ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* ต่อการตอบสนองของผู้ป่วยชาวไทยต่อยาซินาแคลเซท

น.ส.จารุวรรณ งามขำ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

IMPACT OF *CASR* POLYMORPHISMS ON THE RESPONSE OF THAI PATIENTS TO CINACALCET

Miss Jaruwan Ngamkam

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy
Department of Pharmacy Practice
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
Chulalongkorn University
Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* ต่อการตอบสนองของผู้ป่วยชาวไทยต่อยาซินาแคลเซท
โดย	น.ส.จารุวรรณ งามขำ
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดร.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดร.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ณัฏฐดา อารีเปี่ยม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จารุวรรณ งามขำ : ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* ต่อการตอบสนองของผู้ป่วยชาวไทยต่อยาซินาแคลเซท. (IMPACT OF *CASR* POLYMORPHISMS ON THE RESPONSE OF THAI PATIENTS TO CINACALCET) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ภญ. ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. ดร.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 กับการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทหลังจากได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทย วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ และเริ่มได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ วิเคราะห์ความแตกต่างของสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ระหว่างกลุ่ม AA genotype และ G carrier ด้วยสถิติไคว์สแควร์ และนำปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการลดลงของระดับพาราไทรอยด์มาร่วมพิจารณาด้วยโดยใช้สถิติถดถอยโลจิสติกส์ รวมถึงวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สัปดาห์ที่ 12 หลังได้รับยาซินาแคลเซทโดยสถิติการวิเคราะห์ถดถอยเชิงพหุด้วยวิธี สเต็บไวส์ ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 138 คน พบความแตกต่างกันของสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ระหว่างกลุ่ม AA genotype และ G carrier อย่างมีนัยสำคัญ (Chi-square test; p=0.023) เมื่อนำปัจจัยอื่นมาร่วมพิจารณาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มจีโนไทป์ AA มีโอกาสที่จะมีร้อยละการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์น้อยกว่ากลุ่มจีโนไทป์อื่น ๆ ร้อยละ 62.2 (OR=0.378; p=0.047) และพบความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สัปดาห์ที่ 12 (β =0.253, p<0.001; R^2=0.331) สรุป: พบความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 กับการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท โดยกลุ่มจีโนไทป์ AA พบการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทที่น้อยกว่ากลุ่มจีโนไทป์อื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก	ลายมือชื่อนิสิต .....
ปีการศึกษา	2562	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

6076100333 : MAJOR CLINICAL PHARMACY
KEYWORD:

Jaruwan Ngamkam : IMPACT OF *CASR* POLYMORPHISMS ON THE RESPONSE OF THAI PATIENTS TO CINACALCET. Advisor: Assoc. Prof. Somratai Vadcharavivad, PharmD. Co-advisor: Assoc. Prof. Paweena Susantitaphong, Ph.D.

Objective : To determine the impact of *CASR* rs1042636 polymorphism on cinacalcet response in Thai chronic kidney disease. Method : In retrospective study, total 138 adult chronic kidney disease with secondary hyperparathyroidism who received cinacalcet for 12 weeks participated in this study. The difference of proportion of patients with a reduction of PTH from base line of at least 30 percent between AA genotype and G carrier groups and controlling for other factors which might be influenced a reduction of PTH by Logistic regression. The relationship between *CASR* rs1042636 polymorphism and PTH level at week 12 were analyzed by multiple regression analysis (stepwise method) Results: From 138 patients, proportion of patients with a reduction of PTH from base line of at least 30 percent in AA genotype significant lower than G carrier group (Chi-square test; p=0.023). AA genotype group increased risk of reduction of PTH from base line less than 30 percent (OR=0.378; p=0.047). In addition, *CASR* rs1042636 polymorphism showed the significant association on PTH level at week 12 (β =0.253, p<0.001; R^2=0.331). Conclusions: *CASR* rs1042636 polymorphism significant association on cinacalcet response. AA genotype group showed significant lower response on cinacalcet than G carrier group.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study:	Clinical Pharmacy	Student's Signature .....
Academic Year:	2019	Advisor's Signature .....
		Co-advisor's Signature .....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี จากความร่วมมือและเสียสละของบุคคลหลายฝ่าย ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ดังนี้

