

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาที่พบว่าขนาดยา tacrolimus มื้อเช้าไม่มีความสัมพันธ์กับ completed AUC แสดงให้เห็นว่า oral bioavailability ในผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับยานี้จะมีความแตกต่างกันมาก ซึ่งเป็นการเน้นให้เห็นถึงความสำคัญของการติดตามระดับยาในเลือด เพื่อที่จะช่วยให้มีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย การศึกษาครั้งนี้ทำในช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการคงที่ (ระดับ serum creatinine มีค่าเฉลี่ย  $1.5 \pm 0.1$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และ ได้รับยา tacrolimus มาอย่างน้อย 3 เดือน พบว่าระดับยา  $C_4$  มีความสัมพันธ์ทางสถิติมากที่สุดกับ completed AUC ในขณะที่ระดับยา  $C_0$  (trough level) มีความสัมพันธ์น้อยที่สุด ซึ่งบ่งชี้ว่าระดับยา  $C_4$  มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการติดตามระดับยา tacrolimus มากกว่า trough level ผลการศึกษาค้นคว้านี้ขัดแย้งกับข้อมูลการศึกษาของยา tacrolimus ในอดีตที่พบว่า trough level มีความสัมพันธ์ที่ดีกับ completed AUC ( $r \approx 0.93$ )<sup>9-12</sup> และ ขัดแย้งกับคำแนะนำของผู้ผลิตที่ให้ใช้ trough level ในการติดตามระดับยา<sup>61</sup> ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากการศึกษาของยา tacrolimus ในอดีตนั้นทำในผู้ป่วยช่วงหลังการปลูกถ่ายไตใหม่ๆ ซึ่งผู้ป่วยยังมีอาการไม่คงที่ ในขณะที่มีการศึกษาในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต<sup>17</sup> และ ตับ<sup>63</sup> ซึ่งมีอาการคงที่ และ ได้รับยา tacrolimus มาอย่างน้อย 6 เดือน และ 5 เดือนตามลำดับ การศึกษาแรกพบว่า trough level ไม่มีความสัมพันธ์กับ completed AUC ( $r^2 = 0.11$ ) และ การศึกษาหลังพบว่า morning trough level มีความสัมพันธ์ที่ไม่ค่อยดีกับ completed AUC ( $r^2 = 0.35$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับ evening trough level ซึ่งมีความสัมพันธ์ที่ดีกว่า ( $r^2 = 0.71$ ) แต่ก็ไม่สะดวกที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับยา  $C_4$  ของทั้งสองการศึกษามีความสัมพันธ์กับ completed AUC มากที่สุด ( $r^2 = 0.81$  และ  $0.73$  ตามลำดับ) เช่นเดียวกับการศึกษาค้นคว้านี้ ในอีกการศึกษาหนึ่งซึ่งศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus หลังรับประทานยามื้อแรก และ ที่เวลา 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต พบว่า trough level มีความสัมพันธ์กับ completed AUC น้อยลงเมื่อเวลาผ่านไป หลังการปลูกถ่ายไต คือมีค่า  $r = 0.82$  และ  $0.74$  ตามลำดับ<sup>16</sup> ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้สามารถเปลี่ยนแปลงไปตามสภาวะของผู้ป่วย และ ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งทำให้การติดตามระดับยาต้องมีการปรับเปลี่ยนตามไปด้วย สาเหตุของการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับ hematocrit และ serum albumin ซึ่งจะมีระดับต่ำในช่วงหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตใหม่ๆ และ จะกลับสู่ระดับปกติเมื่อผู้ป่วยฟื้นจากการผ่าตัด อีกเหตุผลหนึ่งคือการเปลี่ยนแปลงขนาดยา corticosteroid ให้ลดลงเมื่อเวลาผ่านไปหลังการปลูกถ่ายไต<sup>13-15</sup> ข้อมูลจากการศึกษาค้นคว้านี้พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการ

ศึกษาที่มีระดับ hematocrit และ serum albumin อยู่ในเกณฑ์ปกติ ( $40.1 \pm 1.8\%$  และ  $4.4 \pm 0.1$  กรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ) และ ได้รับยา prednisolone ในขนาดต่ำ ( $10.7 \pm 1$  มิลลิกรัม/วัน) ดังนั้น จึงอาจเป็นสิ่งที่ช่วยอธิบายความแตกต่างระหว่างผลของการศึกษาครั้งนี้ และ ผลของการศึกษาในอดีตที่ทำในช่วงหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตใหม่ฯ

