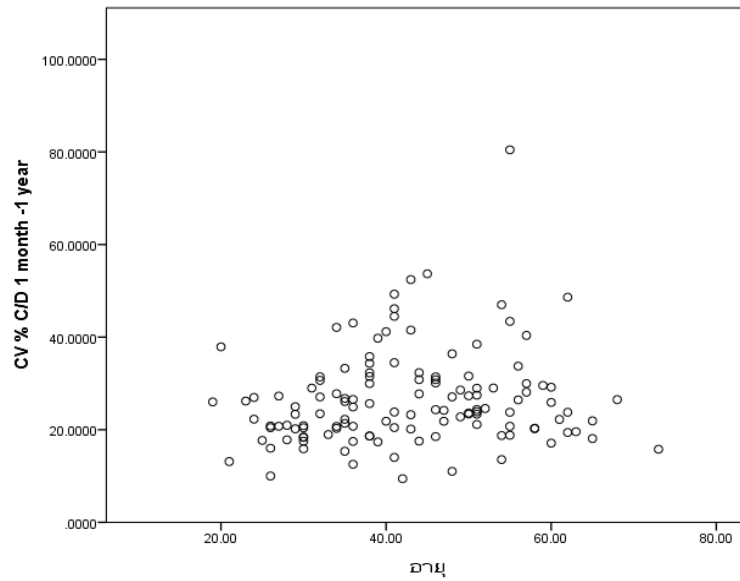
เพื่อประเมินผลกระทบของปัจจัยที่ต้องการศึกษาทั้งหมด 5 ปัจจัย ได้แก่ 1) การเข้าร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI 2) จำนวนรายการยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับ 3) อายุ 4) CV % ของ albumin และ 5) CV % ของ hemoglobin ต่อค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต ผู้วิจัยได้ทำ scatter plot แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอายุ, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ albumin, การเข้ายาในกลุ่ม DHP-CCB หรือ PPI, และ CV% ของ hemoglobin กับ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ไว้ในรูปที่ 5 ถึง 9 ตามลำดับ และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเหล่านี้กับ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus โดยใช้การทดสอบ Pearson's correlation และ Spearman's rank correlation พบว่ามีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ CV% ของ  $C_0$ /dose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเพียง 2 ปัจจัย คือ จำนวนรายการยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับ และ CV % ของ hemoglobin ในช่วง 1 เดือน – 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต โดยที่จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งมีความสัมพันธ์ในระดับน้อย (ค่า r มีค่าอยู่ในช่วง 0.2 ถึง 0.5) และ CV% ของ hemoglobin ซึ่งมีความสัมพันธ์ในระดับน้อยมาก (ค่า r มีค่าน้อยกว่า 0.2) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 22



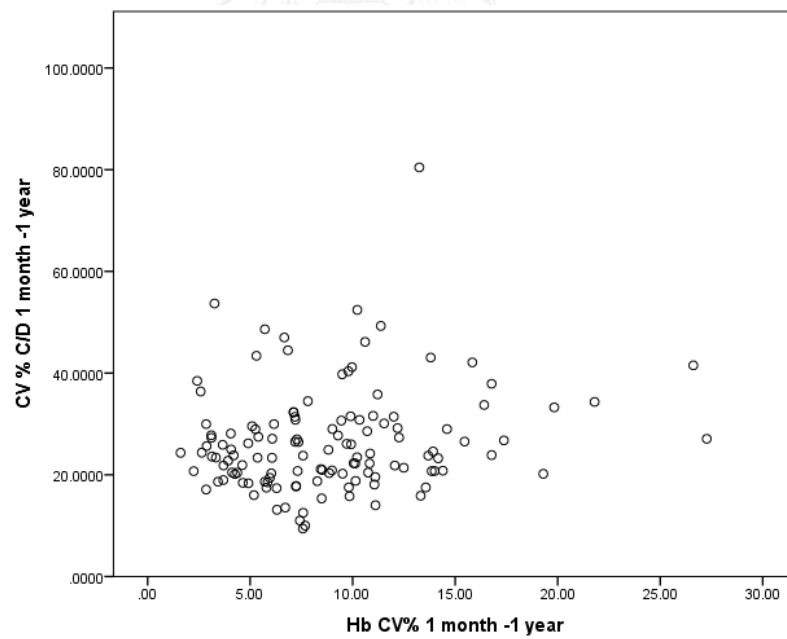
รูปที่ 5 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI กับ ค่า CV % ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus



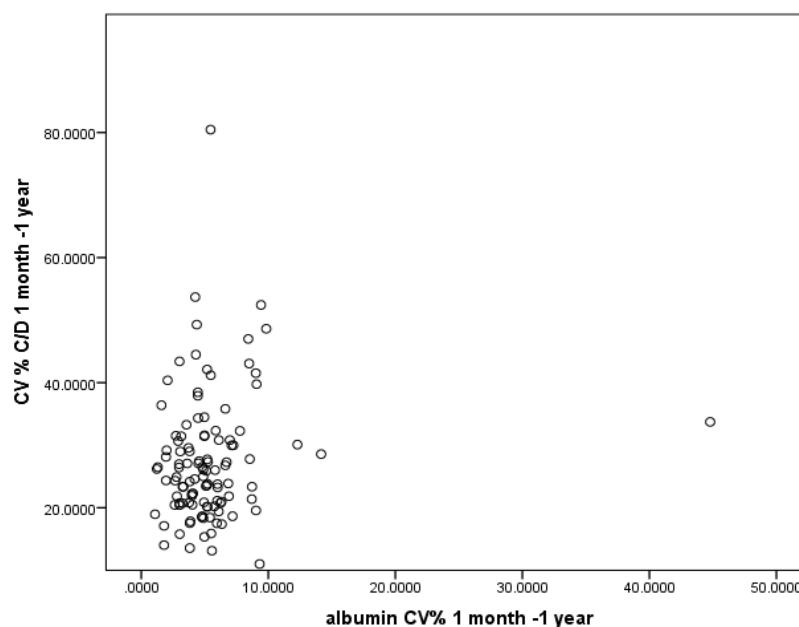
รูปที่ 6 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับกับ ค่า CV % ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus



รูปที่ 7 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับ ค่า CV % ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus



รูปที่ 8 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ hemoglobin กับ ค่า CV % ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus



รูปที่ 9 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ albumin กับ ค่า CV % ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus

ตารางที่ 22 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของปัจจัยที่ต้องการศึกษากับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต

ปัจจัยที่เลือกมาศึกษา	จำนวน (คน)	CV% ของ $C_0$ /dose	
		ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	p-value
จำนวนรายการยาเฉลี่ย (รายการ)	128	0.252	0.004 <sup>+</sup>
CV % ของ hemoglobin (ร้อยละ)	128	0.176	0.047 <sup>+</sup>
อายุ (ปี)	128	0.140	0.115
CV % ของ albumin (ร้อยละ)	110	0.135	0.161

<sup>+</sup> พบนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ Pearson's correlation

เนื่องจากปัจจัยมีเพียง 2 ปัจจัยที่เลือกมาศึกษาที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus เพิ่มเติมอีก 5 ปัจจัย ได้แก่



hematocrit<sup>[22-26, 88, 154]</sup>,  $S_{cr}$ <sup>[25]</sup>, AST<sup>[29]</sup>, lymphocyte count<sup>[155]</sup> และ HDL<sup>[155]</sup> กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus เพิ่มเติมด้วย

ผลการวิเคราะห์พบว่า มีเพียง 3 ปัจจัย ที่มีความสัมพันธ์กับ ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของ ยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ CV% ของ hematocrit, CV% ของ  $S_{cr}$ , และ AST โดย ทั้ง 3 ปัจจัยมีความสัมพันธ์กับ ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในระดับน้อย (ค่า r มีค่า 0.2 ถึง 0.5) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 23

**ตารางที่ 23 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต**

ปัจจัย ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี	จำนวน (คน)	CV% ของ $C_0$ /dose	
		ค่าสัมประสิทธิ์ สหสัมพันธ์	p-value
AST เฉลี่ย (ยูนิต/ลิตร)	81	0.330	0.003 <sup>+</sup>
CV% ของ hematocrit (ร้อยละ)	128	0.223	0.012 <sup>+</sup>
CV% ของ $S_{cr}$ (ร้อยละ)	128	0.202	0.022 <sup>+</sup>
Lymphocyte เฉลี่ย (ร้อยละ)	128	-0.172	0.052
HDL เฉลี่ย (มก./ดล.)	114	-0.149	0.115

<sup>+</sup> พบนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง  
ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ Pearson's correlation

จากการทบทรม พบว่าการศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่ใช้  $C_0$  อย่างน้อย 3 จุด ในการคำนวณ หาค่าความผันแปรภายในบุคคล (CV% ของ  $C_0$ /dose และ  $C_0$ ) ของยา tacrolimus<sup>[6, 7, 9, 33]</sup> แต่เนื่องจากมีบางการศึกษาใช้  $C_0$  อย่างน้อย 4 จุด<sup>[32]</sup> ในการคำนวณหาค่าความผันแปรภายในบุคคล (CV% ของ  $C_0$ ) ของยา tacrolimus ผู้วิจัยจึงเลือกวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวน  $C_0$  ตั้งแต่ 4 จุดขึ้นไป เพิ่มเติม แสดงผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์ไว้ในภาคผนวก ซ

การศึกษานี้กำหนดไว้ว่าผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษาต้องมีค่า  $C_0$  ที่ steady state ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต ไม่น้อยกว่า 3 ค่า ซึ่งจำนวน  $C_0$  ต่อ รายของผู้ป่วยในการศึกษานี้ค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับ 10 (8-14) ตัวอย่าง/ราย จำนวน  $C_0$  น้อยที่สุด และมากที่สุด เท่ากับ 3 และ 26 ตัวอย่าง/ราย ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม พบว่า มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีจำนวน  $C_0$  ต่อราย ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต ค่อนข้างมาก ดังแสดงในรูปที่ 16

ในภาคผนวก ฉ พบว่ามีผู้ป่วย 8 ราย ที่มีจำนวนครั้งของตัวอย่างเลือดตั้งแต่ 19 ครั้งขึ้นไป (แสดงข้อมูลของผู้ป่วยเหล่านี้อยู่ในตารางที่ 60 ภาคผนวก ฉ) ผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus และความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus เพิ่มเติมเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวน  $C_0$  ไม่ถึง 19 ตัวอย่าง จำนวน 120 ราย พบว่าค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus มีเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ  $26.80 \pm 7.14$  โดยผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ใกล้เคียงกับผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมด โดยแสดงผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus เพิ่มเติมไว้ในภาคผนวก ซ

เมื่อใช้สถิติถดถอยอย่างง่าย (simple regression) หาความสามารถในการทำนาย ขนาด และทิศทางของค่าสัมประสิทธิ์ ( $R^2$ , B และ  $\beta$ ) ของปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ได้แก่ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ CV% ของ hemoglobin, ค่าเฉลี่ย AST CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{cr}$  กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 24

**ตารางที่ 24 ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต**

ปัจจัย ในช่วง 1 เดือน - 1 ปี	R	$R^2$	B	SE	$\beta$	t	p-value
AST (ยูนิต/ลิตร) เฉลี่ย <sup>#</sup>	+0.330	0.109	0.379	0.122	0.330	3.107	0.003
จำนวนรายการยา (รายการ) <sup>*</sup>	+0.252	0.064	1.170	0.400	0.252	2.926	0.004
CV% ของ hematocrit (ร้อยละ) <sup>β</sup>	+0.223	0.050	0.458	0.179	0.223	2.562	0.012
CV% ของ $S_{cr}$ (ร้อยละ) <sup>+</sup>	+0.202	0.041	31.92	13.767	0.202	2.319	0.022
CV% ของ hemoglobin(ร้อยละ) <sup>&amp;</sup>	+0.176	0.031	0.377	0.188	0.176	2.005	0.047

<sup>#</sup> n = 81, <sup>\*</sup> n = 128, <sup>β</sup> n = 128, <sup>+</sup> n = 128, <sup>&</sup> n = 128

ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติถดถอยอย่างง่าย

นัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ส่วนที่ 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ที่แตกต่างกัน

ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ การได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB เพียงอย่างเดียว การได้รับยาในกลุ่ม PPI เพียงอย่างเดียว DHP-CCB ร่วมกับ PPI และไม่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้สถิติ ANOVA ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง ค่าเฉลี่ยของ CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่ม (p = 0.411) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 25

ตารางที่ 25 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose เฉลี่ยของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

ยาร่วม	จำนวน (คน) n=128	CV% ของ C <sub>0</sub> /dose เฉลี่ย (ร้อยละ)	S.D.	ค่าต่ำสุด (ร้อยละ)	ค่าสูงสุด (ร้อยละ)	F	p- value
DHP-CCB	31	25.11	8.33	12.54	48.62	0.967	0.411
PPI	26	25.84	8.94	9.41	52.43		
DHP-CCB และ PPI	47	28.48	11.86	13.12	80.46		
ไม่ได้รับทั้ง 2 กลุ่ม	24	25.14	9.86	10.00	53.68		

ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ One-way ANOVA

นัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$

ในทำนองเดียวกันเมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต 4 กลุ่ม โดยใช้สถิติ ANOVA ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.601$ ) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 26

ตารางที่ 26 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของค่า CV% ของ  $C_0$  เฉลี่ยของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

ยาร่วม	จำนวน (คน) n=128	CV% ของ $C_0$ เฉลี่ย (ร้อยละ)	S.D.	ค่าต่ำสุด (ร้อยละ)	ค่าสูงสุด (ร้อยละ)	F	p- value
DHP-CCB	31	29.86	11.67	11.75	61.99	0.624	0.601
PPI	26	28.00	10.61	12.98	55.22		
DHP-CCB และ PPI	47	31.00	14.32	15.07	102.47		
ไม่ได้รับทั้ง 2 กลุ่ม	24	27.21	11.46	12.15	56.29		

ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ One-way ANOVA

นัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$

เมื่อจำแนกค่าของ CV% ของ  $C_0/dose$  และ CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกลุ่ม DHP-CCB ยาทตามรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine มีค่า CV% ของ  $C_0/dose$  และ CV% ของ  $C_0$  สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกลุ่ม DHP-CCB รายการอื่น ๆ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $32.98 \pm 6.73$  และ  $32.10 \pm 3.86$  ตามลำดับ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 27

ตารางที่ 27 ค่าเฉลี่ยของ CV% ของ  $C_0/dose$  และ  $C_0$  ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกลุ่ม DHP-CCB จำแนกตามรายการยา

ยาร่วมกลุ่ม DHP-CCB	จำนวน (คน)	ค่า CV% (ร้อยละ)	ต่ำสุด-สูงสุด
<b>CV% ของ <math>C_0/dose</math> (ร้อยละ)</b>			
Amlodipine (2.5-20 มก./วัน)	67	24.33 (20.42-30.81) *	13.12 – 80.46
Manidipine (5-40 มก./วัน)	12	25.27 (16.39-34.74) *	12.54 – 49.28
Lercanidipine (10-40 มก./วัน)	4	$32.98 \pm 6.73$ **	25.90 – 42.11
Felodipine (2.5-10 มก./วัน)	1	19.41	-
<b>CV% ของ <math>C_0</math> (ร้อยละ)</b>			
Amlodipine (2.5-20 มก./วัน)	67	28.18 (22.41-34.52) *	11.75 – 102.47
Manidipine (5-40 มก./วัน)	12	24.46 (19.54-35.51) *	16.01 – 56.23
Lercanidipine (10-40 มก./วัน)	4	$32.10 \pm 3.86$ **	29.17 – 37.77
Felodipine (2.5-10 มก./วัน)	1	23.70	-

\* ค่ามัธยฐาน (IQR)

\*\* ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

โดยเมื่อจำแนกค่ามัธยฐาน (IQR) ของ CV% ของ  $C_0$ /dose และ CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกลุ่ม PPI ยาตามรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา esomeprazole มีค่า CV% ของ  $C_0$ /dose และ CV% ของ  $C_0$  สูงกว่า omeprazole มีค่าเท่ากับ  $35.36 \pm 12.18$  และ  $28.41 \pm 4.14$  ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ omeprazole ร่วมด้วย มีผู้ป่วย 2 รายได้รับทั้ง omeprazole และ esomeprazole มีค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus เท่ากับ 34.33 และ 23.88 ตามลำดับ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 28

ตารางที่ 28 ค่าเฉลี่ยของ CV% ของ  $C_0$ /dose และ  $C_0$  ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกลุ่ม PPI ตามรายการยา

ยาร่วมกลุ่ม PPI	จำนวน (คน)	ค่ามัธยฐาน (IQR)	ต่ำสุด-สูงสุด
<b>CV% ของ <math>C_0</math>/dose (ร้อยละ)</b>			
Omeprazole (20-40 มก./วัน)	70	25.01 (20.75-31.53)*	9.41 – 80.46
Esomeprazole (20-40 มก./วัน)	4	$35.36 \pm 12.18$ **	23.80 – 52.43
<b>CV% ของ <math>C_0</math> (ร้อยละ)</b>			
Omeprazole (20-40 มก./วัน)	70	27.96 (21.77-34.43)*	12.98 – 102.47
Esomeprazole (20-40 มก./วัน)	4	$28.41 \pm 4.14$ **	22.41 – 31.23

หมายเหตุ มีผู้ป่วย 2 รายได้รับทั้ง omeprazole และ esomeprazole

\* ค่ามัธยฐาน (IQR)