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ภญ. ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก และ รองศาสตราจารย์ พญ. ดร.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาให้คำแนะนำ ความช่วยเหลือ วางแผนการวิจัย ตรวจทานแก้ไขข้อบกพร่องในงานวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่ให้คำปรึกษา ตรวจทานและแก้ไขข้อบกพร่องตั้งแต่เริ่มต้นการเขียนวิทยานิพนธ์ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อวิทยานิพนธ์เล่มนี้

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน เภสัชกรประจำบ้าน พยาบาล และเจ้าหน้าที่หน่วยโรคไต เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการพันธุศาสตร์ เจ้าหน้าที่คลังข้อมูลสารสนเทศ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เจ้าหน้าที่บริษัทยีนพลัส และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ให้คำแนะนำ ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกท่านที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้

ขอขอบพระคุณพี่ น้อง เพื่อนเภสัชกรที่โรงพยาบาลศิริราช และคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำ ข้อคิด และกำลังใจในการทำวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณบิดา มารดา พี่น้อง ของผู้วิจัยที่ให้กำลังใจ และสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ด้วยดีมาโดยตลอด

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนจาก "ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช"

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จารุวรรณ งามขำ

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ค

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ง

กิตติกรรมประกาศ ..... จ

สารบัญ ..... ฉ

สารบัญตาราง ..... ญ

สารบัญภาพ ..... ฏ

บทที่ 1 บทนำ 1

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา 1

1.2 วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย 5

1.3 วัตถุประสงค์รองของการวิจัย 5

1.4 ขอบเขตการวิจัย 6

1.5 คำถามการวิจัย 6

1.6 สมมติฐานการวิจัย 6

1.7 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง 7

1.8 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในงานวิจัย 7

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย 10

บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 11

2.1 ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง 11

2.1.1 ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดปฐมภูมิ 12

2.1.2 ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ 13

2.1.3 ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดตติยภูมิ 13

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.2 การตรวจวิเคราะห์และการติดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ 14
2.2.1 การตรวจวิเคราะห์ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ 14
2.2.2 การติดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ 15
2.3 การรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ 16
2.2.1 การจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหาร 16
2.2.2 ยาจับฟอสเฟต 16
2.2.3 ยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดี 17
2.2.4 ยากลุ่มแคลซิมิเมติคส์ 18
2.3 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซินาแคลเซท 19
2.3.1 ดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย 19
2.3.2 การกระจายตัวของยา 20
2.3.3 การเปลี่ยนแปลงยา 20
2.3.4 การขับยาออกจากร่างกาย 20
2.3.5 การศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ 21
2.4 การใช้ยาซินาแคลเซทในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ 22
2.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท 26
2.5.1 ระดับแคลเซียมในเลือด 26
2.5.2 ระดับฟอสเฟตในเลือด 27
2.5.3 วิตามินดี 27
2.5.4 fibroblast growth factor 23 28
2.5.5 ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยา 29
2.5.6 การได้รับการบำบัดทดแทนไต 29
2.5.7 พหุสัณฐานของยีนที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาซินาแคลเซท 30
2.6 พหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 30

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.7 การเกิดภาวะแคลเซียมต่ำจากยาซินาแคลเซท 33
2.8 การวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานโดย Real-time PCR ด้วยวิธี TaqMan genotyping assay 34
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย 37
3.1 รูปแบบการวิจัย 37
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง 37
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง 38
3.4 ขั้นตอนการวิจัย 38
3.4.1 ขั้นเตรียมการก่อนการศึกษาวิจัย 38
3.4.2 ขั้นการดำเนินการศึกษาวิจัย 39
3.5 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย 40
3.6 การสกัดดีเอ็นเอและการวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 42
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ 43
3.7.1 การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานและความชุกของยีน *CASR* rs1042636 44
3.7.2 การวิเคราะห์ข้อมูลผลการศึกษาเพื่ออธิบายผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท 44
3.7.3 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 และการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท 45
3.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม 48
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล 50
4.1 ข้อมูลพื้นฐานและความชุกของยีน *CASR* rs1042636 52
4.2 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท 58
4.3 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ 76
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย 81
บรรณานุกรม 85