เนื่องจากการหา completed AUC นั้นมีประสิทธิภาพในติดตามระดับยามากกว่าการวัด trough level และ อาจช่วยทำให้ผลการรักษาหลังการปลูกถ่ายไตดีขึ้น<sup>84</sup> แต่ก็มีคามยุ่งยากในทางปฏิบัติ การหา abbreviated AUC ซึ่งจะใช้ระดับยาแค่เพียงบางจุด นำมาทำนายค่า completed AUC จึงเป็นวิธีในการติดตามระดับยาที่เหมาะสมในทางปฏิบัติมากกว่า<sup>18</sup> ผลจากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีวิเคราะห์สมการถดถอยซึ่งใช้ระดับยาน้อยจุดที่สุด ที่สามารถทำนายค่า completed AUC ได้อย่างแม่นยำคือ abbreviated AUC =  $13.8 + 10.8C_4$  [ $r^2 = 0.94$ ; APE% =  $4.8 \pm 1.1\%$  (range = 0.2-12.9%)] จะเห็นได้ว่าสมการนี้มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการติดตามระดับยา tacrolimus เนื่องจากจะใช้ระดับยา  $C_4$  แค่เพียงจุดเดียว ทำให้มีความสะดวกต่อทั้งผู้ป่วย และ บุคลากรทางการแพทย์ และ ประหยัดค่าใช้จ่าย แต่ abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีวิเคราะห์สมการถดถอยมีข้อเสียคือ สมการถดถอยที่ได้มาจากข้อมูลหนึ่งนั้นไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับข้อมูลอื่นได้ เนื่องจากค่าสัมประสิทธิ์ และ ค่าคงที่ของสมการถดถอยจะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อใช้ข้อมูลชุดใหม่<sup>19</sup> ตัวอย่างเช่นเมื่อนำสมการถดถอยจากการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>17</sup> คือ abbreviated AUC =  $16.2 + 2.4C_2 + 5.9C_4$  [ $r^2 = 0.93$ ; APE% =  $3.6 \pm 0.9\%$  (range = 0-13%)] มาแทนค่าด้วยข้อมูลจากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าสมการถดถอยนี้ไม่มีความแม่นยำในการทำนายค่า completed AUC ของการศึกษานี้ คือมีค่า  $r^2 = 0.96$  แต่มีค่า APE% =  $9.6 \pm 1.4\%$  (range = 0.1-18% ซึ่งมากกว่า 15%) พบว่า abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมู ซึ่งใช้ระดับยาน้อยจุดที่สุด ที่สามารถทำนายค่า completed AUC ได้อย่างแม่นยำคือ สมการที่ใช้ระดับยา 3 จุด (สมการที่ 15-18) โดยสมการที่ 16 เป็นสมการที่มีความแม่นยำมากที่สุดดังนี้ abbreviated AUC =  $5C_0 + 2C_2 + 5C_4$  [ $r^2 = 0.96$ ; APE% =  $4.6 \pm 1.1\%$  (range = 0.5-13.4%)] เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีวิเคราะห์สมการถดถอยแล้วจะพบว่าสมการที่หาโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมู ต้องใช้ระดับยามากจุดกว่า จึงมีความยุ่งยาก และ สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากกว่า แต่ก็มีข้อดีคือ สมการจะมีค่าสัมประสิทธิ์คงเดิมไม่ว่าจะใช้กับข้อมูลชุดใด<sup>20</sup> ที่เป็นเช่นนี้เพราะว่าสมการที่หาโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมุนั้นจะใช้ระดับยาน้อยจุดที่สุด ที่สามารถนำมาสร้างเส้นแสดงระดับยาซึ่งมีลักษณะ และ มีพื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาจากการคำนวณโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมูใกล้เคียงกับ completed AUC (รูปที่ 4) สมการที่ได้จึงเป็นสมการที่มีค่าสัมประสิทธิ์เฉพาะสำหรับสมการนั้นๆ ขึ้น

กับว่าจะใช้ตัวแปรเป็นระดับยา ณ จุดใดในการคำนวณหาพื้นที่ใต้เส้นโค้งคางหมู ดังนั้นจึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับข้อมูลอื่นได้ ตัวอย่างเช่น เมื่อนำค่าเฉลี่ยของระดับยา ณ เวลาต่างๆจากการศึกษาก่อนหน้า<sup>17</sup> มาแทนค่าลงในสมการที่ 16 พบว่าสมการนี้สามารถทำนายค่าเฉลี่ยของ completed AUC ของการศึกษาก่อนหน้านี้ได้อย่างแม่นยำ คือมีค่า mean ของ APE% = 3% ดังนั้นแม้ว่า abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมูจะมีความยุ่งยาก และ สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากกว่า แต่ก็อาจมีประโยชน์เหนือกว่า abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีวิเคราะห์สมการถดถอย

สรุปจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าระดับยา  $C_4$  เป็นตัวแทนที่ดีที่สุดของ completed AUC และมีความแม่นยำเหนือกว่า trough level ในการติดตามระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งมีอาการคงที่ และ ได้รับยานี้มาอย่างน้อย 3 เดือน การนำ abbreviated AUC มาใช้จะช่วยทำให้การติดตามระดับยา tacrolimus มีประสิทธิภาพมากขึ้น และ มีความสะดวกในการนำมาใช้ในทางปฏิบัติมากกว่า completed AUC ปัจจุบันยังไม่ทราบว่าระดับยา  $C_4$  และ AUC ที่เหมาะสมควรเป็นเท่าไร ดังนั้นจึงต้องการการศึกษาต่อไป