\*\* ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

## ส่วนที่ 5 การสร้างสมการทำนายค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

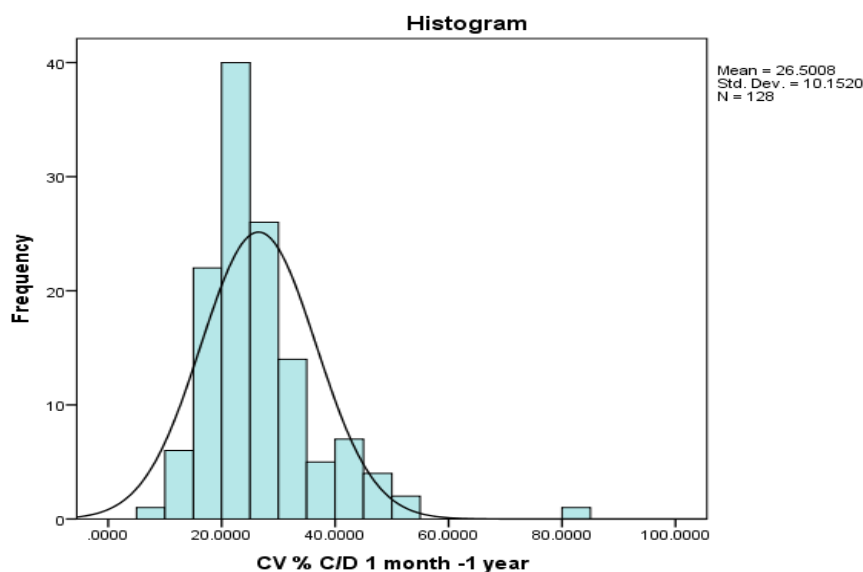
เพื่อทำนาย CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ผู้วิจัยได้สร้างสมการทำนายโดยใช้ ปัจจัยที่ต้องการศึกษา 5 ตัวแปร ได้แก่ การใช้ยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI, อายุ, จำนวน รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, ค่า CV% ของ albumin และค่า CV% ของ hemoglobin จำแนกเป็นตัวแปรกลุ่ม และตัวแปรต่อเนื่อง ดังนี้

- **ตัวแปรกลุ่ม 1** ตัวแปร ได้แก่ การใช้ยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ซึ่งแปลงข้อมูลออกเป็นตัวแปรหุ่น 4 ตัวแปร ได้แก่ การได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB เพียงอย่างเดียว การได้รับยาในกลุ่ม PPI เพียงอย่างเดียว DHP-CCB ร่วมกับ PPI และไม่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม
- **ตัวแปรต่อเนื่อง 4** ตัวแปร ได้แก่ อายุ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ค่า CV% ของ albumin และค่า CV% ของ hemoglobin

### 5.1 ตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้นของสถิติที่นำมาใช้สร้างสมการทำนาย

#### 5.1.1 ตรวจสอบการแจกแจงของข้อมูลของตัวแปรตาม

ทดสอบโดยใช้สถิติ Kolmogorov-Smirnov test พบว่าข้อมูล ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ทั้งหมดไม่มีการแจกแจงแบบเป็นปกติ ( $p < 0.0001$ ) ดังแสดงใน histogram ในรูปที่ 11 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษามีจำนวน 128 ราย (มีมากกว่า 30 ราย) ผู้วิจัยจึง ละเมิดข้อตกลงเบื้องต้นทางสถิติโดยถือว่าข้อมูลชุดนี้มีการแจกแจงใกล้เคียงแบบเป็นปกติ



รูปที่ 10 Histogram ของ CV% ของ  $C_0$ /dose ของข้อมูลทั้งหมด

5.1.2 ตรวจสอบ scatter plot ระหว่างปัจจัยที่ศึกษา 5 ปัจจัยที่เป็นตัวแปรต้น กับ ค่า CV % ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus

เมื่อพิจารณา scatter plot แสดงสัมพันธภาพระหว่างปัจจัยที่ศึกษาทั้ง 5 ปัจจัย ได้แก่ การใช้ยา ร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI, อายุ, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, ค่า CV% ของ albumin และ ค่า CV% ของ hemoglobin กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา ในรูปที่ 5 ถึง 9 ไม่พบว่ามีปัจจัยใด มีรูปแบบความสัมพันธ์ที่เห็นได้ชัดเจน

5.1.3 ตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างปัจจัยที่ศึกษา 5 ปัจจัยที่เป็นตัวแปรต้น กับ ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus

ผลตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างปัจจัยที่ศึกษา 5 ปัจจัย ได้แก่ การใช้ยาร่วมใน กลุ่ม DHP-CCB และ PPI อายุ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ค่า CV% ของ albumin และค่า CV% ของ hemoglobin กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus พบว่ามีเพียง 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose คือ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ และค่า CV% ของ hemoglobin ( $r = 0.252$  และ  $0.176$  ตามลำดับ) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 29

5.1.4 ตรวจสอบการเกิด multicollinearity

จากตารางที่ 29 ผลการตรวจสอบการเกิด multicollinearity โดยประเมินจากค่า สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่าง 5 ปัจจัยที่เป็นตัวแปรต้นเป็นรายคู่ พบว่า ไม่มีคู่ใดที่มีค่าสัมประสิทธิ์ สหสัมพันธ์สูงกว่า 0.80 แสดงว่าไม่มีปัญหา multicollinearity<sup>[156]</sup> ดังนั้น จึงนำข้อมูลไปวิเคราะห์ ถอดถอยพหุต่อไป



ตารางที่ 29 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษากับค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปีภายหลังการปลูกถ่ายไต

	CV % C/D	CCB & PPI	CCB	PPI	none	จำนวน รายกายา	alb CV%	Hb CV%	อายุ
CV % C/D	1								
CCB&PPI	.123	1							
CCB	-.069	-.431**	1						
PPI	.002	-.385**	-.285**	1					
none	-.079	-.366**	-.272**	-.243**	1				
จำนวน รายกายา	.252**	.318**	-.016	-.196*	-.174*	1			
alb CV%	.135	-.107	.152	-.108	.081	.189*	1		
Hb CV%	.176*	.036	.017	.112	-.179*	.132	.217*	1	
อายุ	.140	.155	.042	-.095	-.140	.337**	.109	-.122	1
Mean	26.50	-	-	-	-	9.06	5.42	8.83	42.65
S.D.	10.15	-	-	-	-	2.19	4.43	4.73	11.80

คำย่อ CCB – ตัวแปรหุ่นการได้รับยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB, PPI - ตัวแปรหุ่นการได้รับยาร่วมในกลุ่ม PPI

CCB&PPI - ตัวแปรหุ่นการได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB ร่วมกับ PPI, none - ตัวแปรหุ่นการไม่ได้รับยาทั้ง DHP-

CCB และ PPI, alb – albumin และ Hb - hemoglobin

\* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า  $\alpha = 0.05$ , \*\* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า  $\alpha = 0.01$  จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ตัวแปรกลุ่ม ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ Spearman's rank correlation

ตัวแปรต่อเนื่อง ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ Pearson's correlation

#### 5.1.5 ตรวจสอบการเกิด autocorrelation โดยใช้ค่า Durbin-Watson

ผลการตรวจสอบการเกิด autocorrelation ในการสร้างสมการ พบว่า ค่า Durbin-Watson เท่ากับ 1.966 (ภาคผนวก ง) ซึ่งมีค่าอยู่ในช่วงระหว่าง 1.5 – 2.5 แสดงว่าข้อมูลชุดนี้ไม่มี autocorrelation

## 5.2 การสร้างสมการทำนายค่า CV% ของ $C_0$ /dose ยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต

เมื่อนำตัวแปรต้นทั้ง 5 ปัจจัย ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB หรือ PPI อายุ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ CV% ของ hemoglobin และ CV% ของ albumin มาสร้างสมการถดถอยพหุเชิงเส้นตรงด้วยวิธี stepwise เพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus พบว่าจำนวนรายการยาเป็นปัจจัยเดียวที่ถูกคัดเลือกให้คงอยู่ในสมการ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 30 และแสดงรายละเอียดของผลการวิเคราะห์ไว้ในภาคผนวก ง

ตารางที่ 30 ผลการวิเคราะห์ถดถอยแบบขั้นตอนของปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB หรือ PPI, อายุ, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hemoglobin และ CV% ของ albumin ที่มีอิทธิพลค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus (n = 128)

สมการ ทำนาย	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
	1 (ค่าคงที่)	17.092	4.091				
จำนวนรายการยา	1.142	.438	.243	2.608	.010	1.000	1.000

$R^2 = 0.059$ , Adjusted  $R^2 = 0.051$ ,  $p = 0.010$

หมายเหตุ รายละเอียดของผลการวิเคราะห์แสดงในภาคผนวก ง

จากแบบจำลองที่ได้ พบว่า ในจำนวนปัจจัยที่นำมาศึกษามีเพียง ปัจจัยจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ที่มีผลต่อ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ โดยสมการที่ได้มีค่า  $R^2$ , ค่า adjusted  $R^2$  และค่า SE of the estimate เท่ากับ 0.059, 0.051 และ 9.89 ตามลำดับ ( $p = 0.010$ ) แสดงให้เห็นว่า จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ได้ร้อยละ 5.9

จากผลการวิเคราะห์ในตารางที่ 31 สามารถเขียนเป็นสมการในรูปคะแนนดิบและคะแนนมาตรฐานสำหรับทำนายค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ได้ดังนี้

### 1) สมการในรูปคะแนนดิบ (B)

$$CV\% \text{ ของ } C_0/\text{dose} = 1.142 (\text{จำนวนรายการยาที่ได้รับ}) + 17.092$$

โดยที่ CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  คือ ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดต่อขนาดของยา tacrolimus มีหน่วยเป็น ร้อยละ

จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ คือ จำนวนรายการยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับโดยเฉลี่ย มีหน่วยเป็น รายการ

จากสมการในรูปคะแนนดิบนี้ แปรผลได้ว่าเมื่อจำนวนรายการยาที่ได้รับเพิ่มขึ้น 1 รายการ ค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus จะเพิ่มขึ้น ร้อยละ 1.142 ( $R^2 = 0.059$ )

### 2) สมการในรูปคะแนนมาตรฐาน ( $\beta$ )

$$Z_{CV\% \text{ ของ } C/\text{dose}} = (0.243)Z_{\text{จำนวนรายการยาที่ได้รับ}}$$

จากสมการในรูปคะแนนมาตรฐาน แปรได้ว่า เมื่อจำนวนรายการยาที่ได้รับเพิ่มขึ้น 1 หน่วยมาตรฐาน ค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus จะเพิ่มขึ้น 0.243 ในหน่วยมาตรฐาน

เนื่องจากผลการศึกษานำมาศึกษาเพิ่มเติมพบว่า ค่าเฉลี่ย AST, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{cr}$  มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ด้วย ผู้วิจัยจึงนำปัจจัยเหล่านี้มาสร้างสมการถดถอยพหุเชิงเส้น โดยวิธี stepwise เพื่อทำนาย CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus ร่วมกับตัวแปรจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ แต่เนื่องด้วยมีข้อมูลผลการตรวจระดับ AST ในผู้ป่วยเพียง 81 รายจึงแยกทดสอบหลังจากทดสอบด้วย ปัจจัยจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{cr}$  ซึ่งมีข้อมูลของผู้ป่วยครบทั้ง 128 ราย และได้แสดงผลการวิเคราะห์ พบว่าแบบจำลองที่ได้จากการวิเคราะห์เพิ่มเติมนี้ไว้ในตารางที่ 31 และ 32 โดยแสดงรายละเอียดของผลการวิเคราะห์ไว้ในภาคผนวก จ และ ฉ ตามลำดับ

ตารางที่ 31 ผลการวิเคราะห์ถดถอยแบบขั้นตอนของปัจจัย จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{cr}$  ที่มีอิทธิพลค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus (n = 128)

สมการ*	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
1 (ค่าคงที่)	15.899	3.726		4.267	.000		
จำนวนรายการยา	1.170	.400	.252	2.926	.004	1.000	1.000
2 (ค่าคงที่)	13.436	3.823		3.515	.001		
จำนวนรายการยา	1.058	.396	.228	2.671	.009	.985	1.016
CV% ของ Hct	.400	.176	.194	2.273	.025	.985	1.016

หมายเหตุ รายละเอียดของผลการวิเคราะห์แสดงในภาคผนวก จ

\*สมการที่ 1:  $R^2 = 0.064$ , Adjusted  $R^2 = 0.064$ ,  $p = 0.004$

สมการที่ 2:  $R^2 = 0.101$ , Adjusted  $R^2 = 0.086$ ,  $p = 0.001$

จากข้อมูลในตารางที่ 31 ผู้วิจัยเลือกสมการที่ 2 เนื่องจากมีค่า Adjusted  $R^2$  สูงกว่าสมการที่ 1 (เท่ากับ 0.086 และ 0.064 ตามลำดับ) โดยเขียนเป็นสมการในรูปคะแนนดิบและคะแนนมาตรฐานสำหรับทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ได้ดังนี้

### 1) สมการในรูปคะแนนดิบ (B)

$$CV\% \text{ ของ } C_0/dose = 0.4(CV\% \text{ ของ Hct}) + 1.058(\text{จำนวนรายการยาที่ได้รับ}) + 13.436$$

โดยที่ CV% ของ  $C_0/dose$  คือ ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดต่อขนาดของยา tacrolimus มีหน่วยเป็น ร้อยละ

CV% ของ Hct คือ ค่าความผันแปรของ hematocrit มีหน่วยเป็น ร้อยละ

จำนวนรายการยาที่ได้รับ คือ จำนวนรายการยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับโดยเฉลี่ย มีหน่วยเป็น รายการ

จากสมการในรูปคะแนนดิบแปลผลได้ว่า

1. เมื่อค่า CV% ของ hematocrit เพิ่มขึ้นร้อยละ 1 ค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.4 เมื่อจำนวนรายการยาที่ได้รับคงที่

2. เมื่อจำนวนรายการยาที่ได้รับ เพิ่มขึ้น 1 รายการ ค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.058 เมื่อค่า CV% ของ hematocrit มีค่าคงที่

แสดงให้เห็นว่า จำนวนรายการยาที่ได้รับ และค่า CV% ของ hematocrit สามารถร่วมกันอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ได้ร้อยละ 10.1

## 2) สมการในรูปคะแนนมาตรฐาน ( $\beta$ )

$$Z_{CV\% \text{ ของ } C/dose} = (0.228)Z_{\text{จำนวนรายการยาที่ได้รับ}} + (0.194)Z_{CV\% \text{ ของ Hct}}$$

จากสมการในรูปคะแนนมาตรฐาน แสดงให้เห็นว่าจำนวนรายการยาที่ได้รับ เป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อ CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus สูงกว่า CV% ของ hematocrit ( $\beta = 0.228$  และ 0.194 ตามลำดับ)

ตารางที่ 32 ผลการวิเคราะห์ถดถอยแบบขั้นตอนของปัจจัย ระดับ AST, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{cr}$  ที่มีอิทธิพลต่อ CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus (n = 81)

สมการ *	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
1 (ค่าคงที่)	17.600	3.001		5.866	.000		
AST	.379	.122	.330	3.107	.003	1.000	1.000
2 (ค่าคงที่)	8.222	5.343		1.539	.128		
AST	.401	.120	.349	3.341	.001	.993	1.007
จำนวนรายการยา	.994	.473	.219	2.101	.039	.993	1.007

หมายเหตุ รายละเอียดของผลการวิเคราะห์แสดงในภาคผนวก ฉ

\*สมการที่ 1:  $R^2 = 0.109$ , Adjusted  $R^2 = 0.098$ ,  $p = 0.003$

สมการที่ 2:  $R^2 = 0.157$ , Adjusted  $R^2 = 0.135$ ,  $p = 0.001$

จากข้อมูลในตารางที่ 32 ผู้วิจัยเลือกสมการที่ 2 เนื่องจากมีค่า Adjusted  $R^2$  สูงกว่าสมการที่ 1 (เท่ากับ 0.098 และ 0.135 ตามลำดับ) โดยเขียนเป็นสมการในรูปคะแนนดิบและคะแนนมาตรฐานสำหรับทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ได้ดังนี้

### 1) สมการในรูปคะแนนดิบ (B)

$$CV\% \text{ ของ } C_0/\text{dose} = 0.401(\text{AST}) + 0.994(\text{จำนวนรายการยาที่ได้รับ}) + 8.222$$

โดยที่ CV% ของ $C_0/\text{dose}$	คือ ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดต่อขนาดของยา tacrolimus มีหน่วยเป็น ร้อยละ
AST	คือ ค่าของระดับ AST โดยเฉลี่ย มีหน่วยเป็น ยูนิต/ลิตร
จำนวนรายการยาที่ได้รับ	คือ จำนวนรายการยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับโดยเฉลี่ย มีหน่วยเป็น รายการ

จากสมการในรูปคะแนนดิบ แปลผลได้ว่า

1. เมื่อค่า AST เพิ่มขึ้น 1 ยูนิต/ลิตร ค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.401 เมื่อจำนวนรายการยาที่ได้รับคงที่
2. เมื่อจำนวนรายการยาที่ได้รับ เพิ่มขึ้น 1 รายการ ค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.994 เมื่อ AST มีค่าคงที่

แสดงให้เห็นว่า จำนวนรายการยาที่ได้รับ และค่า AST สามารถร่วมกันอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus ได้ร้อยละ 15.7

### 2) สมการในรูปคะแนนมาตรฐาน ( $\beta$ )

$$Z_{CV\% \text{ ของ } C_0/\text{dose}} = (0.219)Z_{\text{จำนวนรายการยาที่ได้รับ}} + (0.349)Z_{\text{AST}}$$

จากสมการในรูปคะแนนมาตรฐาน แสดงให้เห็นว่า ค่า AST เป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อ CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus สูงกว่าจำนวนรายการยาที่ได้รับ ( $\beta = 0.349$  และ 0.219 ตามลำดับ)

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กลุ่ม PPI อายุ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ค่า CV% ของ hemoglobin และค่า CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus และสร้างสมการถดถอยพหุเพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต โดยเก็บข้อมูลเก็บแบบย้อนหลัง จากผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2554 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559

มีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งสิ้น 128 คน พบว่าจำนวนผู้ป่วยชายใกล้เคียงกับผู้ป่วยหญิงคือ 71 ราย และ 57 ราย (ร้อยละ 55.5 และ 44.5) ตามลำดับ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ  $42.6 \pm 11.8$  ปี และ ค่ามัธยฐาน (IQR) ของน้ำหนักเท่ากับ 56.47 (51.41- 64.60) กิโลกรัม

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB ร่วมกับยากกลุ่ม PPI ประมาณร้อยละ 36.7 รองลงมาคือได้รับ DHP-CCB เพียงกลุ่มเดียว PPI เพียงกลุ่มเดียว และไม่ได้รับทั้ง DHP-CCB และ PPI เป็นยาร่วม คิดเป็นร้อยละ 24.2, 20.3 และ 18.8 ตามลำดับ จำนวนรายการยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับเท่ากับ  $9 \pm 2$  รายการ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Bril F และคณะ<sup>[157]</sup> ในประเทศอาร์เจนตินา รายงานจำนวนรายการยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลไว้โดยเฉลี่ยเท่ากับ  $7.8 \pm 0.2$  รายการ ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่ามัธยฐาน (IQR) ของ CV % ของ hemoglobin เท่ากับร้อยละ 8.04 (5.32 - 11.09) และ ค่ามัธยฐาน (IQR) ของ CV % ของ albumin เท่ากับร้อยละ 4.91 (3.49 - 6.14)