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก 93
ภาคผนวก ก ระดับพาราไทรอยด์ที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท 94
ภาคผนวก ข ระดับแคลเซียมในเลือดที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท 95
ภาคผนวก ค ผลการวิเคราะห์ Multiple linear regression (แยกตามกลุ่มจีโนไทป์) 96
ภาคผนวก ง ผลการวิเคราะห์ Logistic regression (แยกตามกลุ่มจีโนไทป์) 97
ภาคผนวก จ แผนภาพการกระจายของ log PTH_{12} กับปัจจัยที่ศึกษา 98
ภาคผนวก ฉ ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเปียร์สันของ log PTH_{12} กับปัจจัยที่ศึกษา 99
ภาคผนวก ช แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย 100
ภาคผนวก ซ เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย 103
ภาคผนวก ฌ เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร 109
ภาคผนวก ญ เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ 111
ประวัติผู้เขียน 113

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ความถี่ในการประเมินความผิดปกติทางชีวเคมีสำหรับภาวะ SHPT 15

ตารางที่ 2 ขนาดยาแคลซิไตรออลเริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 18

ตารางที่ 3 เป้าหมายของการตรวจติดตามและรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง 18

ตารางที่ 4 ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง 22

ตารางที่ 5 เกณฑ์การแปรขนาดของความสัมพันธ์ 47

ตารางที่ 6 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย 52

ตารางที่ 7 ความชุกของการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 54

ตารางที่ 8 ความชุกของแอลลีล *CASR* rs1042636 ตามกฎ HWE 56

ตารางที่ 9 ความชุกของแอลลีล A และ G ของยีน *CASR* rs1042636 ในแต่ละเชื้อชาติ 57

ตารางที่ 10 ขนาดยาซินาแคลเซทและระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยา 12 สัปดาห์ จำแนกตามภาวะพหุสัณฐานเป็นกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier 59

ตารางที่ 11 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระเป็นรายคู่ 63

ตารางที่ 12 ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 กับการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 63

ตารางที่ 13 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองในการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท 64

ตารางที่ 14 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของปัจจัยที่ศึกษากับค่า log PTH_{12} 67

ตารางที่ 15 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษาเป็นรายคู่ 67

ตารางที่ 16 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเปียร์สันของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์กับปัจจัยที่ศึกษา 69

ตารางที่ 17 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองในการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อลอการิทึมของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ 69

ตารางที่ 18 ขนาดยาซินาแคลเซทและระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยา 12 สัปดาห์ จำแนกกลุ่มตามลักษณะจีโนไทป์ 74

ตารางที่ 19 ความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มจีโนไทป์ 75

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 20 ความแตกต่างของร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ (%ΔPTH) ในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ 76

ตารางที่ 21 ระดับแคลซียมในเลือดหลังได้รับยาซินาแคลเซทที่เวลา 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ จำแนกตามภาวะพหุสัณฐานเป็นกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier 78

ตารางที่ 22 ระดับแคลเซียมในเลือดหลังได้รับยาซินาแคลเซทที่เวลา 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์จำแนกกลุ่มตามลักษณะจีโนไทป์ 79

ตารางที่ 23 ข้อมูลระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท (PTH level inbetween) 87

ตารางที่ 24 ข้อมูลระดับแคลเซียมในเลือดที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท (calcium level inbetween) 88

ตารางที่ 25 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองในการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อลอการิทึมของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ 89

ตารางที่ 26 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองในการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท 90

ตารางที่ 27 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเปียร์สันของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ (log PTH_{12}) กับปัจจัยที่ศึกษา 92

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย 7

รูปที่ 2 วิถีเมแทบอลิซึม (metabolic pathway) ของยาซินาแคลเซท 21

รูปที่ 3 ขั้นตอนการวิเคราะห์พหุสัณฐานด้วยวิธี Taqman Method 36

รูปที่ 4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย 41

รูปที่ 5 แผนผังการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 51

รูปที่ 6 ความถี่ของการแสดงออกของจีโนไทป์ *CASR* rs1042636 ในเชื้อชาติต่าง ๆ 57

รูปที่ 7 ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนและหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ในกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier 60

รูปที่ 8 ร้อยละการลดลงของฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ ในกลุ่ม G carrier และกลุ่ม AA genotype 60

รูปที่ 9 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอรโมนพาราไทรอยด์ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ในกลุ่ม G carrier และกลุ่ม AA genotype 61

รูปที่ 10 ฮีสโตรแกรมแสดงการกระจายแบบไม่ปกติตัวของ PTH_{12} 65

รูปที่ 11 ฮีสโตรแกรมแสดงการกระจายแบบปกติตัวของ log PTH_{12} 66

รูปที่ 12 แผนภาพการกระจายของค่าความคลาดเคลื่อนของแบบจำลองปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ 68