การศึกษานี้ศึกษาความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ซึ่งผู้วิจัยเลือกศึกษา ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose เป็นพารามิเตอร์หลัก เนื่องจาก  $C_0$ /dose ในสภาวะคงที่ (steady state) ถือเป็นพารามิเตอร์ที่สะท้อนถึง relative clearance ของยา tacrolimus โดยการศึกษานี้เลือกเฉพาะ  $C_0$  ที่ steady state ทางเภสัชจลนศาสตร์ กล่าวคือผู้ป่วยได้รับยาในขนาดคงที่ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา ทั้งนี้ ค่าครึ่งชีวิตของ tacrolimus เท่ากับ 12 ชั่วโมงโดยประมาณ<sup>[10]</sup>

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษาต้องมีค่า  $C_0$  ที่ steady state ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต ไม่น้อยกว่า 3 ค่า ซึ่งในการศึกษานี้ค่ามัธยฐาน (IQR) ของจำนวน  $C_0$  ที่ steady state ของผู้ป่วยแต่ละรายเท่ากับ 10 (8-14) ตัวอย่าง/ราย จำนวน  $C_0$  น้อยที่สุด และมากที่สุด เท่ากับ 3 และ 26 ตัวอย่าง/ราย ตามลำดับ

มีผู้ป่วยจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 7.8) ที่มีจำนวน  $C_0$  น้อยกว่า 5 ตัวอย่าง/ราย (3 และ 4

ตัวอย่าง/ราย จำนวน 5 และ 5 ราย ตามลำดับ) สาเหตุที่มีจำนวน  $C_0$  ไม่มาก เนื่องจากมีผู้ป่วยบางรายได้รับยา tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>) เพียงช่วงสั้น ๆ เนื่องจากมีการเปลี่ยนสูตรยาจาก Cs A เป็นยา tacrolimus หรือในทางกลับกัน ตลอดจนมีการเปลี่ยนรูปแบบการออกฤทธิ์ของยา tacrolimus (เปลี่ยนเป็นยา Advagraf<sup>®</sup>) ในช่วงเวลาที่ศึกษาส่งผลให้จำนวน  $C_0$  น้อยกว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ โดยค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวน  $C_0$  น้อยกว่า 5 ตัวอย่าง/ราย มีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ  $22.18 \pm 18.73$

ในทางกลับกันการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีจำนวน  $C_0$  ตั้งแต่ 19 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 3.1) อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงไม่ทราบสาเหตุที่มีจำนวนครั้งของการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยา tacrolimus ไม่มีข้อมูลสาเหตุของการตัดสินใจสั่งเจาะวัดระดับยาในเลือดของแพทย์แต่ละท่าน และการศึกษาไม่ได้ศึกษาความถี่ของการปรับขนาดยา โดยค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวน  $C_0$  ตั้งแต่ 19 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป มีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ  $26.80 \pm 7.14$

ค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 128 ราย มีค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับ 24.26 (20.24 - 30.52) สำหรับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยในการศึกษานี้ ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 98 ราย มีค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับร้อยละ 19.53 (13.47 - 26.24) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งรายงานข้อมูล  $C_0$ /dose ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ดังนี้ การศึกษาของ Vanhove T และคณะ<sup>[33]</sup> ในปี พ.ศ. 2559 ในผู้ป่วยในประเทศเบลเยียม 220 ราย เมื่อใช้ค่า  $C_0$ /dose ของผู้ป่วยเฉพาะในช่วงที่เป็นผู้ป่วยนอก พบว่า ค่ามัธยฐาน CV% ของ  $C_0$ /dose มีค่าเท่ากับร้อยละ 19.8 (4.1-75.4) การศึกษาของ Whalen HR และคณะ<sup>[6]</sup> ในปี พ.ศ. 2559 ศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศสกอตแลนด์ 432 ราย รายงานค่า CV% ของ  $C_0$ /dose เท่ากับร้อยละ 15, การศึกษาของ Shuker N และคณะ<sup>[9]</sup> รายงานค่ามัธยฐาน (IQR) CV% ของ  $C_0$ /dose ของผู้ป่วยในประเทศเนเธอร์แลนด์ 808 ราย ในช่วง 6-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 16.2 (1.1 - 76.0) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า IPV โดยรวม พบว่าค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยชาวไทยมีค่าค่อนข้างสูง กว่าประชากรในแถบยุโรป (สกอตแลนด์ และเนเธอร์แลนด์) ดังแสดงในตารางที่ 33 ซึ่งความแตกต่างที่พบอาจเป็นผลจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น เชื้อชาติ ลักษณะการดำรงชีวิต แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่แตกต่างกันของแต่ละสถาบัน วิธีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ซึ่งรวมถึงการใส่ยาที่มีอันตรกริยากับ tacrolimus ด้วย เป็นต้น

ในการศึกษาของ Shuker N และคณะ<sup>[9]</sup> ซึ่งเป็นศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากที่สุดที่ผ่านมา (808 ราย) ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด) ของค่าเฉลี่ยของ  $C_0$  ในผู้ป่วยแต่ละรายเท่ากับ 7.2 (1.8 - 16.5) นาโนกรัม/ดล. โดยแบ่ง



ผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ตามค่ามัธยฐานของ CV% ของ  $C_0$ /dose ของ tacrolimus ได้แก่ กลุ่มที่มีความผันแปรของ tacrolimus สูงกว่าร้อยละ 16.2 และต่ำกว่าร้อยละ 16.2 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มี CV% ของ  $C_0$ /dose ของ tacrolimus สูงกว่าร้อยละ 16.2 มีความชุก (cumulative incidence) ของ composite end-point ข้อใดข้อหนึ่ง (graft loss, late , transplant glomerulopathy และการเพิ่มขึ้นของ  $S_{Cr}$  เป็น 2 เท่า) เพิ่มขึ้น (HR, 1.42; 95% CI 1.06–1.90; p = 0.019) สำหรับการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่เข้าร่วมในการศึกษา ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด) ของค่าเฉลี่ย  $C_0$  ของผู้ป่วยแต่ละรายเท่ากับ 6.71 (4.07 - 12.75) นาโนกรัม/ดล. และพบว่ามีค่ามัธยฐาน (IQR) ของ CV% ของ  $C_0$ /dose ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 19.53 (13.47 - 26.24) โดยมีผู้ป่วย 63 ราย (ร้อยละ 64) มี CV% ของ  $C_0$ /dose สูงกว่าร้อยละ 16.2 ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงอาจมีความเสี่ยงต่อ graft loss, late rejection, transplant glomerulopathy และการเพิ่มขึ้นของ  $S_{Cr}$  เป็น 2 เท่า

เมื่อพิจารณาค่า CV% ของ  $C_0$  ซึ่งเป็นค่าที่สะท้อนถึงความผันแปรของระดับยา tacrolimus ของผู้ป่วย ในการศึกษาครั้งนี้ ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่า มีค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับร้อยละ 27.64 (21.93 - 34.16) สำหรับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยในการศึกษาครั้งนี้ ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต มีค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับร้อยละ 20 (14.71 - 28.11) ซึ่งมีค่าสูงกว่าค่าที่รายงานในการศึกษาของ Ro H. และคณะ<sup>[1]</sup> ศึกษาในประเทศเกาหลี 249 ราย ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต ในปี พ.ศ. 2555 รายงานค่า CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ไว้เท่ากับร้อยละ 17.97

ตารางที่ 33 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษานี้กับการศึกษาอื่น

เปรียบเทียบ	การศึกษานี้	Ro H และคณะ 2555 [1]	Whalen HR และคณะ 2559 [6]	Shuker N และคณะ 2559 [9]	Vanhove T และคณะ 2559 [33]
ประเทศ	ไทย	เกาหลี	สกอตแลนด์	เนเธอร์แลนด์	เบลเยียม
จำนวน (ราย)	128	249	432	808	220
เพศชาย (ร้อยละ)	71 (55.5)	LV group: 64 (51.6) HV group: 68 (54.4)	LV group: 108 (60) HV group: 107 (55)	521 (64.5)	145 (65.9)
อายุผู้รับไต (ปี)	42.6 ± 11.8 (19 - 73)	LV group: 39.9 ± 11.8 HV group: 41.1 ± 12.9	LV group: 47 ± 13.2 HV group: 45 ± 13.7	51 (18- 77)	52.1 ± 13.1
จำนวนจุดที่เจาะ วัด C <sub>0</sub> (ตัวอย่าง/ราย)	10 (8 - 14)	N/A	LV : 7 (5-8) HV : 8 (6-12)	5 (3-11)	5.3 ± 1.9
CV% ของ C <sub>0</sub> /dose 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	24.26 (20.24 -30.52)	N/A	N/A	N/A	N/A
CV% ของ C <sub>0</sub> 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	27.64 (21.93 -34.16)	N/A	N/A	N/A	N/A
CV% ของ C <sub>0</sub> /dose 6 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	19.53 (13.47 - 26.24)	N/A	Median รวม: 15% LV: 11 (8-13) HV: 24 (19-30)	Median รวม: 16.2% LV : 11.6 (1.1 - 16.1) HV : 22.6 (16.2 - 76)	Median: 19.8 Mean: 21.4 ± 11.5
CV% ของ C <sub>0</sub> 6 เดือน -1 ปี	20.49 (14.71– 28.11)	Median: 17.97% Mean: 20.46%	N/A	N/A	N/A

คำย่อ LV – low variability group, HV – high variability group, N/A - ไม่รายงาน

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัย 5 ปัจจัย ที่เลือกมาจากการทบทวนวรรณกรรม ได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB หรือ PPI, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, อายุ, CV% ของ hemoglobin และ CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus มีเพียง 2 ปัจจัย ได้แก่ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ( $r = 0.252$ ,  $p = 0.004$ ) และค่า CV% ของ hemoglobin ( $r = 0.176$ ,  $p = 0.047$ ) ซึ่งสามารถอธิบายได้ดังนี้ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r = 0.252$ ) โดยถือว่าระดับความสัมพันธ์อยู่ในเกณฑ์ต่ำ และค่า CV% ของ hemoglobin ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยถือว่าระดับความสัมพันธ์อยู่ในเกณฑ์ต่ำมาก และสำหรับปัจจัยการได้รับยาาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และกลุ่ม PPI อายุ ค่า CV % ของ albumin พบว่า ไม่มีความความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนรายการยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับกับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  พบว่า มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r = 0.252$ ,  $p = 0.004$ ) กล่าวคือ จำนวนรายการยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในการศึกษาของ Pollock-Barziv SM และคณะ<sup>[3]</sup> เมื่อ พ.ศ. 2553 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (ไต หัวใจ ปอด และตับ) 144 ราย พบว่า จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ในกลุ่มผู้ป่วยช่วงที่เกิด rejection มีค่า SD ของยา tacrolimus มากกว่า 2 แตกต่างจากกลุ่มที่มีค่า SD น้อยกว่า 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีจำนวนรายการยา 8 และ 5 รายการ ตามลำดับ ( $p = 0.005$ ) โดยในการศึกษาของ Pollock-Barziv SM ไม่ได้คัดผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิด DI ออก ซึ่งการใช้ยาร่วมกันหลายรายการอาจมีผลกระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ และโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา รวมถึงมีผลต่อการเปลี่ยนแปลง pH ในทางเดินอาหารจึงส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับยาได้มาก และเชื่อมโยงกับการศึกษาของ Kiley DJ และคณะ<sup>[158]</sup> ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 106 ราย ในสหรัฐอเมริกาเมื่อปี พ.ศ. 2536 พบว่า ในกลุ่มที่ไม่มีความร่วมมือในการใช้ยาและอาหาร จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับสูงกว่าในกลุ่มที่มีความร่วมมือ มีจำนวนรายการยาโดยเฉลี่ยเท่ากับ  $6.06 \pm 1.98$  และ  $4.6 \pm 2.27$  รายการ ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Kiley DJ ไม่ได้มีการทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับกับความร่วมมือในการใช้ยาและอาหาร ตลอดจนผลการศึกษามีความเชื่อมโยงกับการศึกษาของ Liu J. และคณะ<sup>[36]</sup> ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศจีน จำนวน 209 ราย ในปี พ.ศ.2558 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วย regression analysis ซึ่งมีการควบคุมปัจจัยทางด้าน socio-demographic พบว่า ความร่วมมือในการใช้ยา (ประเมินด้วยแบบประเมินความร่วมมือในการใช้ยา Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)) มีความสัมพันธ์กับกา

เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น และลดลง (fluctuation) ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) โดยพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มีความร่วมมือในการใช้ยา (59 ราย) มีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น และลดลงของ  $C_0$  ของยา tacrolimus สูงกว่าในกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยา (121 ราย) เท่ากับ  $3.47 \pm 5.01$  และ  $0.86 \pm 0.80$  ตามลำดับ ( $p < 0.001$ )

การศึกษานี้พบว่า ค่า CV% ของ hemoglobin ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับรายงานการศึกษาความสัมพันธ์ของ hemoglobin กับระดับยาในเลือดของการศึกษาที่ผ่านมา 3 การศึกษา ได้แก่ การศึกษา population pharmacokinetics ของ Vadcharavivad S และคณะ<sup>[89]</sup> ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย 96 ราย ผู้ป่วยในการศึกษามีระดับ hemoglobin เท่ากับ  $11.88 \pm 2.01$  กรัม/ดล. ผลการสร้าง และทดสอบแบบจำลอง แบบ one-compartment model first-order absorption และ elimination พบว่าระดับของ hemoglobin มีความสัมพันธ์เชิงลบต่อ CL/F ของยา tacrolimus (ผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin น้อยกว่า 10 กรัม/ดล. พบว่ามี CL/F ของยา tacrolimus สูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin สูงกว่า 10 กรัม/ดล. ร้อยละ 23) การศึกษาของ Praisuwan S. และคณะ<sup>[27]</sup> ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย 71 ราย ระดับ hemoglobin เท่ากับ  $11.93 \pm 2.01$  กรัม/ดล. พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ hemoglobin กับค่า dose/body weight adjusted  $C_0$  (ลิตร/กก.) ของยา tacrolimus ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.01$ ) และ Chen D. และคณะ<sup>[22]</sup> รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยชาวจีนอื่น ที่ปลูกถ่ายไต 96 ราย ระดับ hemoglobin เท่ากับ  $9.6 \pm 1.98$  กรัม/ดล. วิเคราะห์โดยใช้ simple linear regression model พบว่า ระดับของ hemoglobin มีความสัมพันธ์กับค่า log-transformed C/dose (นาโนกรัม.กก./มล./มก.) ของยา tacrolimus ( $B \pm SE = -0.004 \pm 0.002$ ,  $p < 0.05$ ) ระดับ hemoglobin ของทั้ง 3 การศึกษาเหล่านี้<sup>[22, 27, 89]</sup> ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของ hemoglobin เฉลี่ยเท่ากับ  $12.42 \pm 1.57$  กรัม/ดล. อย่างไรก็ตาม การศึกษา population pharmacokinetic บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus กับ ระดับ hemoglobin<sup>[23, 88, 159-161]</sup> แต่พบความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus กับ ระดับ hematocrit ในบางการศึกษา

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างค่า CV% ของ hemoglobin กับค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต อยู่ในระดับต่ำมาก ( $r = 0.176$ ,  $p = 0.047$ ) ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากในระยะแรกหลังจากปลูกถ่ายไต อาจมีภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัด อีกทั้งการได้รับยา corticosteroid ในขนาดสูง ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus จึงมีผลต่อค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้ โดยเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CV% ของ hemoglobin กับค่า

CV% ของ  $C_0/dose$  ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตเพิ่มเติม พบว่า มีความสัมพันธ์เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ( $r = 0.241, p = 0.017$ )

ทั้งนี้ความสัมพันธ์ระหว่าง CV % ของ hemoglobin และค่า CV% ของยา tacrolimus สามารถอธิบายได้จากการที่ยา tacrolimus มีความสามารถในการจับกับเม็ดเลือดแดงสูง โดยยาจะจับกับโปรตีนใน erythrocyte<sup>[53]</sup> ส่งผลให้ความเข้มข้นของยา tacrolimus ใน whole blood มีระดับสูงกว่าในพลาสมาถึง 35 เท่า (ระหว่าง 12-67 เท่า)<sup>[52]</sup> ซึ่งส่งผลให้การเปลี่ยนแปลงของระดับ hemoglobin มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับยา tacrolimus ซึ่งส่งผลต่อค่า CV% ของยา tacrolimus ได้ตามลำดับ

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาแม้ว่าการศึกษาถึงผลของอายุต่อ tacrolimus bioavailability,  $v_d$  ตลอดจน clearance ของยา tacrolimus ยังมีจำกัด แต่ก็เป็นความเป็นไปได้ที่ความผันแปรภายในบุคคลของยา tacrolimus จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากมีโรคร่วมมากขึ้น มีการใช้ยาที่มากขึ้น (polypharmacy) รวมถึงมีการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ลดลง<sup>[162]</sup> ตลอดจนเมื่ออายุเพิ่มสูงขึ้น การทำงานของไตจะลดลง, การไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงตับลดลง, มวลร่างกายที่ไม่รวมไขมัน (lean body mass) ลดลง, ปริมาณน้ำในร่างกายลดลง, ปริมาณ CYP enzyme ในตับลดลงส่งผลให้ในผู้สูงอายุปฏิกิริยา oxidation โดย CYP enzyme ในตับจะลดลงแต่ความสามารถของ CYP enzyme ในปฏิกิริยา conjugation ไม่เปลี่ยนแปลง และปริมาณ albumin ใน serum ลดลง<sup>[163]</sup> ซึ่งน่าจะส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้โดยเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุของผู้ป่วยได้รับไตกับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันทางสถิติ ( $r = 0.140, p = 0.115$ ) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Størset E และคณะ<sup>[164]</sup> ในประเทศนอร์เวย์ พบว่า อายุมีผลต่อ individual dose requirement ของยา tacrolimus และ Passey C และคณะ<sup>[68]</sup> รวบรวมข้อมูลจาก multicenter ในประเทศแคนาดา และสหรัฐอเมริกา พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus ที่ลดลง และเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตเพิ่มเติมในการศึกษานี้ ยังคงพบว่า ไม่มีความสัมพันธ์กันทางสถิติ ( $p = 0.430$ ) ทั้งนี้อาจสืบเนื่องมาจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษามีอายุน้อยไม่มากนัก มีเพียง 9 ราย (ร้อยละ 7) ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี

ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่า CV % ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ( $r = 0.135, p = 0.161$ ) ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาที่ผ่านมา<sup>[26, 28, 93]</sup> ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับ albumin ที่เพิ่มขึ้นกับ CL/F ของยา tacrolimus ที่ลดลง ทั้งนี้ อาจเป็นผลมาจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มีระดับ albumin เฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระดับ albumin เฉลี่ย เท่ากับร้อยละ 4.32 (4.20-4.55) โดยเมื่อผู้วิจัยทำการวิเคราะห์

ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CV % ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตเพิ่มเติม พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์กัน ( $p = 0.162$ ) ทั้ง 2 ช่วงเวลา เช่นเดียวกัน

จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบรายงานความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus มาก่อน การศึกษานี้จึงวิเคราะห์ ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ซึ่งไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กัน แม้ว่ายา tacrolimus ถูก metabolized โดย CYP3A4, CYP3A5 และ เป็น substrate ของ p-gp<sup>[13]</sup> ดังนั้นยาในกลุ่ม DHP-CCB ซึ่งเป็น CYP3A4 enzyme inhibitor อาจ ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus เพิ่มขึ้นได้ ซึ่งที่ผ่านมามีผลสนับสนุนจากหลายทั้งใน รายงานการศึกษาในคน (in vivo)<sup>[61, 165, 166]</sup> ว่าการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB มีผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus และในหลอดทดลอง (in vitro)<sup>[45, 167]</sup> เมื่อจำแนกตามรายการยาในกลุ่ม DHP-CCB ที่ ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย ได้แก่ amlodipine, manidipine, felodipine และ lercanidipine มีฤทธิ์ ยับยั้ง CYP 3A4 ส่งผลให้ระดับยา tacrolimus เพิ่มสูงขึ้นได้ พบว่า ความแปรปรวนของระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับยา manidipine ผู้ป่วยได้รับในขนาด 5-40 มก./วัน (12 ราย) มีค่ามัธยฐานของ CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus เท่ากับร้อยละ 25.27 (16.39-34.74) อธิบายได้ ด้วยการศึกษานี้ของ Kato M และคณะ<sup>[45]</sup> รายงานผลการศึกษา DI ของ manidipine และ tacrolimus ในหลอดทดลอง พบว่า manidipine มีผลยับยั้ง P-gp และ CYP3A4 สำหรับ amlodipine ผู้ป่วยได้รับในขนาด 2.5-20 มก./วัน (67 ราย) ค่ามัธยฐานของ CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus เท่ากับร้อยละ 24.33 (20.42-30.81) ซึ่งความผันแปรของ  $C_0/dose$  ที่เกิดขึ้น จาก DI อธิบายได้ด้วยการศึกษาในคนของ Zuo XC และคณะ<sup>[165]</sup> ศึกษาในชาวจีนสุขภาพดี พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine มี AUC ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น 2.4 – 4 เท่า ซึ่งพบผลกระทบอย่าง มีนัยสำคัญเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มี CYP 3A5 expresser เท่านั้น และการศึกษา ของ Passey C และ คณะ<sup>[68]</sup> ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต รวบรวมข้อมูลจาก multicenter ในประเทศแคนาดา และ สหรัฐอเมริกา พบว่า การใช้ยา CCB เป็นปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ ยา felodipine ร่วมด้วย ในการศึกษาครั้งนี้มีเพียง 1 ราย ได้รับในขนาด 2.5-10 มก./วัน มีค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus เท่ากับ ร้อยละ 19.41 ที่ผ่านมามีการศึกษาในหลอดทดลองถึงการเกิด DI ของยาคู่นี้ พบว่า felodipine เป็น substrate และ มีผลยับยั้ง P-gp และ CYP3A4<sup>[162, 168]</sup> และ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine ในขนาด 10-40 มก./วันร่วมด้วย พบว่า มีค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus สูงที่สุดมีค่าเฉลี่ยร้อยละ  $32.98 \pm 6.73$  อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษา DI ของยา lercanidipine และ tacrolimus ยังมีจำกัด รวมถึงมีผู้ป่วยเพียง 4 รายที่ได้รับยา lercanidipine ร่วมกับ tacrolimus อนึ่ง ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB

เหล่านี้อย่างต่อเนื่องตลอดช่วงเวลาที่ศึกษา จึงอาจมีส่วนทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus และเนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ตลอดจนมีผู้ป่วยบางส่วนไม่ได้รับยาควบคุมความดันโลหิตจากคลินิกไตของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ส่งผลให้การศึกษานี้ขาดข้อมูลความต่อเนื่องของยาในกลุ่ม DHP-CCB

สำหรับผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม PPI (omeprazole และ esomeprazole) กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ ซึ่งขัดแย้งกับแนวคิดที่ว่าการใช้ยาในกลุ่ม PPI ได้แก่ omeprazole และ esomeprazole มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus เนื่องจาก PPI ถูก metabolize โดย CYP 3A4, CYP 2C19 และเป็น substrate ของ p-gp<sup>[64, 70-72]</sup> เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ในการศึกษานี้เพิ่มเติม (โดยไม่ได้ขจัดอิทธิพลของการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB) ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต พบว่า กลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาในกลุ่ม PPI (29 ราย) และไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPI (69 ราย) มีค่า CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus เท่ากับร้อยละ  $20.18 \pm 10.76$  และ  $23.91 \pm 15.05$  ตามลำดับ ( $p = 0.172$ ) สอดคล้องกับรายงานการศึกษาของ Ro H. และคณะ<sup>[1]</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาในกลุ่ม PPI (18 ราย) และไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPI (231 ราย) มีค่า CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ร้อยละ  $16.99 \pm 7.96$  และ  $24.01 \pm 15.14$  ตามลำดับ ( $p = 0.19$ ) แต่ในการศึกษาของ Ro H. ไม่ได้ระบุว่าได้รับตัวยาในกลุ่ม PPI ชนิดใดบ้าง, จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาแตกต่างกัน, ค่า CV% ของผู้ป่วยคำนวณโดยไม่ได้ปรับด้วยขนาดยา รวมถึงผู้ป่วยในการศึกษาของ Ro H มีการใช้ diltiazem และ rifampicin ซึ่งอาจมีผลรบกวนต่อ CV% ของ  $C_0$  ของยา tacrolimus ได้อีกด้วย

จากการจำแนกตามรายการยาในกลุ่ม PPI ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย ได้แก่ omeprazole และ esomeprazole พบว่า แม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ esomeprazole ในขนาด 20-40 มก./วัน มีเพียง 4 ราย ร่วมด้วยมีค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ omeprazole ในขนาด 20-40 มก./วัน ร่วมด้วย จำนวน 70 ราย อย่างไรก็ตามจากข้อสรุปจากการทบทวนวรรณกรรมของ Blume H และคณะ<sup>[169]</sup> กล่าวว่า อิทธิพลของอันตรกิริยาต่อ CYP (interaction potential) ของยา omeprazole และ esomeprazole น่าจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ได้แก่ hematocrit,  $S_{Cr}$  และ AST

อนึ่ง ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{Cr}$  กับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ผู้วิจัยเลือกใช้ค่า CV% ของข้อมูล ในการหาความสัมพันธ์ เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายมีค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งสองนี้มากกว่า 3 ค่าต่อราย

ซึ่งเพียงพอที่จะนำมาคำนวณหาค่า CV% แต่สำหรับระดับ AST นั้นเลือกใช้ค่า ระดับ AST เฉลี่ย เนื่องจากค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีน้อยกว่า 3 ค่า ซึ่งไม่เพียงพอที่จะนำมาคำนวณหาค่า CV%

การศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $C_0$ /dose ของ ยา tacrolimus สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Størset E และคณะ<sup>[164]</sup> พบว่า hematocrit มีอิทธิพลต่อ whole blood concentrations ของยา tacrolimus การศึกษา ของ Chen D และคณะ<sup>[22]</sup> ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในประเทศจีน พบว่า เมื่อ hematocrit มีค่าสูงขึ้น ค่า log-transformed tacrolimus C/dose ratios จะลดลง (coefficient  $\pm$  standard error เท่ากับ  $-1.524 \pm 0.700$ ,  $p < 0.005$ ) การศึกษาของ Han, Benkali และ Sam และคณะ<sup>[23, 25, 88]</sup> ในประเทศเกาหลี, ฝรั่งเศส และสิงคโปร์ พบว่า ระดับของ hematocrit เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง Zhao และคณะ<sup>[24]</sup> ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับของ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 33 จะมีค่า CL/F มากกว่าผู้ป่วยที่มี ระดับของ hematocrit มากกว่าร้อยละ 33 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $23.3 \pm 9.8$  และ  $16.3 \pm 5.8$  ลิตร/ชั่วโมง,  $p = 0.007$ ) และ Zahir และคณะ<sup>[26]</sup> ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับของ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 35 จะมี CL/F ของยา tacrolimus มากกว่าผู้ป่วยที่มี ระดับของ hematocrit มากกว่าร้อยละ 35 เท่ากับ 9.8 ลิตร/ชั่วโมง (เพิ่มขึ้นร้อยละ 46)

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ  $S_{cr}$  และ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ที่พบในการศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Sam และคณะ<sup>[25]</sup> ศึกษา population pharmacokinetics ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในประเทศสิงคโปร์ พบว่า พบว่า  $S_{cr}$  เพิ่มขึ้น 1 ไมโครโมล/ลิตร ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง 0.0801 ลิตร/ชั่วโมง (ลดลงร้อยละ 0.6)

ผลการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AST เฉลี่ย และ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus อาจเกิดจากเมื่อการทำงานของตับลดลงจะมีผลลดการขับออกของยา tacrolimus เนื่องจากยา tacrolimus ถูก metabolite ทางตับเป็นหลัก และอาจส่งผลให้ยา tacrolimus มีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น โดยในการศึกษาของ Staatz และคณะ<sup>[29]</sup> ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศออสเตรเลีย พบว่า ระดับ AST (การทำงานของตับ) มีผลต่อ มี CL/F ของยา tacrolimus โดยผู้ป่วยที่มีระดับ AST สูง (AST = 200 ยูนิต/ลิตร) มี CL/F ของยา tacrolimus น้อยกว่ากลุ่มที่มีระดับ AST ปกติ (AST = 20 ยูนิต/ลิตร) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่า AST น้อยกว่า 200 ยูนิต/ลิตร (ค่าสูงสุดเท่ากับ 123 ยูนิต/ลิตร) แต่ก็พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AST เฉลี่ย และ CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus

การสร้างสมการถดถอยพหุโดยนำปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB, PPI, จำนวนรายการยา ที่ผู้ป่วยได้รับ, อายุ, ค่า CV% ของ hemoglobin และ CV% ของ albumin ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี



ภายหลังจากปลูกถ่ายไต มาใช้ในการทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus โดยใช้สถิติการวิเคราะห์สมการถดถอยพหุด้วยวิธี stepwise คัดเลือกเฉพาะปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีความสัมพันธ์กันเองกับปัจจัยอื่น ๆ ให้คงอยู่ในสมการทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus พบว่า สมการที่ได้คือ

$$CV\% \text{ ของ } C_0/dose = 1.142(\text{จำนวนรายการยาที่ได้รับ}) + 17.092$$

โดยที่ CV% ของ  $C_0/dose$  คือ ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดต่อขนาดของยา tacrolimus มีหน่วยเป็น ร้อยละ  
จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ คือ จำนวนรายการยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับโดยเฉลี่ย มีหน่วยเป็น รายการ

แปลความหมายสมการที่ได้ว่าเมื่อจำนวนรายการยาที่ได้รับเพิ่มขึ้น 1 รายการ ค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus จะเพิ่มขึ้น ร้อยละ 1.142 โดยจำนวนรายการยาที่ได้รับ เป็นปัจจัยที่อธิบายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ได้ โดยมีค่า  $R^2 = 0.059$  ( $p = 0.001$ ) อธิบายได้ว่าจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ สามารถพยากรณ์ค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ได้เพียงร้อยละ 5.9 แสดงให้เห็นว่ามีอิทธิพลจากปัจจัยอื่น ๆ ที่มีอิทธิพลต่อค่า CV% ของ  $C_0/dose$  อีกถึงร้อยละ 94.1

เมื่อผู้วิจัยทดลองนำปัจจัยที่นำมาศึกษาเพิ่มเติมที่มีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ได้แก่ ระดับ AST จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{cr}$  มาสร้างสมการถดถอยพหุเพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus พบว่าได้สมการที่มีความสามารถในการทำนายเพิ่มขึ้น ดังนี้

$$CV\% \text{ ของ } C_0/dose = 0.401(AST) + 0.994(\text{จำนวนรายการยาที่ได้รับ}) + 8.222$$

โดยที่ CV% ของ  $C_0/dose$  คือ ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดต่อขนาดของยา tacrolimus มีหน่วยเป็น ร้อยละ  
AST คือ ค่าของระดับ AST โดยเฉลี่ย มีหน่วยเป็น ยูนิต/ลิตร  
จำนวนรายการยาที่ได้รับ คือ จำนวนรายการยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับโดยเฉลี่ย มีหน่วยเป็น รายการ

สมการที่ได้มีค่า  $R^2 = 0.157$  ( $p = 0.001$ ) อธิบายได้ว่าจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ และระดับ AST สามารถรวมกันพยากรณ์ค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ได้ร้อยละ 15.7 แต่อย่างไรก็ตามสมการดังกล่าวสร้างขึ้นมาจากข้อมูลผู้ป่วยเพียง 81 ราย ซึ่งถือว่ามียาน้อยสำหรับการสร้างสมการถดถอยพหุ จึงควรมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นต่อไปในอนาคต

ผลการศึกษานี้สะท้อนให้เห็นว่าแนวโน้มว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับจำนวนรายการยาที่มากขึ้น จะมีอิทธิพลต่อค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ที่เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นหากควบคุมจำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งรายการยาที่ทราบแน่ชัดว่ามีอิทธิพลต่อเภสัชจลนศาสตร์ต่อยา tacrolimus ก็ น่าจะช่วยลด ค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตได้

อนึ่ง แม้ว่าผลการศึกษานี้จะไม่พบความสัมพันธ์ ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB หรือ PPI, อายุ และ CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต อาจเกิดเนื่องมาจากแต่ละการศึกษามีเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย ระเบียบวิธีวิจัย สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล จำนวนกลุ่มตัวอย่าง ตลอดจนวิธีการคัดกรองระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus เพื่อนำมาคำนวณค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในอนาคตมีการศึกษามากขึ้น มีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ขึ้น ย่อมที่จะอธิบายผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น



## บทที่ 6

### สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงแบบย้อนหลัง มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการใช้ยาในกลุ่ม DHP-CCB กลุ่ม PPI อายุ จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ค่า CV% ของ hemoglobin และค่า CV% ของ albumin กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus และสร้างสมการถดถอยพหุเพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 128 คน พบว่าเป็นเพศชายในสัดส่วนใกล้เคียงกับเพศหญิงโดยเป็นเพศชาย 71 ราย และหญิง 57 ราย (ร้อยละ 55.5 และ 44.5) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ  $42.6 \pm 11.8$  ปี และค่ามัธยฐาน (IQR) ของน้ำหนักเท่ากับ 56.47 (51.41- 64.60) กิโลกรัม

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในการศึกษานี้ พบว่าในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไตปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ จำนวนรายการยาที่ได้รับ และ CV% ของ hemoglobin

ผลการสร้างสมการถดถอยพหุในการศึกษานี้สรุปได้ว่า จากปัจจัยที่ศึกษา 5 ปัจจัย ปัจจัยที่มีผลต่อ CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ได้แก่ จำนวนรายการยาที่ได้รับ เขียนเป็นสมการทำนายความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงได้ ดังนี้ **CV% ของ  $C_0/dose$  = 1.142(จำนวนรายการยาที่ได้รับ) + 17.092** ซึ่งเป็นสมการที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $R^2 = 0.059$ ,  $p = 0.010$ ) โดยที่ CV% ของ  $C_0/dose$  คือ ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดต่อขนาดของยา tacrolimus มีหน่วยเป็นร้อยละ และจำนวนรายการยาที่ได้รับ คือ จำนวนรายการยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับโดยเฉลี่ย มีหน่วยเป็น รายการ

#### ข้อจำกัดในการศึกษา

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลทั้งหมดจากเวชระเบียนผู้ป่วยในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต ส่งผลให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลบางประการ ที่อาจส่งผลกระทบต่อ CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ได้ นอกเหนือไปจากปัจจัยที่ศึกษา เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา สถานะท้องเสีย เป็นต้น

2. การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ ภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 และ ABCB1 เป็นต้น ซึ่งหากมีการศึกษาจะช่วยอธิบายความสัมพันธ์ของการเกิด drug interactions ได้ชัดเจนขึ้น
3. สมการทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus จากปัจจัยต่าง ๆ ในการศึกษาแม้ว่าจำเป็นสำคัญทางสถิติ แต่มีค่า  $R^2$  ที่ต่ำ ( $R^2 = 0.059$ ) กล่าวคือ ปัจจัยต่าง ๆ อธิบายค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต ได้เพียงร้อยละ 5.9 แม้พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีอิทธิพลจากปัจจัยอื่น ๆ ที่มีอิทธิพลต่อค่า CV% ของ  $C_0/dose$  อีกถึงร้อยละ 94.1 รวมถึงยังไม่ได้มีการทดสอบสมการ (model validation) สมการนี้จึงถือว่ามีความเหมาะสมน้อยนำไปใช้จริงในทางปฏิบัติ
4. การศึกษานี้ไม่ได้ควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อ CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus ได้ เช่น ขนาดของ prednisolone จำนวนครั้งของการเจาะวัดระดับยา จำนวนครั้งของการปรับขนาดยาของผู้ป่วยแต่ละราย และไม่ได้คัดผู้ป่วยที่เกิด rejection ออกจากการศึกษา

#### ข้อเสนอแนะจากการศึกษา

1. ควรมีการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ในระยะเวลาที่ยาวขึ้น เพื่อให้สามารถเก็บข้อมูลปัจจัยต่าง ๆ ได้อย่างครบถ้วน รวมถึงมีการควบคุมปัจจัยกวนต่าง ๆ เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา สภาวะท้องเสีย และขนาดของยา prednisolone ที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นต้น ตลอดจนเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษา
2. ควรศึกษาปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อค่าความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา และปัจจัยทางพันธุกรรม ซึ่งที่การศึกษาที่ผ่านมาที่เกี่ยวข้องกับผลจีโนไทป์ของยีน CYP3A5 ต่อความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ยังได้ผลที่ไม่ชัดเจน โดย Yong Chung J และคณะ<sup>[117]</sup> ศึกษา Bioequivalence Study ในอาสาสมัครสุขภาพดี ในประเทศเกาหลี พบว่าจีโนไทป์ของยีน CYP3A5 มีความสัมพันธ์กับความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในขณะที่การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตของ Spierings N และคณะ ซึ่งศึกษาในประเทศอเมริกา<sup>[118]</sup> และ Pashae N และคณะ<sup>[119]</sup> ในประเทศเนเธอร์แลนด์ พบว่าจีโนไทป์ของยีน CYP3A5 ไม่มีความสัมพันธ์กับความผันแปรภายในบุคคลของ clearance ของยา tacrolimus
3. ควรศึกษาร่วมกับผลลัพธ์ทางคลินิกเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์ และนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ได้ดียิ่งขึ้น

4. ควรศึกษาถึงวิธีการที่จะนำมาประยุกต์ใช้เพื่อลดค่าความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus เช่น การศึกษาของ Bessa AB และคณะ<sup>[170]</sup> ในปี พ.ศ. 2559 ในประเทศบราซิล ศึกษาผลของการบริหารทางเภสัชกรรมต่อ ความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต แต่อย่างไรก็ตามพบว่า กลุ่มที่ได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม และกลุ่มควบคุม มีค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ไม่ต่างกัน (ร้อยละ  $31.4 \pm 12.3$  และ  $32.5 \pm 16.1$  ตามลำดับ ( $p = 0.673$ ))



## รายการอ้างอิง

1. Ro H, Min SI, Yang J, Moon KC, Kim YS, Kim SJ, et al. Impact of tacrolimus intraindividual variability and CYP3A5 genetic polymorphism on acute rejection in kidney transplantation. Therapeutic drug monitoring. 2012;34(6):680-5.
2. Christina S, Annunziato RA, Schiano TD, Anand R, Vaidya S, Chuang K, et al. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2014;20(10):1168-77.
3. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manlhiot C, Dipchand AI, Hebert D, Ng VL, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. Pediatr Transplant. 2010;14(8):968-75.
4. Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. Pediatr Transplant. 2008;12(1):67-72.
5. O'Regan JA, Canney M, Connaughton DM, O'Kelly P, Williams Y, Collier G, et al. Tacrolimus trough-level variability predicts long-term allograft survival following kidney transplantation. Journal of nephrology. 2015.
6. Whalen HR, Glen JA, Harkins V, Stevens KK, Jardine AG, Geddes CC, et al. High Inpatient Tacrolimus Variability Is Associated With Worse Outcomes in Renal Transplantation Using a Low-Dose Tacrolimus Immunosuppressive Regime. Transplantation. 2016.
7. Hsiau M, Fernandez HE, Gjertson D, Ettenger RB, Tsai EW. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. Transplantation. 2011;92(8):918-22.

8. Rodrigo E, Segundo DS, Fernandez-Fresnedo G, Lopez-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation*. 2015.
9. Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, Roodnat JI, Borra LC, Weimar W, et al. A High intra-patient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2016.
10. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical pharmacokinetics*. 2004;43(10):623-53.
11. Thai Transplantation Society. *Organ Transplantation in Thailand Annual Report 2014*. Bangkok Thailand: Bangkok medical publisher 2015.
12. Masuda S, Inui K-i. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006;112(1):184-98.
13. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2007;22(5):328-35.
14. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2002;73(12):1923-8.
15. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(3):527-35.
16. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation*. 1998;66(12):1651-9.
17. Stiff F, Stolk LML, Undre N, van Hooff JP, Christiaans MHL. Lower Variability in 24-Hour Exposure During Once-Daily Compared to Twice-Daily Tacrolimus Formulation in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2013:1.

18. Philip D, Hansten John R, Horn. Drug interactions analysis and management 2014 Fact & Comparisons. USA: Wolters Kluwer Health; 2014.
19. Vavic N, Rancic N, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic L, et al. The influence of comedication on tacrolimus blood concentration in patients subjected to kidney transplantation: a retrospective study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;39(4):243-53.
20. Storset E, Holford N, Midtvedt K, Bremer S, Bergan S, Asberg A. Importance of hematocrit for a tacrolimus target concentration strategy. *European journal of clinical pharmacology.* 2014;70(1):65-77.
21. Velickovic-Radovanovic R, Mikov M, Paunovic G, Djordjevic V, Stojanovic M, Cvetkovic T, et al. Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients. *Gender medicine.* 2011;8(1):23-31.
22. Chen D, Guo F, Shi J, Zhang C, Wang Z, Fan J, et al. Association of hemoglobin levels, CYP3A5, and NR1I3 gene polymorphisms with tacrolimus pharmacokinetics in liver transplant patients. *Drug metabolism and pharmacokinetics.* 2014;29(3):249-53.
23. Benkali K, Premaud A, Picard N, Rerolle JP, Toupance O, Hoizey G, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic-pharmacogenetic analysis and Bayesian estimation in renal transplant recipients. *Clinical pharmacokinetics.* 2009;48(12):805-16.
24. Zhao W, Elie V, Roussey G, Brochard K, Niaudet P, Leroy V, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2009;86(6):609-18.
25. Sam WJ, Tham LS, Holmes MJ, Aw M, Quak SH, Lee KH, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in whole blood and plasma in asian liver transplant patients. *Clinical pharmacokinetics.* 2006;45(1):59-75.
26. Zahir H, McLachlan AJ, Nelson A, McCaughan G, Gleeson M, Akhlaghi F. Population pharmacokinetic estimation of tacrolimus apparent clearance in



- adult liver transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring*. 2005;27(4):422-30.
27. Sawitree Praisuwan. Somratai Vadcharavivad .Yingyos Avihingsanon. Hemoglobin Levels Influence Pharmacokinetics of Tacrolimus in Kidney Transplant Patients. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal* 2012;7.
  28. Hu RH, Lee PH, Tsai MK. Clinical influencing factors for daily dose, trough level, and relative clearance of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 2000;32:1689-92.
  29. Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2002;72(6):660-9.
  30. Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, Li Y, Kim SJ. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney Int*. 2014;85(6):1404-11.
  31. Borra LC, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(8):2757-63.
  32. Pizzo HP, Ettenger RB, Gjertson DW, Reed EF, Zhang J, Gritsch HA, et al. Sirolimus and tacrolimus coefficient of variation is associated with rejection, donor-specific antibodies, and nonadherence. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2016.
  33. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DR. High inpatient variability of tacrolimus concentrations predicts accelerated progression of chronic histologic lesions in renal recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016.
  34. Hesselink DA, Ngyuen H, Wabbijn M, Gregoor PJ, Steyerberg EW, van Riemsdijk IC, et al. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is

- significantly higher when used in combination with corticosteroids. *British journal of clinical pharmacology*. 2003;56(3):327-30.
35. Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *Journal of clinical pharmacology*. 2001;41(2):176-82.
  36. Liu J, Liu S, Yan J, Yi Q, Huang H. Adherence to Immunosuppressive Medication in Renal Transplant Recipients From Follow-up Outpatient in China: Association of 2 Different Measurement Methods. *Clin Ther*. 2015;37(11):2572-80.
  37. Kimikawa M, Kamoya K, Toma H, Teraoka S. Effective oral administration of tacrolimus in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2001;15(5):324-9.
  38. Egashira K, Fukuda E, Onga T, Yogi Y, Matsuya F, Koyabu N, et al. Pomelo-induced increase in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient. *Transplantation*. 2003;75(7):1057.
  39. Liu C, Shang YF, Zhang XF, Zhang XG, Wang B, Wu Z, et al. Co-administration of grapefruit juice increases bioavailability of tacrolimus in liver transplant patients: a prospective study. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(9):881-5.
  40. Zylber-Katz E, Granot E. Abrupt increase of tacrolimus blood levels during an episode of *Shigella* infection in a child after liver transplantation. *Therapeutic drug monitoring*. 2001;23(6):647-9.
  41. Eades SK, Boineau FG, Christensen ML. Increased tacrolimus levels in a pediatric renal transplant patient attributed to chronic diarrhea. *Pediatr Transplant*. 2000;4(1):63-6.
  42. Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplantation Reviews*. 2015;29(2):78-84.
  43. Brown NW, Gonde CE, Adams JE, Tredger JM. Low hematocrit and serum albumin concentrations underlie the overestimation of tacrolimus concentrations by microparticle enzyme immunoassay versus liquid

- chromatography-tandem mass spectrometry. *Clinical chemistry*. 2005;51(3):586-92.
44. Hashi S, Masuda S, Kikuchi M, Uesugi M, Yano I, Omura T, et al. Assessment of four methodologies (microparticle enzyme immunoassay, chemiluminescent enzyme immunoassay, affinity column-mediated immunoassay, and flow injection assay-tandem mass spectrometry) for measuring tacrolimus blood concentration in Japanese liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46(3):758-60.
  45. Katoh M, Nakajima M, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport: comparison with the effects on CYP3A4. *Pharmaceutical research*. 2000;17(10):1189-97.
  46. Tatro DS. *Drug interaction facts 2013*. Williams AL, editor. Missouri: Wolters kluwer Health 2013.
  47. Walfe RA AV, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agoda LY. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Med*. 1999;341:1725-30.
  48. Howard K, Salkeld G, White S, McDonald S, Chadban S, Craig JC, et al. The cost-effectiveness of increasing kidney transplantation and home-based dialysis. *Nephrology*. 2009;14(1):123-32.
  49. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant Outcomes and Economic Costs Associated with Patient Noncompliance to Immunosuppression. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(11):2597-606.
  50. GM D. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation,. *Handbook of kidney transplantation 5th ed*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
  51. Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert reviews in molecular medicine*. 2000;2(4):1-23.

52. Quan DJ, Winter ME. Immunosuppressants: cyclosporine, tacrolimus and sirolimus. In: ME W, editor. Basic clinical pharmacokinetics. 5 ed. China: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 250-76.
53. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clinical pharmacokinetics*. 1995;29(6):404-30.
54. Galetin A, Gertz M, Houston JB. Contribution of intestinal cytochrome p450-mediated metabolism to drug-drug inhibition and induction interactions. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2010;25(1):28-47.
55. เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ. ข้อมูลของตัวยาและชีวสารเพื่อการวิเคราะห์. In: ทิพวรรณ โหละสุด, editor. การวิเคราะห์ตัวยาในชีวสาร. 1 ed. บริษัทแอกทีฟพรีนซ์จำกัด สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2553. p. 11.
56. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9:S1-S155.
57. Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients--importance of trough level as a practical indicator. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 1995;2(3):151-5.
58. Saint-Marcoux F, Woillard JB, Jurado C, Marquet P. Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure. *Therapeutic drug monitoring*. 2013;35(3):322-7.
59. วิจิตรา ทศนียกุล. Genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes. *Human Drug Metabolism: From Gene To Clinical Applications*. 1 ed. กรุงเทพมหานคร: ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2554. p. 177-236.
60. Tatro DS. *Drug interaction facts*. United States of America: Wolters Kluwer Health, 2013.
61. Zhao W, Baudouin V, Fakhoury M, Storme T, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and amlodipine in a renal transplant child. *Transplantation*. 2012;93(7):e29-30.

62. Seifeldin RA, Marcos-Alvarez A, Gordon FD, Lewis WD, Jenkins RL. Nifedipine interaction with tacrolimus in liver transplant recipients. *The Annals of pharmacotherapy*. 1997;31(5):571-5.
63. Williams J. Dana. *Drug information handbook* 22 ed. Ohio: Lexicomp; 2013-2014.
64. Takahashi K, Yano I, Fukuhara Y, Katsura T, Takahashi T, Ito N, et al. Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2007;22(6):441-4.
65. Kim KA, Park PW, Lee OJ, Choi SH, Min BH, Shin KH, et al. Effect of CYP3A5\*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2006;80(6):646-56.
66. Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT, Brophy VH, Alcaraz J, Richard E, et al. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease. *American journal of nephrology*. 2010;31(2):95-103.
67. Uno T, Yasui-Furukori N. Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study. *Current clinical pharmacology*. 2006;1(2):157-61.
68. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(6):948-57.
69. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2001;364(6):551-7.
70. Hosohata K, Masuda S, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Katsura T, et al. Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2008;23(2):134-8.

71. Zhao W, Fakhoury M, Maisin A, Baudouin V, Storme T, Deschenes G, et al. Pharmacogenetic determinant of the drug interaction between tacrolimus and omeprazole. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(6):739-41.
72. Hosohata K, Masuda S, Katsura T, Takada Y, Kaido T, Ogura Y, et al. Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2009;37(4):821-6.
73. Katsakiori PF, Papapetrou EP, Goumenos DS, Nikiforidis GC, Flordellis CS. Investigation of clinical interaction between omeprazole and tacrolimus in CYP3A5 non-expressors, renal transplant recipients. *Therapeutics and clinical risk management*. 2010;6:265-9.
74. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13 Suppl 3:27-36.
75. Burton ME. SL, Schentag JJ., Evans WE., *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring* Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
76. Jennifer Martin. Cytochrome P450 drug interactions: are they clinically relevant? *Aust Prescr*. 2001;24:10-2.
77. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64:256-69.
78. Xie HG, Wood AJJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* (2004) 5(3), 243–272.
79. Stark K, Guengerich FP. Characterization of orphan human cytochromes P450. *Drug metabolism reviews*. 2007;39(2-3):627-37.
80. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (11): 813-51.

81. Hebden JN. Slow adoption of automated infection prevention surveillance: Are human factors contributing? *American Journal of Infection Control*. 2015;43(6):559-62.
82. Christians U, Pokaiyavanichkul T, Chan L. Tacrolimus. In: Burton ME SJ, Shaw LM, Evans WE, editor. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring*. 4 ed. United states of America: lippincott Williams & Wilkins 2006. p. 529-61.
83. Li Y, Hu X, Cai B, Chen J, Bai Y, Tang J, et al. Meta-analysis of the effect of MDR1 C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplant Immunology*. 2012;27(1):12-8.
84. Masuda S, Uemoto S, Hashida T, Inomata Y, Tanaka K, Inui K. Effect of intestinal P-glycoprotein on daily tacrolimus trough level in a living-donor small bowel recipient. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2000;68(1):98-103.
85. Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2006;1(3):323-39.
86. วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์. *Pharmacogenetics From Basic To Clinical Practice*. 1 ed. มหาวิทยาลัยขอนแก่น: หจก.โรงพิมพ์คลังน่านานาวิทยา; 2555.
87. Na-Bangchang K, Karbwang J. Pharmacokinetic variability: age, body weight and gender. In: Na-Bangchang K and Wernsdorfer WH, editors. *Fundamental clinical pharmacokinetics*: 123-34. Bangkok: Faculty of Allied Health Sciences Thammasat University, 2001.
88. Han N, Yun HY, Hong JY, Kim IW, Ji E, Hong SH, et al. Prediction of the tacrolimus population pharmacokinetic parameters according to CYP3A5 genotype and clinical factors using NONMEM in adult kidney transplant recipients. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(1):53-63.
89. Vadcharavivad S, Praisuwan S, Techawathanawanna N, Treyaprasert W, Avihingsanon Y. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Thai kidney transplant patients: comparison with similar data from other populations. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(3):310-28.

90. Krischock LA, van Stralen KJ, Verrina E, Tizard EJ, Bonthuis M, Reusz G, et al. Anemia in children following renal transplantation-results from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). 2015.
91. Iwamoto H, Nakamura Y, Konno O, Hama K, Yokoyama T, Kihara Y, et al. Correlation between post kidney transplant anemia and kidney graft function. *Transplant Proc.* 2014;46(2):496-8.
92. Park SI, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Tedesco-Silva H, Jr., Medina-Pestana JO. Circadian and time-dependent variability in tacrolimus pharmacokinetics. *Fundamental & clinical pharmacology.* 2007;21(2):191-7.
93. Undre NA, Schäfer A. Factors Affecting the Pharmacokinetics of Tacrolimus in the First Year After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 1998;30(4):1261-3.
94. Kamdem LK, Streit F, Zanger UM, Brockmoller J, Oellerich M, Armstrong VW, et al. Contribution of CYP3A5 to the in vitro hepatic clearance of tacrolimus. *Clin Chem.* 2005;51(8):1374-81.
95. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I. *Clinical pharmacokinetics.* 2010;49(3):141-75.
96. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part II. *Clinical pharmacokinetics.* 2010;49(4):207-21.
97. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27:383-91.
98. Lin YS, Dowling AML, Quigley SD, Farin FM, Zhang J, Lamba J, et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol* 2002; 62:162-72.
99. 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.