รูปที่ 13 ร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ จำแนกกลุ่มตามลักษณะจีโนไทป์ 75

รูปที่ 14 สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ ในกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier 77

รูปที่ 15 ระดับพาราไทรอยด์ที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท 87

รูปที่ 16 ระดับแคลเซียมในเลือดที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท 88

รูปที่ 17 แผนภาพการกระจายของลอการิทึมของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ (log PTH_{12}) กับปัจจัยต่าง ๆ 91

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญประการหนึ่ง เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในทุกปี ทำให้รัฐต้องใช้ทรัพยากรบุคคลและสูญเสียค่าใช้จ่ายอย่างมหาศาลในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากข้อมูลการศึกษาความชุกของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยปี พ.ศ.2552 พบว่าความชุกของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 ถึง 5 ในประเทศไทย คิดเป็นร้อยละ 17.6 หรือประมาณ 10 ล้านคน (1) เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงมักพบภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา เช่น ภาวะซีด ภาวะความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก ภาวะความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพจะส่งผลให้การดำเนินโรคแย่ลงอย่างรวดเร็ว

ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยทั่วไปพบได้ในผู้ป่วยระยะ 4 เป็นต้นไป ในภาวะปกติฮอร์โมนพาราไทรอยด์ทำหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกาย (2) เมื่อระดับแคลเซียมในเลือดต่ำหรือระดับฟอสเฟตในเลือดสูงจะส่งผลกระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์เพิ่มขึ้นเพื่อควบคุมระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในระดับที่สมดุล โดยการเพิ่มกระบวนการสลายกระดูก (bone resorption) ทำให้ระดับแคลเซียมในร่างกายเพิ่มขึ้นจนถึงระดับที่เหมาะสม จนกระทั่ง calcium-sensing receptor บนผิวของต่อมพาราไทรอยด์รับรู้ถึงปริมาณแคลเซียมที่สมดุลแล้วจะเกิดการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์ อีกปัจจัยที่ควบคุมการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์คือระดับวิตามินดีในร่างกาย กล่าวคือ เมื่อการทำงานของไตลดลงทำให้เกิดการสังเคราะห์วิตามินดีลดลงด้วยและเมื่อระดับวิตามินดีในร่างกายลดลงจะทำให้การดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหารลดลง เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำส่งผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์มากขึ้น (3) ในภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมินั้นจะเกิดความผิดปกติที่ทำให้การหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบกระดูกจากการเกิดกระบวนการสลายกระดูกอย่างต่อเนื่องส่งผลให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูง และระดับแคลเซียมในเลือดที่สูงขึ้นนั้นจะทำให้เกิดการสะสมของแคลเซียมที่หลอดเลือดหัวใจ (vascular calcification) อันเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (2)

การรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในระยะเริ่มต้นนั้นทำได้โดยควบคุมปัจจัยที่มีผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เช่น การควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ใน

ระดับเป้าหมายตามแนวทางการรักษา Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) พ.ศ. 2552 คือ อยู่ในช่วง 3.5 – 5.5 mg/dl (4)โดยเริ่มต้นจากการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดด้วยการจำกัดอาหารที่มีปริมาณฟอสเฟตสูง หากผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในระดับเป้าหมายได้อาจพิจารณาการใช้กลุ่มยาจับฟอสเฟตร่วมด้วย

นอกจากการควบคุมปริมาณฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมแล้ว ยังมีการใช้ยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีเพื่อรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ เนื่องจากเมื่อระดับวิตามินดีในร่างกายลดลงจะส่งผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์มากขึ้น (2) ดังนั้นการได้รับยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีจึงสามารถยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงเป็นระยะเวลานานและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา แพทย์อาจพิจารณาเลือกการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ออก (parathyroidectomy) ซึ่งเป็นวิธีการรักษาที่มีภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างมาก เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะ hungry bone syndrome (ภาวะที่ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แคลเซียม และฟอสเฟตลดลงอย่างรวดเร็ว) (5) ปัจจุบันจึงมีการนำยากลุ่มแคลซิมิเมติคส์ (calcimimetic) มาใช้ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในกรณีที่มีอาการรุนแรงทดแทนการตัดต่อมพาราไทรอยด์โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด (6) ยาชนิดแรกในกลุ่มแคลซิมิเมติคส์ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในการใช้รักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิคือ ซินาแคลเซท (cinacalcet) ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2557 ข้อบ่งใช้การรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ในปัจจุบันนอกจากการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดแล้ว ยังมีการนำยาซินาแคลเซทไปใช้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิด้วยเช่นกัน ข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 และระยะที่ 4 ที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เฉลี่ยก่อนเริ่มยา 240 pg/ml ติดตามผู้ป่วยหลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นระยะเวลา 18 สัปดาห์ พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาจนถึงระดับเป้าหมาย (7) ร้อยละ 56 และระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 32 จากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยา จากผลการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ายาซินาแคลเซทมีประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดใกล้เคียงกับในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด (8)

ซินาแคลเซทออกฤทธิ์ลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์โดยการเพิ่มความไวต่อการรับรู้ระดับแคลเซียมจากภายนอกเซลล์ของ calcium-sensing receptor ที่อยู่บนผิวของต่อมพาราไทรอยด์ ทำให้สามารถยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้โดยไม่ขึ้นกับระดับแคลเซียมของร่างกาย (9)

โดยมีประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดได้ร้อยละ 40 จากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยา (6) ในส่วนของข้อมูลการศึกษาถึงผลดีด้านหัวใจและหลอดเลือดของยาซินาแคลเซทจาก EVOLVE Trial (10) ซึ่งได้ทำการศึกษาผลของซินาแคลเซทต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดจำนวน 3883 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาซินาแคลเซทมีแนวโน้มในการเกิดการเสียชีวิตหรือเกิดเหตุการณ์ความผิดปกติทางหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าในกลุ่มยาหลอก (RR=0.93; 95%CI, 0.85-1.02, p=0.11) และจากการศึกษาของ Cunningham J. และคณะ (11) ศึกษาผลของซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่าอัตราการนอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มที่ได้รับยาซินาแคลเซทต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.61; 95% CI, 0.43–0.86) รวมถึงอัตราการตายในกลุ่มที่ได้รับยาซินาแคลเซทมีแนวโน้มต่ำกว่าอัตราการตายในกลุ่มยาหลอก (RR=0.81; 95%CI, 0.45–1.45) แม้ผลดีทางด้านหัวใจและหลอดเลือดของยาซินาแคลเซทยังไม่ชัดเจนนักแต่ก็มีแนวโน้มลดการเกิดความผิดปกติทางด้านหัวใจและหลอดเลือดได้

ข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์ของยาซินาแคลเซทพบว่า ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) หรือภาวะที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 8.4 mg/dl เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากยาซินาแคลเซท ซึ่งมีข้อแนะนำว่าไม่ควรเริ่มใช้ยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 8.4 mg/dl ในกรณีหลังจากได้รับยาซินาแคลเซทแล้วผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 7.5 mg/dl ควรหยุดยาซินาแคลเซททันที รวมถึงให้ยาเสริมแคลเซียมหรือยาในกลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีเพื่อเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดเข้าสู่ระดับปกติ (มากกว่า 8.4 mg/dl) จึงสามารถพิจารณากลับมาใช้ยาซินาแคลเซทอีกครั้ง (12) จากการศึกษาของ Floege J. และคณะ พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เช่น ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับ alkaline phosphatase ในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท เป็นต้น (13) แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงผลของปัจจัยด้านพันธุกรรมต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซท

ปัจจุบันข้อมูลทางด้านประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิมีอยู่หลายการศึกษา ซึ่งผลการศึกษาพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจนถึงระดับเป้าหมายนั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา และยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทยังไม่ถึงระดับเป้าหมาย ทำให้ปัจจุบันในต่างประเทศได้มีการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท โดยการประเมินจากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงจนอยู่ในระดับเป้าหมาย ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท เช่น

ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท, การใช้ยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีร่วมกับซินาแคลเซท, ระดับของแคลเซียมในเลือด และฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท เป็นต้น (14) อีกปัจจัยที่สำคัญคือการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* (calcium-sensing receptor gene polymorphism) ซึ่งเป็นยีนที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการทำงานของ calcium-sensing receptor ที่บริเวณผิวของต่อมพาราไทรอยด์ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักในการออกฤทธิ์ของยาซินาแคลเซท เมื่อเกิดความผันแปรของยีนที่ควบคุม calcium-sensing receptor นี้มีผลทำให้การควบคุมสมดุลของแคลเซียมเปลี่ยนแปลงไป โดยตำแหน่งยีนที่มีข้อมูลว่ามีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท คือ ตำแหน่ง 990 บน exon ที่ 7 ของยีน *CASR* rs1042636 ซึ่งพบจีโนไทป์ที่แตกต่างกันทั้งสิ้น 3 แบบ คือจีโนไทป์ GG (Gly990Gly), จีโนไทป์ AG (Arg990Gly) และ จีโนไทป์ AA (Arg990Arg) (15)

Jeong S. และคณะได้ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2559 ศึกษาผลของพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดชาวเกาหลีใต้ รูปแบบการศึกษาแบบย้อนหลังติดตามผู้ป่วยหลังจากได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท (responders group) มีจำนวนผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ GG (Gly990Gly) มากกว่าจีโนไทป์แบบ AA (Arg990Arg) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.036) (15) แต่เนื่องจากการศึกษามีขนาดเล็กทำในผู้ป่วยจำนวนเพียง 70 ราย รวมทั้งไม่ได้มีการควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซททำให้ยังไม่ได้ผลการศึกษาที่ชัดเจน รวมถึงจำนวนการศึกษาเกี่ยวกับผลของพหุสัณฐานของยีน *CASR* ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทยังมีไม่มากทำให้ยังไม่สามารถสรุปผลการศึกษาที่สอดคล้องไปในทิศทางเดียวกันได้

ในประเทศไทยนั้นแม้จะมีการใช้ยาซินาแคลเซทกันอย่างแพร่หลายโดยเฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่แต่ข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยายังมีน้อย รวมถึงยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในประเทศไทย ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาผลกระทบของพหุสัณฐานของยีนดังกล่าวต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทเพิ่มเติมโดยนำปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลการตอบสนองต่อยซินาแคลเซทมาร่วมพิจารณาด้วย นอกจากผลด้านประสิทธิภาพของยาแล้วการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซทซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในส่วนนี้ ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาผลกระทบของพหุสัณฐานของยีนดังกล่าวต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซทด้วยเช่นกัน แม้ยาซินาแคลเซทจะได้รับการขึ้นทะเบียนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดเท่านั้น แต่ในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดว่าไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด รวมถึงในปัจจุบันมีการใช้ยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอย่างแพร่หลาย ดังนั้นผู้วิจัยสนใจทำการศึกษาทั้งในกลุ่มผู้ป่วย

โรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ทั้งนี้หากผลการศึกษาพบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท จะทำให้ทีมผู้ให้การรักษาสามารถวางแผนเลือกการรักษาที่เหมาะสมให้กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ไม่ดีได้ในเวลาอันรวดเร็วโดยไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วย เช่น การได้รับการผ่าตัดตัดต่อมพาราไทรอยด์แทนการใช้ยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานต่อยีน *CASR* rs1042636 ที่พบว่าไม่ตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท เนื่องจากในการติดตามผลการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทของผู้ป่วยนั้นใช้เวลานาน หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทแล้วจะทำให้มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ เป็นเวลานาน ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกหักและเกิดความผิดปกติที่ระบบหัวใจและหลอดเลือดจนนำไปสู่ความพิการและเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ในที่สุด นอกจากนี้หากพบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซท จะทำให้ทีมแพทย์ผู้ทำการรักษาสามารถวางแผนในการกำหนดระยะเวลาในการติดตามอาการดังกล่าวได้อย่างเหมาะสม เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำแบบรุนแรงซึ่งอาจจะก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยที่รุนแรงตามมา เช่น ภาวะชัก ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งโดยเฉพาะกล้ามเนื้อบริเวณกล่องเสียงทำให้ผู้ป่วยหายใจลำบาก หรือเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจนเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ (13)

กล่าวโดยสรุปคือ หากพบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาซินาแคลเซท จะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มีผลการรักษาตามที่คาดหวัง อีกทั้งยังสามารถวางแผนติดตามและป้องกันการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำแบบรุนแรงซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถเกิดขึ้นได้หากมีการวางแผนในการติดตามการรักษาที่ไม่เหมาะสมส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.2 วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย

เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังได้รับยาซินาแคลเซท ระหว่างกลุ่ม AA genotype (จีโนไทป์ AA) และกลุ่ม G carrier (จีโนไทป์ GG และ AG)

1.3 วัตถุประสงค์รองของการวิจัย

1.3.1 เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน *CASR* rs1042636 ต่อร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงเฉลี่ยหลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (%ΔPTH) ระหว่างกลุ่ม AA genotype (จีโนไทป์ AA) และกลุ่ม G carrier (จีโนไทป์ GG และ AG)

1.3.2 เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (ระดับแคลเซียมในเลือดลดลงน้อยกว่า 8.4 mg/dl) หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่ม AA genotype (จีโนไทป์ AA) และกลุ่ม G carrier (จีโนไทป์ GG และ AG)

1.3.3 เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน *CASR* rs1042636 ต่อร้อยละของระดับแคลเซียมในเลือดที่ลดลงเฉลี่ย (%ΔCal) หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่ม AA genotype (จีโนไทป์ AA) และกลุ่ม G carrier (จีโนไทป์ GG และ AG)

1.3.4 วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังจากได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์

1.4 ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนได้รับการบำบัดทดแทนไต และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือล้างไตทางช่องท้องทุกรายที่ได้รับยาซินาแคลเซทติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์ เพื่อการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562

1.5 คำถามการวิจัย

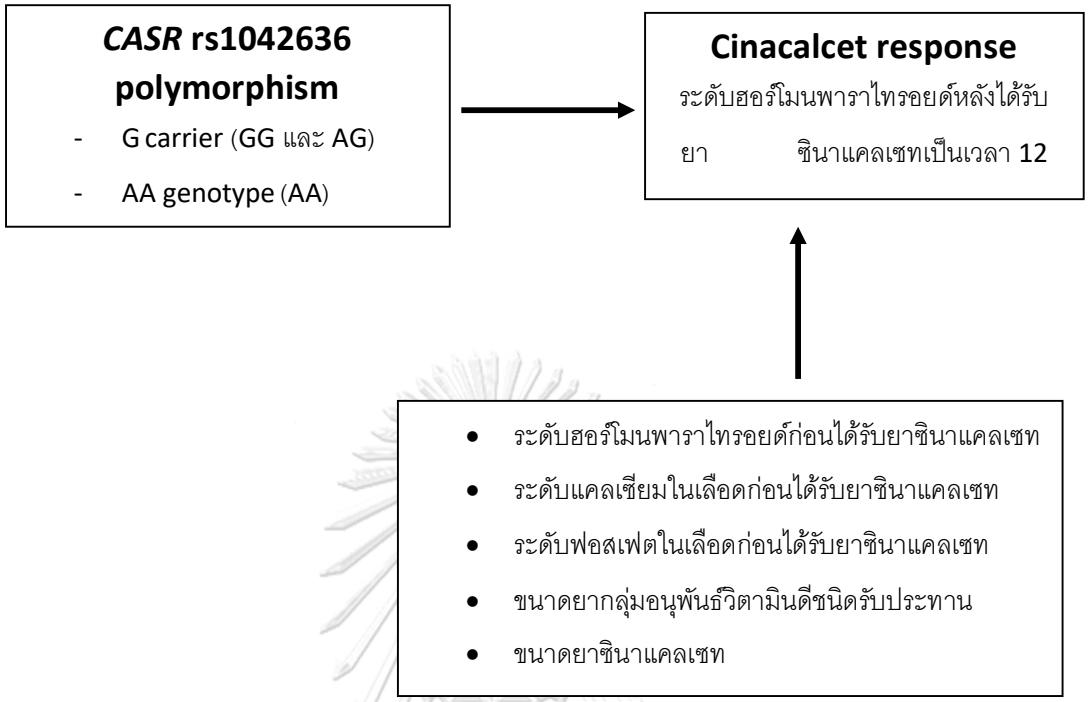
การเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทและการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิหรือไม่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.6 สมมติฐานการวิจัย

การเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทและการเกิดภาวะแคลเซียมต่ำจากยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ โดยนำปัจจัยอื่น ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทประกอบด้วยระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ขนาดยาซินาแคลเซท ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีชนิดรับประทานก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท มาร่วมวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์