100. Zhang X, Liu ZH, Zheng JM, Chen ZH, Tang Z, Chen JS, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19(5):638-43.
101. Garcia-Roca P, Medeiros M, Reyes H, Rodriguez-Espino BA, Alberu J, Ortiz L, et al. CYP3A5 polymorphism in Mexican renal transplant recipients and its association with tacrolimus dosing. *Archives of medical research*. 2012;43(4):283-7.
102. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (10): 623-53.
103. Staatz C. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2002;72(6):660-9.
104. van Hooff J, Van der Walt I, Kallmeyer J, Miller D, Dawood S, Moosa MR, et al. Pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(1):46-52.
105. Wu MJ, Cheng CY, Chen CH, Wu WP, Cheng CH, Yu DM, et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92(6):648-52.
106. Wehland M, Bauer S, Brakemeier S, Burgwinkel P, Glander P, Kreutz R, et al. Differential impact of the CYP3A5\*1 and CYP3A5\*3 alleles on pre-dose concentrations of two tacrolimus formulations. *Pharmacogenetics and genomics*. 2011;21(4):179-84.
107. Prytula AA, Bouts AH, Mathot RAA, van Gelder T, Croes LK, Hop W, et al. Intra-patient variability in tacrolimus trough concentrations and renal function decline in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Transplantation*. 2012;16(6):613-8.
108. Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K, Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *American journal of*

- transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2005;5(6):1383-91.
109. Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, Lin MF, Yang WC. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. *The Annals of pharmacotherapy*. 2000;34(1):27-31.
  110. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clinical pharmacokinetics*. 2001;40(3):159-68.
  111. de Jonge H, Vanhove T, de Loor H, Verbeke K, Kuypers DR. Progressive decline in tacrolimus clearance after renal transplantation is partially explained by decreasing CYP3A4 activity and increasing haematocrit. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(3):548-59.
  112. Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, van Schaik RH, van Gelder T. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical pharmacokinetics*. 2014;53(2):123-39.
  113. van Gelder T, van Schaik RH, Hesselink DA. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in solid organ transplantation. *Nature reviews Nephrology*. 2014;10(12):725-31.
  114. Lesche D, Sigurdardottir V, Setoud R, Oberhansli M, Carrel T, Fiedler GM, et al. CYP3A5\*3 and POR\*28 genetic variants influence the required dose of tacrolimus in heart transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring*. 2014;36(6):710-5.
  115. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *The pharmacogenomics journal*. 2011;11(4):274-86.
  116. Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, Haufroid V, van der Heiden IP, van Gelder T, et al. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clinical chemistry*. 2011;57(11):1574-83.
  117. Yong Chung J, Jung Lee Y, Bok Jang S, Ahyoung Lim L, Soo Park M, Hwan Kim K. CYP3A5\*3 genotype associated with intrasubject pharmacokinetic variation

- toward tacrolimus in bioequivalence study. *Therapeutic drug monitoring*. 2010;32(1):67-72.
118. Spierings N, Holt DW, MacPhee IA. CYP3A5 genotype had no impact on inpatient variability of tacrolimus clearance in renal transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring*. 2013;35(3):328-31.
119. Pashae N, Bouamar R, Hesselink DA, Roodnat JI, van Schaik RH, Weimar W, et al. CYP3A5 genotype is not related to the inpatient variability of tacrolimus clearance. *Therapeutic drug monitoring*. 2011;33(3):369-71.
120. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Graff Zivin J, Lee JK, Sredzinski E, Tolley EA. Improving outcomes of renal transplant recipients with behavioral adherence contracts: a randomized controlled trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(9):2364-73.
121. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, Lentine KL, Willoughby LM, Burroughs TE, et al. A Retrospective Analysis of Immunosuppression Compliance, Dose Reduction and Discontinuation in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(12):2704-11.
122. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004;77(5):769-76.
123. Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005;9(3):381-90.
124. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schafer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2005;18(10):1121-33.
125. Stuber ML, Shemesh E, Seacord D, Washington J, 3rd, Hellemann G, McDiarmid S. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12(3):284-8.

126. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, Arnott L, Gondolessi GE, Krieger NR, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2004;113(4):825-32.
127. Lalic J, Velickovic-Radovanovic R, Mitic B, Paunovic G, Cvetkovic T. Immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2014;23(4):351-6.
128. Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *Journal of clinical pharmacology*. 2001;41(3):289-97.
129. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;46(2):101-10.
130. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;51(3):478-86.
131. Fruhwirth M, Fischer H, Simma B, Hochleitner B, Konigsrainer A, Margreiter R, et al. Rotavirus infection as cause of tacrolimus elevation in solid-organ-transplanted children. *Pediatr Transplant*. 2001;5(2):88-92.
132. Matsui A, Arakawa Y, Momoya T, Sasaki N, Kawasaki S, Tanaka K. Apparently increased trough levels of tacrolimus caused by acute infantile diarrhea in two infants with biliary atresia after liver transplantation. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition*. 1996;38(6):699-701.
133. Hochleitner BW, Bosmuller C, Nehoda H, Fruhwirt M, Simma B, Ellemunter H, et al. Increased tacrolimus levels during diarrhea. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2001;14(4):230-3.
134. van Boekel GA, Aarnoutse RE, van der Heijden JJ, Hoogtanders KE, Hilbrands LB. Effect of mild diarrhea on tacrolimus exposure. *Transplantation*. 2012;94(7):763-7.

135. Maes BD, Lemahieu W, Kuypers D, Evenepoel P, Coosemans W, Pirenne J, et al. Differential effect of diarrhea on FK506 versus cyclosporine A trough levels and resultant prevention of allograft rejection in renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(10):989-92.
136. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev*. 1997;27(2-3):161-70.
137. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2000;59(2):323-89.
138. Thorn M, Finnstrom N, Lundgren S, Rane A, Loof L. Cytochromes P450 and MDR1 mRNA expression along the human gastrointestinal tract. *British journal of clinical pharmacology*. 2005;60(1):54-60.
139. Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, Lake K, Bak T, Klein A, et al. Conversion of Stable Liver Transplant Recipients From a Twice-Daily Prograf-Based Regimen to a Once-Daily Modified Release Tacrolimus-Based Regimen. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(2):1211-3.
140. Sanko-Resmer J, Boillot O, Wolf P, Thorburn D. Renal function, efficacy and safety postconversion from twice- to once-daily tacrolimus in stable liver recipients: an open-label multicenter study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2012;25(3):283-93.
141. Takahashi K, Abe R, Usuki S, So M. Safety and Efficacy of Once-Daily Modified-Release Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients: Interim Analysis of Multicenter Postmarketing Surveillance in Japan. *Transplantation Proceedings*. 2014;46(2):406-10.
142. Shuker N, Cadogan M, van Gelder T, Roodnat JJ, Kho MM, Weimar W, et al. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus does not reduce inpatient variability in tacrolimus exposure. *Therapeutic drug monitoring*. 2015;37(2):262-9.

143. Albano L, Banas B, Klempnauer JL, Glyda M, Viklicky O, Kamar N. OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96(10):897-903.
144. Considine A, Tredger JM, Heneghan M, Agarwal K, Samyn M, Heaton ND, et al. Performance of modified-release tacrolimus after conversion in liver transplant patients indicates potentially favorable outcomes in selected cohorts. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(1):29-37.
145. Ansermot N, Fathi M, Veuthey JL, Desmeules J, Rudaz S, Hochstrasser D. Quantification of cyclosporine and tacrolimus in whole blood. Comparison of liquid chromatography-electrospray mass spectrometry with the enzyme multiplied immunoassay technique. *Clinical biochemistry*. 2008;41(10-11):910-3.
146. Koster RA, Dijkers EC, Uges DR. Robust, high-throughput LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, everolimus, and sirolimus in whole blood. *Therapeutic drug monitoring*. 2009;31(1):116-25.
147. Tredger JM, Gilkes CD, Gonde CE. Therapeutic monitoring of tacrolimus (FK506) with the first- and second-generation microparticle enzyme immunoassays: performance and results in four patient populations. *Therapeutic drug monitoring*. 1998;20(3):266-75.
148. Carr L, Gagez AL, Essig M, Sauvage FL, Marquet P, Gastinel LN. Calcineurin activity assay measurement by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the multiple reaction monitoring mode. *Clinical chemistry*. 2014;60(2):353-60.
149. Armendariz Y, Garcia S, Lopez RM, Pou L. Hematocrit influences immunoassay performance for the measurement of tacrolimus in whole blood. *Therapeutic drug monitoring*. 2005;27(6):766-9.
150. Tatro DS. *Drug interaction facts 2015* St. Louis Missouri: Wolter Kluwer Health; 2015.

151. Hair JF, Black, W.C, Babin, B.J., Anderson, R.E., and Tatham, R.L. Multivariate data analysis. 6, editor. New Jersey2006.
152. สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ. หลักการทำวิจัยสู่ความสำเร็จในการปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: โฟกัส อิมเมจ พรินติ้ง กรุ๊ป; 2554. 224-53 p.
153. Abbott laboratories. ARCHITECT isystem: tactolimus [manufacturer' information] USA2015.
154. Staatz CE, Storset E, Bergmann TK, Hennig S, Holford N. Tacrolimus pharmacokinetics after kidney transplantation - Influence of changes in haematocrit and steroid dose. British journal of clinical pharmacology. 2015.
155. Zahir H, McCaughan G, Gleeson M, Nand RA, McLachlan AJ. Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients. British journal of clinical pharmacology. 2004;57(3):298-309.
156. Stevens J. Applied multivariate statistics for the social sciences. 2 ed. Lawrence Erlbaum Associates Inc1992.
157. Bril F, Castro V, Centurion IG, Espinosa J, Keller GA, Gonzalez CD, et al. A Systematic Approach to Assess the Burden of Drug Interactions in Adult Kidney Transplant Patients. Current drug safety. 2016;11(2):156-63.
158. Kiley DJ, Lam CS, Pollak R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. Transplantation. 1993;55(1):51-6.
159. Woillard JB, de Winter BC, Kamar N, Marquet P, Rostaing L, Rousseau A. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for two tacrolimus formulations--twice daily Prograf and once daily Advagraf. British journal of clinical pharmacology. 2011;71(3):391-402.
160. Zuo XC, Ng CM, Barrett JS, Luo AJ, Zhang BK, Deng CH, et al. Effects of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in Chinese adult renal transplant recipients: a population pharmacokinetic analysis. Pharmacogenetics and genomics. 2013;23(5):251-61.
161. Han N, Ha S, Yun HY, Kim MG, Min SI, Ha J, et al. Population pharmacokinetic-pharmacogenetic model of tacrolimus in the early period after kidney transplantation. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014;114(5):400-6.

162. Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug metabolism reviews*. 2002;34(1-2):47-54.
163. Brunton LL PK, Blumenthal DK, Buxton IL. . *Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. United State of America: Mcgraw-hill; 2008.
164. Størset E, Holford N, Midtvedt K, Bremer S, Bergan S, Åsberg A. Importance of hematocrit for a tacrolimus target concentration strategy. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(1):65-77.
165. Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, Yang GP, Cheng ZN, Yuan H, et al. Effect of CYP3A5\*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2013;28(5):398-405.
166. Butani L, Berg G, Makker SP. Effect of felodipine on tacrolimus pharmacokinetics in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 2002;73(1):159-60.
167. Katoh M, Nakajima M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *European journal of clinical pharmacology*. 2000;55(11-12):843-52.
168. Wang RB, Kuo CL, Lien LL, Lien EJ. Structure-activity relationship: analyses of p-glycoprotein substrates and inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2003;28(3):203-28.
169. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug safety*. 2006;29(9):769-84.
170. Bessa AB, Ferreira AN, Felipe CR, Basso G, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana J, et al. A prospective randomized trial investigating the influence of pharmaceutical care on the intraindividual variability of tacrolimus concentrations early after kidney transplant. *Therapeutic drug monitoring*. 2016.





ภาคผนวก ก  
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

ID			-			
----	--	--	---	--	--	--

ข้อมูลทั่วไป

. วัน/เดือน/ปีเกิด .....	
.	
อายุ (วันที่เริ่มยา)	___ ปี ___ เดือน
เพศ	<input type="checkbox"/> (0) ชาย <input type="checkbox"/> (1) หญิง
เชื้อชาติ	<input type="checkbox"/> (0) ไทย <input type="checkbox"/> (1) อื่นๆ.....
น้ำหนัก (วันที่เริ่มยา)	___ . ___ กิโลกรัม
ส่วนสูง	___ . ___ เซนติเมตร
BMI	.....กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup>
สถานภาพสมรส	<input type="checkbox"/> (0) โสด <input type="checkbox"/> (1) สมรส <input type="checkbox"/> (2) หม้าย
สิทธิการรักษา	
	<input type="checkbox"/> (0) บัตรทอง 30 บาท <input type="checkbox"/> (1) ประกันสังคม <input type="checkbox"/> (2) เบิกต้นสังกัด
	<input type="checkbox"/> (3) เงินสด <input type="checkbox"/> (4) อื่น ๆ .....
ระดับการศึกษา	
	<input type="checkbox"/> (0) ไม่ได้รับการศึกษา/ไม่จบชั้นประถมศึกษาตอนต้น <input type="checkbox"/> (1) ประถมศึกษาตอนต้น
	<input type="checkbox"/> (2) ประถมศึกษาตอนปลาย <input type="checkbox"/> (3) มัธยมศึกษาตอนต้น
	<input type="checkbox"/> (4) มัธยมศึกษาตอนปลาย <input type="checkbox"/> (5) ปวช. <input type="checkbox"/> (6) ปวส. / อนุปริญญา
	<input type="checkbox"/> (7) ปริญญาตรี <input type="checkbox"/> (8) สูงกว่าปริญญาตรี <input type="checkbox"/> (9) อื่นๆ ระบุ.....
อาชีพ	
	<input type="checkbox"/> (0) ไม่มีอาชีพ/ว่างงาน <input type="checkbox"/> (1) นักเรียน/นักศึกษา <input type="checkbox"/> (2) ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว
	<input type="checkbox"/> (3) เกษตรกร (ทำไร่/นา/สวน/เลี้ยงสัตว์/ประมง) <input type="checkbox"/> (4) รับจ้าง
	<input type="checkbox"/> (5) ข้าราชการ/พนักงานของรัฐ <input type="checkbox"/> (6) พนักงานรัฐวิสาหกิจ <input type="checkbox"/> (7) พนักงานบริษัท
	<input type="checkbox"/> (8) อื่นๆ ระบุ.....

## ประวัติการเป็นโรคไต

- (0) DN (Diabetic nephropathy)       (3) IgA N (IgA nephropathy)  
 (1) LN (lupus nephritis)       (4) Unknown  
 (2) Congenital cystic disease       (5) อื่นๆ.....

## ประวัติโรคประจำตัว ( ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ )

- (0) DM       (5) Hepatitis B antigenemia  
 (1) DLP       (6) Anti HCV +ve  
 (2) HTN       (7) AST > 120/ ALT > 150 U/L  
 (3) IHD       (8) Lung disease  
 (4) Liver disease       (9) อื่นๆ.....

## RRT ก่อนปลูกถ่ายไต

- (0) HD       (2) no RRT  
 (1) CAPD       (3) อื่นๆ.....

## ชนิดของการปลูกถ่ายไต

- (0) CDKT       (1) LDKT

Date of transplant     /  /

Total ischemic time     :  (ชั่วโมง : นาที)

Cold ischemic time     :  (ชั่วโมง : นาที)

## Induction therapy

- (0) No induction  
 (1) OKT3  
 (2) ATG  
 (3) ALG  
 (4) Simulect  
 (5) Zenapax  
 (6) Canpath-1H  
 (7) อื่น ๆ .....

DGF     yes     no     Unknown









## ภาคผนวก ข (1)

## เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (ภาษาไทย)



COA No. 194/2016

IRB No. 026/59

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย  
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

## เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อความดันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นางสาวพิมพ์พรณ ลากเจริญ

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีทบทวน : แบบเร่งด่วน

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

## เอกสารรับรอง

1. โครงร่างการวิจัย Version 2, 2/3/59
2. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย Version 3, 9/3/59
3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 1 Dated 2/3/2559
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย
5. ประวัติผู้วิจัย
6. GCP Training

ลงนาม

(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สืบหลิณวงศ์)

ประธาน

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม

(รองศาสตราจารย์ ดร.พญ.อรอนงค์ กุลละพัฒน์)

กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทนเลขานุการ

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 14 มีนาคม 2559

วันหมดอายุ : 13 มีนาคม 2560

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



## ภาคผนวก ข (2)

## เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (ภาษาอังกฤษ)



COA No. 194/2016

IRB No. 026/59

## INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4493

## Certificate of Approval

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study which is to be carried out in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

**Study Title** : Factors influencing Intra-patient variability in pharmacokinetics of tacrolimus in the Thai Kidney transplant recipients.

**Study Code** :-

**Principal Investigator** : Miss Pimpun Lapcharoen

**Affiliation of PI** : Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University.

**Review Method** : Expedited

**Continuing Report** : At least once annually or submit the final report if finished.

**Document Reviewed** :

1. Protocol Version 2, 2/3/16
2. Case Record Form Version 3, 9/3/16
3. Information sheet for research participant Version 1 Dated 2/3/2016
4. Informed Consent Form
5. CURRICULUM VITAE
6. GCP Training

Signature:  Signature: 

(Emeritus Professor Tada Sueblinvong MD) (Associate Professor Onanong Kulaputana MD, PhD)

Chairperson

Member and Assistant Secretary, Acting

The Institutional Review Board

Secretary The Institutional Review Board

**Date of Approval** : March 14, 2016

**Approval Expire Date** : March 13, 2017

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)

## ภาคผนวก ค

ข้อมูลดิบของ CV% C<sub>0</sub>/dose และปัจจัยที่ศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย

ลำดับ	CV% C <sub>0</sub> /dose 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	จำนวน รายการยา เฉลี่ย	อายุ (ปี)	DHP- CCB *	PPI #	Hb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	Alb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)
1	12.54	8	36	1	0	7.58	N/A
2	23.46	6	32	1	0	10.21	5.10
3	28.97	13	51	0	0	5.26	N/A
4	27.28	12	27	0	0	3.11	6.71
5	43.06	9	36	1	0	13.8	8.49
6	24.91	8	36	0	0	8.82	2.77
7	22.78	6	49	0	0	3.93	N/A
8	26.01	6	19	0	0	9.92	5.81
9	27.33	9	50	1	1	12.26	5.24
10	18.64	11	38	1	0	3.43	4.82
11	31.42	10	46	0	1	7.19	3.14
12	20.14	7	43	0	0	4.26	5.20
13	17.69	6	25	0	0	7.24	N/A
14	30.66	7	32	1	0	9.45	2.90
15	20.42	6	30	1	0	4.37	3.01
16	33.27	7	35	0	1	19.83	3.55
17	23.34	9	29	0	1	6.07	3.25
18	20.72	5	34	0	0	2.25	3.25
19	27.47	8	51	0	0	5.4	4.56
20	28.99	8	31	0	1	14.6	3.07
21	27.73	5	44	1	0	9.28	5.19
22	48.62	10	62	1	0	5.71	9.84
23	15.88	8	30	1	0	13.31	5.50

\* 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB

# 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPI, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม PPI

ข้อมูลดิบของ CV% C<sub>0</sub>/dose และปัจจัยที่ศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย (ต่อ)

ลำดับ	CV% C <sub>0</sub> /dose 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	จำนวน รายการยา เฉลี่ย	อายุ (ปี)	DHP- CCB *	PPI #	Hb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	Alb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)
24	26.97	5	24	0	1	7.28	2.97
25	20.73	11	55	0	0	13.85	N/A
26	80.46	10	55	1	1	13.25	5.45
27	40.37	13	57	1	1	9.79	2.07
28	26.77	12	35	0	1	17.38	6.61
29	34.33	12	38	1	1	21.8	4.47
30	20.87	8	30	1	1	8.99	4.94
31	20.45	7	26	1	1	10.75	2.63
32	23.59	9	50	0	0	3.13	5.16
33	23.77	9	62	0	1	7.58	N/A
34	16.01	9	26	1	0	5.18	N/A
35	23.36	9	51	1	1	5.36	8.72
36	20.75	4	36	1	1	14	6.23
37	26.1	10	35	0	1	9.71	4.88
38	30.82	9	44	1	1	7.21	6.10
39	43.4	12	55	1	1	5.31	3.01
40	23.88	8	51	1	1	16.78	6.85
41	17.54	9	44	1	1	9.81	3.82
42	41.52	11	43	1	1	26.61	9.01
43	36.39	9	48	1	1	2.59	1.59
44	17.83	7	28	1	1	7.24	3.86
45	23.82	7	41	0	1	4.19	5.21
46	25.65	8	38	0	1	2.88	N/A

\* 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB

# 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPI, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม PPI

ข้อมูลดิบของ CV% C<sub>0</sub>/dose และปัจจัยที่ศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย (ต่อ)

ลำดับ	CV% C <sub>0</sub> /dose 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	จำนวน รายการยา เฉลี่ย	อายุ (ปี)	DHP- CCB *	PPI #	Hb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	Alb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)
47	28.12	9	57	1	1	4.05	1.94
48	22.24	11	35	1	1	10.83	N/A
49	20.22	7	58	1	1	9.51	5.76
50	17.52	10	30	0	0	13.57	5.95
51	23.38	7	50	1	0	3.33	3.31
52	23.77	11	55	0	1	13.69	6.00
53	20.82	10	26	0	1	14.4	3.77
54	27.09	7	32	0	1	27.27	3.61
55	15.78	6	73	1	0	9.85	3.02
56	20.47	8	41	0	1	4.12	4.02
57	17.47	9	36	1	1	5.79	N/A
58	26.44	7	56	0	1	7.36	2.96
59	21.38	10	35	0	1	12.49	8.70
60	34.48	8	41	0	1	7.82	4.96
61	20.96	8	28	1	1	8.51	6.32
62	26.54	10	36	0	1	15.46	4.81
63	42.11	11	34	1	1	15.83	5.18
64	19.57	13	63	0	0	11.1	9.03
65	24.33	9	46	1	1	1.61	2.66
66	13.12	10	21	1	1	6.31	5.56
67	18.81	11	55	1	0	10.14	N/A
68	21.83	7	47	1	1	3.7	2.80

\* 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB

# 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPI, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม PPI

ข้อมูลดิบของ CV% C<sub>0</sub>/dose และปัจจัยที่ศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย (ต่อ)

ลำดับ	CV% C <sub>0</sub> /dose 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	จำนวน รายการยา เฉลี่ย	อายุ (ปี)	DHP- CCB *	PPI #	Hb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	Alb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)
69	53.68	7	45	0	0	3.26	4.25
70	32.32	12	44	1	1	7.11	5.85
71	22.22	12	61	1	1	10.12	3.98
72	31.58	8	50	1	1	11	4.97
73	24.18	8	47	1	1	10.85	3.81
74	41.18	11	40	1	1	9.97	5.47
75	49.28	12	41	1	1	11.37	4.37
76	20.19	8	29	1	1	19.3	5.18
77	18.43	7	30	1	0	4.64	5.40
78	11.01	10	48	0	0	7.42	9.31
79	25.90	14	60	1	1	3.66	5.12
80	24.36	8	51	1	1	2.64	1.94
81	20.74	7	27	0	1	7.31	3.00
82	27.10	10	48	1	0	6.08	4.50
83	46.15	11	41	1	1	10.6	N/A
84	29.99	8	57	0	1	6.16	7.25
85	47	12	54	1	1	6.66	8.42
86	29.57	11	59	1	1	5.1	3.72
87	20.34	11	58	0	0	8.86	N/A
88	31.51	13	38	1	1	9.9	2.72
89	30.10	11	46	1	0	11.53	12.29
90	15.35	9	35	1	1	8.49	4.97

\* 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB

# 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPI, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม PPI

ข้อมูลดิบของ CV% C<sub>0</sub>/dose และปัจจัยที่ศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย (ต่อ)

ลำดับ	CV% C <sub>0</sub> /dose 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	จำนวน รายการยา เฉลี่ย	อายุ (ปี)	DHP- CCB *	PPI #	Hb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	Alb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)
91	17.11	11	60	1	1	2.85	1.79
92	39.76	10	39	1	0	9.49	9.07
93	26.49	8	68	1	1	7.19	1.30
94	18.96	10	33	1	1	3.69	1.08
95	17.38	10	39	1	0	6.29	6.34
96	18.32	9	30	1	0	4.92	4.88
97	18.75	10	54	1	1	8.27	N/A
98	37.91	8	20	0	1	16.78	4.45
99	9.41	10	42	0	1	7.57	N/A
100	26.20	8	23	1	1	4.9	1.22
101	18.09	10	65	1	0	11.06	N/A
102	29.01	15	53	1	1	9.01	3.81
103	24.58	8	52	1	0	13.92	4.20
104	30.81	11	46	1	1	10.33	6.97
105	21.91	7	65	0	1	4.62	3.98
106	44.48	8	41	0	0	6.84	4.30
107	23.24	7	43	1	0	14.17	6.01
108	52.43	9	43	0	1	10.23	9.43
109	19.41	11	62	1	0	5.96	6.09
110	18.52	6	46	1	0	5.85	4.76
111	24.99	9	29	1	0	4.07	4.88
112	22.29	7	24	0	0	10.05	4.07

\* 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB

# 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPI, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม PPI

ข้อมูลดิบของ CV% C<sub>0</sub>/dose และปัจจัยที่ศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย (ต่อ)

ลำดับ	CV% C <sub>0</sub> /dose 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	จำนวน รายการยา เฉลี่ย	อายุ (ปี)	DHP- CCB *	PPI #	Hb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	Alb CV% 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)
113	21.12	11	51	1	0	8.44	5.98
114	28.57	13	49	1	0	10.71	14.16
115	13.55	7	54	0	1	6.71	3.82
116	33.72	11	56	0	0	16.41	44.78
117	27.78	7	34	1	0	3.1	8.54
118	38.47	10	51	0	0	2.42	4.45
119	10.00	5	26	0	0	7.68	N/A
120	14.02	14	41	1	0	11.11	1.79
121	31.43	10	32	1	0	12	4.96
122	32.29	9	38	1	1	7.12	7.76
123	29.18	12	60	1	0	12.19	1.99
124	21.84	9	40	1	0	12.05	6.90
125	20.28	4	34	0	0	6.03	N/A
126	35.81	11	38	1	0	11.22	6.61
127	18.64	9	38	0	0	5.71	7.18
128	29.97	9	38	0	0	2.85	7.11

\* 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB

# 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPI, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม PPI

## ภาคผนวก ง

## รายละเอียดของผลการวิเคราะห์ที่ใช้สร้างสมการถดถอยพหุจากปัจจัยที่ศึกษา

Variables Entered/Removed<sup>a</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	จำนวนรายการยา		Stepwise (Criteria: Probability-of-F- to-enter <= .050, Probability- of-F-to-remove >= .100).

a. ตัวแปรตาม: CV% C/D 1 month -1 year

ตารางที่ 34 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimusModel Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.243 <sup>a</sup>	.059	.051	9.8875157	1.966

a. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), จำนวนรายการยา

b. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year

ตารางที่ 35 ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียวของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimusANOVA<sup>a</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	665.132	1	665.132	6.804	.010 <sup>b</sup>
	Residual	10558.400	108	97.763		
	Total	11223.533	109			

a. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year

b. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), จำนวนรายการยา



ตารางที่ 36 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (ค่าคงที่)	17.092	4.091		4.178	.000
จำนวนรายการยา	1.142	.438	.243	2.608	.010

a. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year

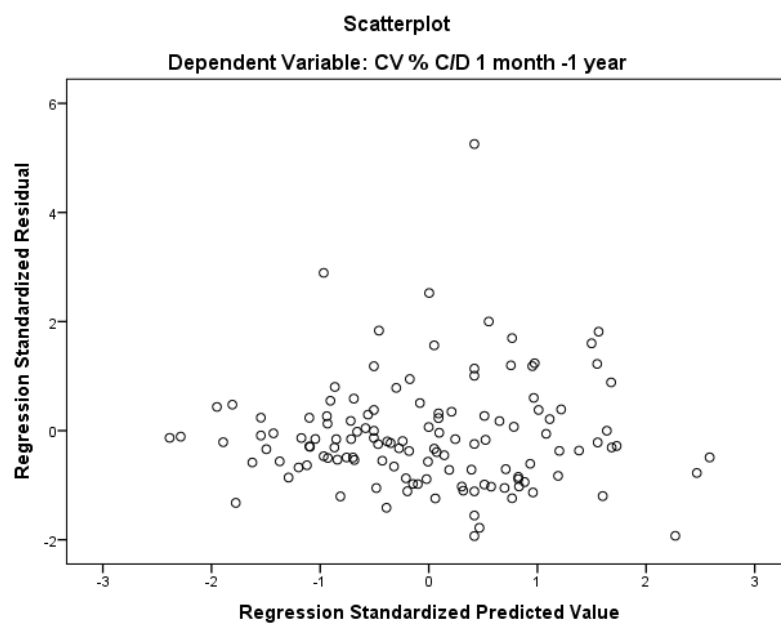
ตารางที่ 37 ปัจจัยที่ถูกคัดออกจากแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus

Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial	Collinearity
				Correlation	Statistics
Tolerance					
1 albumin CV%	.092 <sup>b</sup>	.969	.335	.093	.964
Hb CV%	.142 <sup>b</sup>	1.526	.130	.146	.990
อายุ	.083 <sup>b</sup>	.848	.398	.082	.912
ตัวแปรหุ่น_Both 1m-1y	.082 <sup>b</sup>	.836	.405	.081	.905
ตัวแปรหุ่น_CCB 1m-1y	-.088 <sup>b</sup>	-.937	.351	-.090	.999
ตัวแปรหุ่น_PPI 1m-1y	.002 <sup>b</sup>	.016	.988	.002	.956

a. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year

b. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), จำนวนรายการยา



รูปที่ 11 Scatter plot ของค่าความคลาดเคลื่อนของสมการทำนายค่า CV% ของ  $C_v/dose$  ของยา tacrolimus ที่ได้



## ภาคผนวก จ

รายละเอียดของผลการวิเคราะห์ที่ใช้สร้างสมการถดถอยพหุจากปัจจัย  
จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{cr}$

Variables Entered/Removed<sup>a</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	จำนวนรายการยา		Stepwise (Criteria: Probability-of-F-to-enter <= .050, Probability-of-F-to-remove >= .100).
2	Hct CV% 1 month -1 year		Stepwise (Criteria: Probability-of-F-to-enter <= .050, Probability-of-F-to-remove >= .100).

a. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year

ตารางที่ 38 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$

Model Summary<sup>c</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.252 <sup>a</sup>	.064	.056	9.8625301	
2	.318 <sup>b</sup>	.101	.086	9.7033271	1.991

a. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), จำนวนรายการยา

b. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), จำนวนรายการยา, Hct CV%

ตารางที่ 39 ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียวของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$

ANOVA<sup>a</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	833.022	1	833.022	8.564	.004 <sup>b</sup>
	Residual	12255.957	126	97.269		
	Total	13088.978	127			
2	Regression	1319.659	2	659.829	7.008	.001 <sup>c</sup>
	Residual	11769.320	125	94.155		
	Total	13088.978	127			

b. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), จำนวนรายการยา

c. ตัวแปรต้น (ค่าคงที่), จำนวนรายการยา, Hct CV%

ตารางที่ 40 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$

Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(ค่าคงที่)	15.899	3.726		4.267	.000
	จำนวนรายการยา	1.170	.400	.252	2.926	.004
2	(ค่าคงที่)	13.436	3.823		3.515	.001
	จำนวนรายการยา	1.058	.396	.228	2.671	.009
	Hct CV%	.400	.176	.194	2.273	.025

a. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year

ตารางที่ 41 ปัจจัยที่ถูกตัดออกจากแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0/dose$

Excluded Variables<sup>a</sup>

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics
						Tolerance
1	Hct CV%	.194 <sup>b</sup>	2.273	.025	.199	.985
	Cr CV%	.170 <sup>b</sup>	1.974	.051	.174	.980
2	Cr CV%	.118 <sup>c</sup>	1.299	.196	.116	.870

a. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year

b. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), จำนวนรายการยา

c. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), จำนวนรายการยา, Hct CV% 1 month -1 year

## ภาคผนวก ฉ

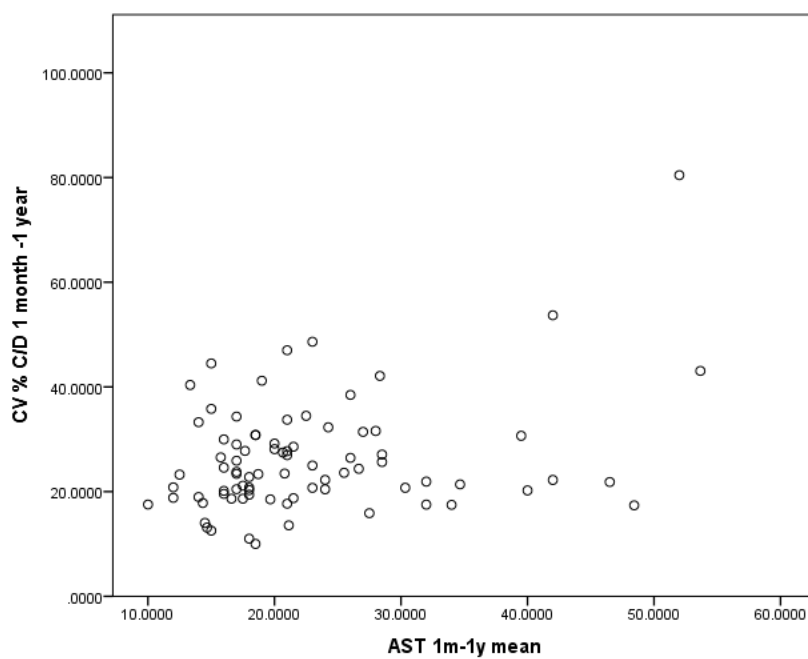
รายละเอียดของผลการวิเคราะห์ที่ใช้สร้างสมการถดถอยพหุจากปัจจัย ระดับ AST, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{cr}$

ตารางที่ 42 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยระดับ AST, จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ, CV% ของ hematocrit และ CV% ของ  $S_{cr}$  กับค่า CV% ของ  $C_0/dose$  ของยา tacrolimus

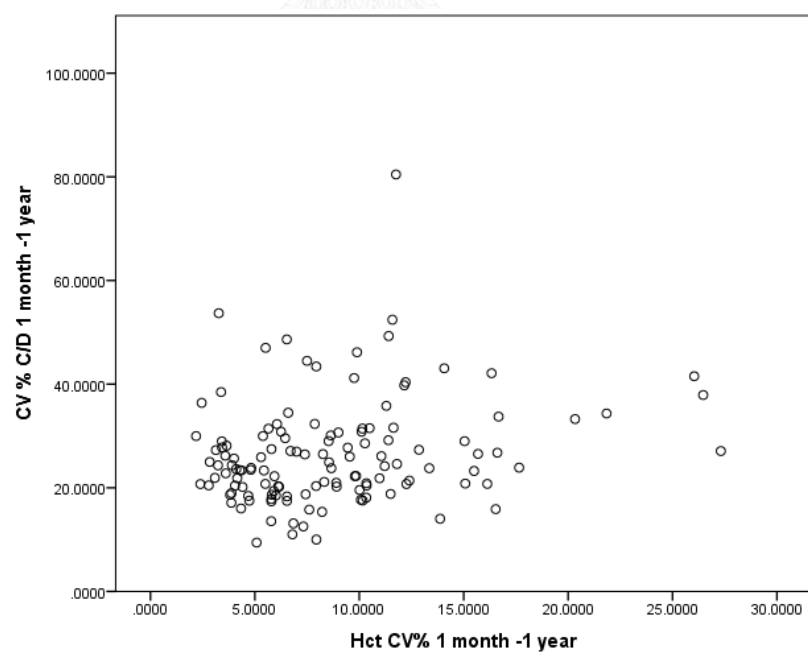
		CV % C/D	AST mean	จำนวน รายการยา	Hct CV%	Cr CV%
CV % C/D	r	1				
	Sig. (2-tailed)					
		128				
AST mean	r	.330**	1			
	Sig. (2-tailed)	.003				
	N	81	81			
จำนวน รายการยา	r	.252**	-.085	1		
	Sig. (2-tailed)	.004	.448			
	N	128	81	128		
Hct CV%	r	.223*	-.052	.124	1	
	Sig. (2-tailed)	.012	.648	.165		
	N	128	81	128	128	
Cr CV%	r	.202*	.199	.142	.347**	1
	Sig. (2-tailed)	.022	.074	.111	.000	
	N	128	81	128	128	128

\* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า  $\alpha = 0.05$

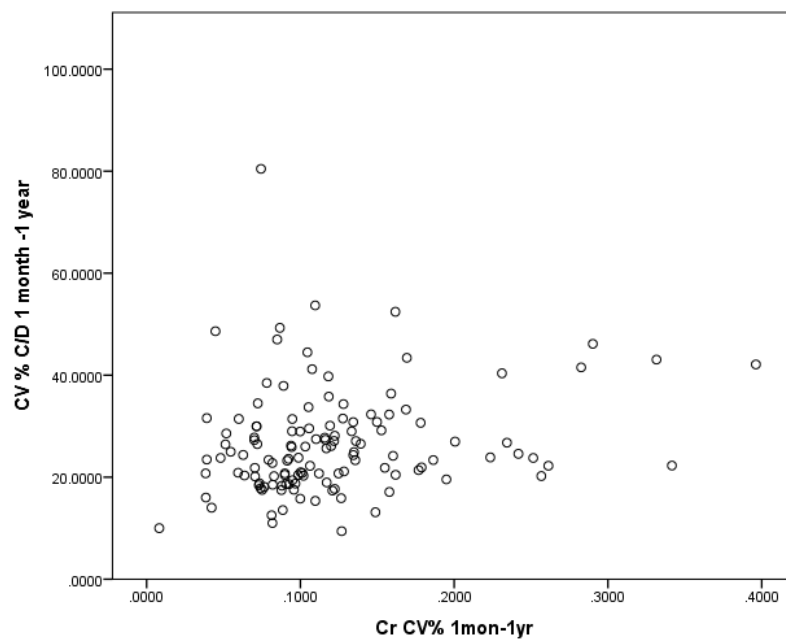
\*\* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า  $\alpha = 0.01$



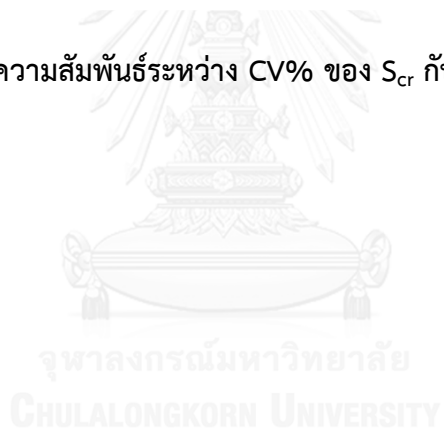
รูปที่ 12 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง กับระดับ ASTเฉลี่ย ค่า CV % ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus



รูปที่ 13 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ hematocrit กับ ค่า CV % ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus



รูปที่ 14 Scatter plot ความสัมพันธ์ระหว่าง CV% ของ  $S_{cr}$  กับ ค่า CV % ของ  $C_0/dose$  ของ ยา tacrolimus



Variables Entered/Removed<sup>a</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	AST mean		Stepwise (Criteria: Probability-of-F-to-enter <= .050, Probability-of-F-to-remove >= .100).
2	จำนวนรายการยา		Stepwise (Criteria: Probability-of-F-to-enter <= .050, Probability-of-F-to-remove >= .100).

a. ตัวแปรตาม: CV% C/D 1 month -1 year

ตารางที่ 43 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/doseModel Summary<sup>c</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	.330 <sup>a</sup>	.109	.098	10.2049425	
2	.396 <sup>b</sup>	.157	.135	9.9912057	2.110

a. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), AST mean

b. ตัวแปรต้น (ค่าคงที่), AST mean, จำนวนรายการยา

ตารางที่ 44 ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียวของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/doseANOVA<sup>a</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1005.089	1	1005.089	9.651	.003 <sup>b</sup>
	Residual	8227.127	79	104.141		
	Total	9232.216	80			
2	Regression	1445.929	2	722.965	7.242	.001 <sup>c</sup>
	Residual	7786.287	78	99.824		
	Total	9232.216	80			

a. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year



ตารางที่ 45 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองสำหรับทำนายค่า CV% ของ  $C_0$ /dose

Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(ค่าคงที่)	17.600	3.001		5.866	.000
	AST mean	.379	.122	.330	3.107	.003
2	(ค่าคงที่)	8.222	5.343		1.539	.128
	AST mean	.401	.120	.349	3.341	.001
	จำนวนรายการยา	.994	.473	.219	2.101	.039

a. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year

ตารางที่ 46 ปัจจัยที่ถูกตัดออกจากแบบจำลองเพื่อทำนายค่า CV% ของ  $C_0$ /dose

Excluded Variables<sup>a</sup>

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics
						Tolerance
1	จำนวนรายการยา	.219 <sup>b</sup>	2.101	.039	.231	.993
	Hct CV%	.153 <sup>b</sup>	1.450	.151	.162	.997
	Cr CV%	.086 <sup>b</sup>	.794	.429	.090	.960
2	Hct CV%	.124 <sup>c</sup>	1.176	.243	.133	.975
	Cr CV%	.054 <sup>c</sup>	.498	.620	.057	.938

a. ตัวแปรตาม: CV % C/D 1 month -1 year

b. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), AST 1m-1y mean

c. ตัวแปรต้น: (ค่าคงที่), AST 1m-1y mean, จำนวนรายการยา

## ภาคผนวก ข

## ลักษณะทั่วไปของปัจจัยทางคลินิกช่วง 6 เดือนถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

ตารางที่ 47 ความผันแปรของระดับ serum albumin ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

Albumin	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
ค่าเฉลี่ย (กรัม/ดล.)	4.45 $\pm$ 0.28	3.10 - 5.03	4.45	4.28 - 4.63
S.D. (กรัม/ดล.) *	0.1629 $\pm$ 0.0952	0.0500 - 0.5657	0.1414	0.0957 - 0.2082
CV% (ร้อยละ)*	3.67 $\pm$ 2.15	1.17 - 12.57	3.21	2.18 - 4.67

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ตารางที่ 48 ความผันแปรของระดับ hemoglobin ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

Hemoglobin	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
ค่าเฉลี่ย (กรัม/ดล.)	12.91 $\pm$ 1.61	9.90 - 16.53	13.00	11.69 - 14.05
S.D. (กรัม/ดล.)*	0.7390 $\pm$ 0.5050	0.0577 - 2.3428	0.6110	0.39 - 1.02
CV% (ร้อยละ)*	5.79 $\pm$ 4.08	0.42 - 19.78	4.79	2.93 - 7.37

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ตารางที่ 49 ความผันแปรของระดับ hematocrit ในช่วง 6 เดือนถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

Hematocrit	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
ค่าเฉลี่ย (ร้อยละ) *	39.84 $\pm$ 5.05	31.38 - 52.13	39.72	36.12 - 43.31
S.D. (ร้อยละ) *	2.1866 $\pm$ 1.5850	0.1155 - 7.4893	1.6667	1.12 - 2.87
CV% (ร้อยละ)*	5.55 $\pm$ 4.19	0.36 - 20.89	4.42	2.89 - 7.20

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ตารางที่ 50 ความผันแปรระดับ S<sub>cr</sub> ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

S <sub>cr</sub>	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
ค่าเฉลี่ย (มก./ดล.) *	1.32 $\pm$ 0.42	0.50 - 2.49	1.25	1.00 - 1.51
S.D. (มก./ดล.) *	0.1069 $\pm$ 0.0754	0.0058 - 0.3742	0.0866	0.05 - 0.14
CV% (ร้อยละ) *	8.02 $\pm$ 5.01	0.29 - 27.54	7.53	0.04 - 0.10

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ตารางที่ 51 จำนวน และร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมในกลุ่ม DHP-CCB และ PPI ในช่วง 6 เดือน - 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

ยาที่ร่วมที่ได้รับ	6 เดือน ถึง 1 ปี	
	จำนวน(คน)	ร้อยละ
DHP-CCB	44	34.4
PPI	20	15.6
ได้รับ DHP-CCB ร่วมกับ PPI	19	14.8
ไม่ได้รับทั้ง DHP-CCB และ PPI	45	35.2
รวม	128	100

ตารางที่ 52 ระดับยา tacrolimus ในเลือด และขนาดยา tacrolimus ที่ผู้ป่วยได้รับ ในช่วง 6 เดือน - 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต (n = 98)

$C_0$	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
$C_0$ (นาโนกรัม/มล.) *	6.75 $\pm$ 1.56	4.07 - 12.75	6.71	5.58 - 7.51
ขนาดยาต่อวัน (มก./วัน)*	5.18 $\pm$ 2.33	1.50 - 12.37	4.74	3.36 - 6.79
จำนวนครั้งของ $C_{0,ss}$ (ตัวอย่าง/ราย) *	4.98 $\pm$ 2.15	3 - 15	4	3 - 6

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ตารางที่ 53 ระดับยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาต่อวัน ในช่วง 6 เดือน - 1 ปี ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต (n = 98)

$C_0$ /dose	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
$C_0$ /dose เฉลี่ย (นาโนกรัม/มล./มก.) *	1.58 $\pm$ 0.75	0.37 $\pm$ 4.32	1.46	1.01 - 2.08
S.D. ของ $C_0$ /dose *	0.3283 $\pm$ 0.2703	0.0152 - 1.5795	0.2540	0.15 - 0.42

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)

ตารางที่ 54 ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus  
ในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต (n = 98)

CV%	Mean $\pm$ S.D.	ต่ำสุด - สูงสุด	มัธยฐาน	IQR
CV% ของ $C_p$ /dose	20.41 $\pm$ 10.43	2.44 - 50.13	19.53	13.47 - 26.24
CV% ของ $C_0$ *	22.80 $\pm$ 13.97	2.44 - 88.09	20.49	14.71 - 28.11

\* การกระจายข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ (Kolmogorov-Smirnov test)



ภาคผนวก ข  
ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม

ตารางที่ 55 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของปัจจัยที่ต้องการศึกษากับค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต เมื่อเลือกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มี C<sub>0</sub> ตั้งแต่ 4 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป

ปัจจัยที่เลือกมาศึกษา	จำนวน (คน)	CV% ของ C <sub>0</sub> /dose	
		ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	p-value
จำนวนรายการยาเฉลี่ย (รายการ)	123	0.227	0.012 <sup>+</sup>
CV % ของ hemoglobin (ร้อยละ)	123	0.167	0.066
อายุ (ปี)	123	0.118	0.193
CV % ของ albumin (ร้อยละ)	109	0.134	0.164

<sup>+</sup> พบนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง  
ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ Pearson's correlation

ตารางที่ 56 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับค่า CV% ของ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต เมื่อเลือกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มี C<sub>0</sub> ตั้งแต่ 4 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป

ปัจจัย ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี	จำนวน (คน)	CV% ของ C <sub>0</sub> /dose	
		ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	p-value
AST เฉลี่ย (ยูนิต/ลิตร)	79	0.328	0.003 <sup>+</sup>
CV% ของ hematocrit (ร้อยละ)	123	0.218	0.016 <sup>+</sup>
CV% ของ S <sub>cr</sub> (ร้อยละ)	123	0.140	0.123 <sup>+</sup>
Lymphocyte เฉลี่ย (ร้อยละ)	123	-0.176	0.052
HDL เฉลี่ย (มก./ดล.)	111	-0.116	0.225

<sup>+</sup> พบนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง  
ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ Pearson's correlation

ตารางที่ 57 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของปัจจัยที่ต้องการศึกษากับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของ ยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต เมื่อเลือกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มี  $C_0$  ตั้งแต่ 19 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป

ปัจจัยที่เลือกมาศึกษา	จำนวน (คน)	CV% ของ $C_0$ /dose	
		ค่าสัมประสิทธิ์ สหสัมพันธ์	p-value
จำนวนรายการยาเฉลี่ย (รายการ)	120	0.239	0.009 <sup>+</sup>
CV % ของ hemoglobin (ร้อยละ)	120	0.167	0.069 <sup>+</sup>
อายุ (ปี)	120	0.132	0.150
CV % ของ albumin (ร้อยละ)	102	0.138	0.168

<sup>+</sup> พบนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง  
ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ Pearson's correlation

ตารางที่ 58 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับค่า CV% ของ  $C_0$ /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต เมื่อเลือกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มี  $C_0$  ตั้งแต่ 19 ตัวอย่าง/รายขึ้นไป

ปัจจัย ในช่วง 1 เดือน ถึง 1 ปี	จำนวน (คน)	CV% ของ $C_0$ /dose	
		ค่าสัมประสิทธิ์ สหสัมพันธ์	p-value
AST เฉลี่ย (ยูนิท/ลิตร)	73	0.363	0.002 <sup>+</sup>
CV% ของ hematocrit (ร้อยละ)	120	0.224	0.014 <sup>+</sup>
CV% ของ $S_{cr}$ (ร้อยละ)	120	0.204	0.026
Lymphocyte เฉลี่ย (ร้อยละ)	120	-0.177	0.053
HDL เฉลี่ย (มก./ดล.)	106	-0.168	0.085

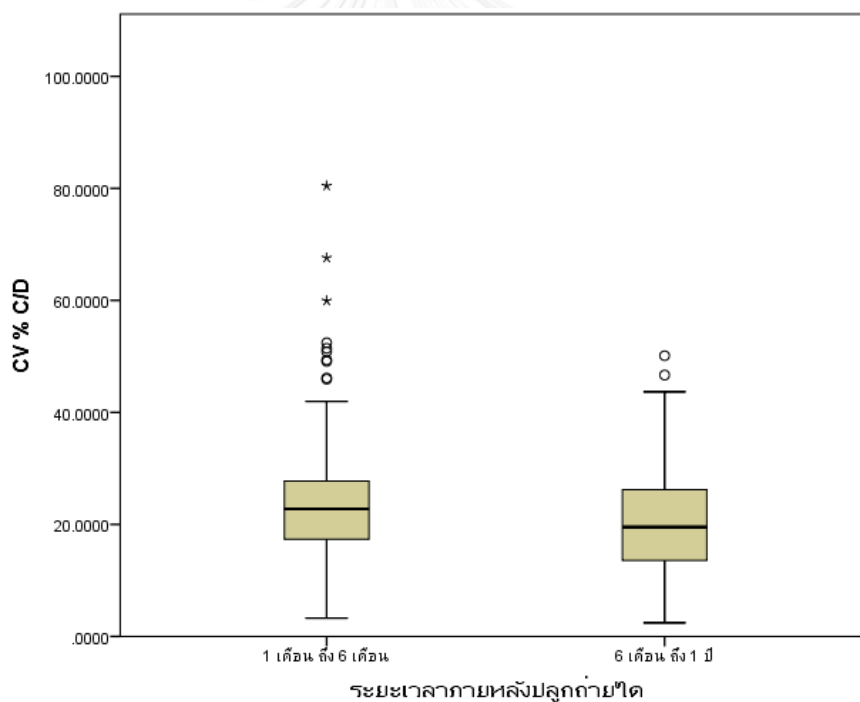
<sup>+</sup> พบนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha = 0.05$  จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง  
ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติ Pearson's correlation

## ภาคผนวก ญ

ค่าความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus  
ในช่วง 1 เดือน ถึง 6 เดือน และ 6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

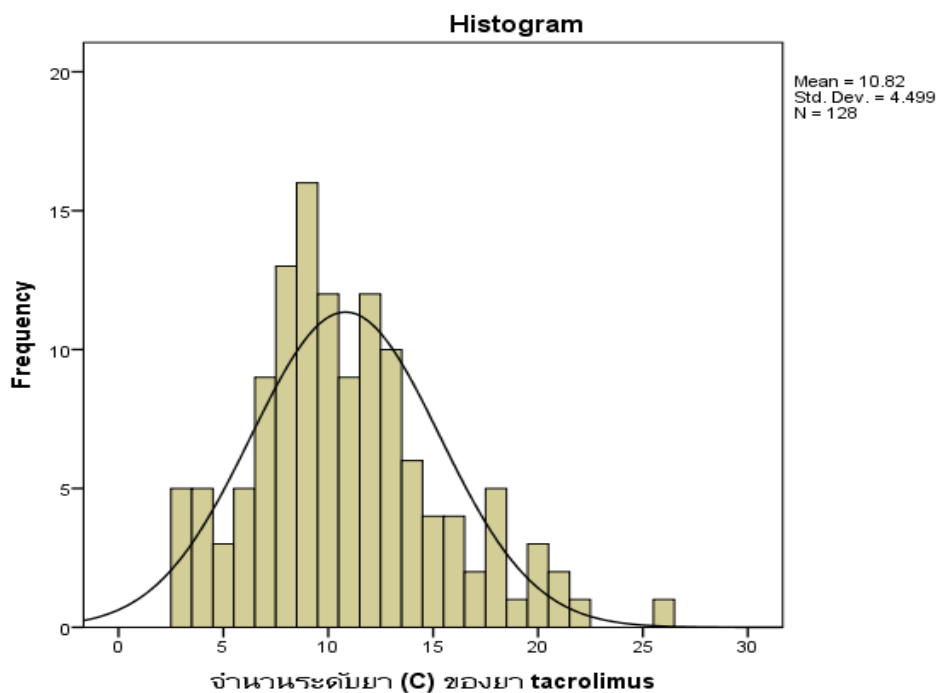
ตารางที่ 59 ค่า CV% ของ  $C_0/\text{dose}$  ของยา tacrolimus ในช่วง 1 เดือน ถึง 6 เดือน และ  
6 เดือน ถึง 1 ปี ภายหลังจากปลูกถ่ายไต

ช่วงหลังการปลูกถ่ายไต	1 เดือน ถึง 6 เดือน	6 เดือน ถึง 1 ปี
มัธยฐาน (IQR) ของ CV% ของ $C_0/\text{dose}$	22.79 (17.31-27.80)	19.53 (13.47-26.24)
จำนวนผู้ป่วย	126	98



รูปที่ 15 ค่าความผันแปรภายในบุคคล (CV%) ของความเข้มข้นต่อขนาดของยา tacrolimus  
( $C_0/\text{dose}$ ) ในช่วง 1 เดือน ถึง 6 เดือน ( $n = 126$ ) และ 6 เดือน ถึง 1 ปี ( $n = 98$ ) ภายหลังจาก  
ปลูกถ่ายไต

ภาคผนวก ฅ  
 จำนวนจุดที่เจาะวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย



รูปที่ 16 Histogram ของจำนวนจุดที่เจาะวัดระดับยาในเลือด ( $C_0$ ) ของผู้ป่วยแต่ละราย



ตารางที่ 60 ข้อมูลดิบของผู้ป่วย 8 ราย ที่มีจำนวนครั้งของตัวอย่างเลือดตั้งแต่ 19 ครั้งขึ้นไป

จำนวน C <sub>0</sub> (ตัวอย่าง/ ราย)	CV% C <sub>0</sub> /dose 1 เดือน -1 ปี (ร้อยละ)	จำนวน รายการยา เฉลี่ย (รายการ)	อายุ (ปี)	DHP- CCB *	PPI #	Hb CV% (ร้อยละ)	Alb CV% (ร้อยละ)
19	29.01	15	53	1	1	9.01	3.81
20	23.34	9	29	0	1	6.07	3.25
20	26.54	10	36	0	1	15.46	4.81
20	18.64	9	43	1	0	14.17	6.01
21	15.88	8	30	1	0	13.31	5.50
21	34.33	12	38	1	1	21.8	4.47
22	35.81	11	38	1	0	11.22	6.61
26	30.81	11	46	1	1	10.33	6.97

\* 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม DHP-CCB

# 0 - ไม่ได้รับยาในกลุ่ม PPI, 1 - ได้รับยาในกลุ่ม PPI

### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว พิมพ์พรรณ ลาภเจริญ เกิดเมื่อวันที่ 14 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2528 ที่ อ.เมือง จ. ปทุมธานี สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก จาก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2551 และในปีการศึกษา 2557 ได้เข้าศึกษาต่อใน หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก ณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มี ประสบการณ์การทำงาน จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร (พ.ศ. 2552-2553) และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ จ.ปทุมธานี (พ.ศ. 2553-2557)