1.7 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

1.8 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในงานวิจัย

1. ยีน *CASR*

หมายถึง ยีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น calcium-sensing receptor ซึ่งมีหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของแคลเซียมในร่างกายและเป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาซินาแคลเซท โดยในการศึกษาครั้งนี้จะหมายถึงยีน CASR rs1042636 ที่ตำแหน่ง 990 บน exon ที่ 7 หากยีนตำแหน่งนี้มีความผิดปกติไปจะเป็นผลทำให้การตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทเปลี่ยนแปลงไปเช่นกัน

2. พหุสัณฐานของยีน

หมายถึง ภาวะที่ในประชากรเดียวกันมีฟีโนไทป์หรือรูปแบบการแสดงออกที่แตกต่างกันตั้งแต่สองฟีโนไทป์ขึ้นไป ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้จะหมายถึงการแปรผันของยีน *CASR* ที่ตำแหน่ง 990 พบการแสดงออกต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทที่แตกต่างกัน 2 แบบตามข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้า คือ กลุ่ม G carrier และกลุ่ม AA genotype

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3. กลุ่ม G carrier

หมายถึง ผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ของยีน CASR rs1042636 ที่ประกอบไปด้วยแอลลีล G อย่างน้อย 1 แอลลีล นั่นคือ จีโนไทป์ AG และ จีโนไทป์ GG

4. กลุ่ม AA genotype

หมายถึง ผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ของยีน CASR rs1042636 ที่ประกอบไปด้วยแอลลีล A ทั้งสองแอลลีล นั่นคือ จีโนไทป์ AA

5. แอลลีล

หมายถึง ชนิดของเบสบนนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ที่สนใจบนสารดีเอ็นเอ สามารถแบ่งได้ 4 ชนิด ตามเบสของมนุษย์ คือ แอลลีล A (Adenine), แอลลีล G (Guanine), แอลลีล C (Cytosine) และแอลลีล T (Thymine)

6. จีโนไทป์

หมายถึง ลักษณะแอลลีลที่สนใจบนโครโมโซม ซึ่งจะรายงานโดยใช้ชนิดแอลลีลที่สนใจในแต่ละแห่งของโครโมโซม เช่น ในการศึกษานี้จะศึกษาในยีน *CASR* ซึ่งพบความแตกต่างของจีโนไทป์ได้ 3 แบบ ได้แก่ GG (Gly990Gly), AG (Arg990Gly) และ AA (Arg990Arg) ซึ่งลักษณะของจีโนไทป์นี้จะเป็นตัวกำหนดการแสดงออกหรือฟีโนไทป์ (phenotype)

7. Single nucleotide polymorphism (SNPs)

หมายถึง การเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งบนสายดีเอ็นเอ ซึ่งอาจเกิดจากการกลายพันธ์ (mutation) การแทรก (insertion) การขาดหาย (deletion) ของนิวคลีโอไทด์

8. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

หมายถึง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระดับ 4 ขึ้นไป (eGFR < 30 ml/min/1.73 m2) ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ โดยหมายความรวมทั้งกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือล้างไตทางช่องท้อง

9. ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงกว่า 2-9 เท่าของคนปกติ (ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดของคนปกติคือ 60 pg/ml) ซึ่งเป็นระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เป้าหมายที่แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง KDIGO พ.ศ. 2552 ได้แนะนำไว้

10. การตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท

หมายถึง การประเมินการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทจากการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดหลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยา โดยมีเป้าหมายคือเมื่อผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ จะถือว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ดี

11. ยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี

หมายถึง ยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีชนิดรับประทานที่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมี 2 ชนิดคือ แอลฟาแคลซิดอล และแคลซิไตรออล ในการศึกษาครั้งนี้เก็บข้อมูลในหน่วย mcg/wk

12. ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาซินาแคลเซท

หมายถึง ผลการตรวจระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดครั้งสุดท้ายก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มได้รับยาซินาแคลเซท เช่น ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (pg/ml) ระดับแคลเซียมและฟอสเฟต (mg/dl) เป็นต้น

13. ผลทางห้องปฏิบัติการหลังได้รับยาซินาแคลเซท

หมายถึง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังผู้ป่วยได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ เช่น ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (pg/ml) ระดับแคลเซียมและฟอสเฟต (mg/dl) เป็นต้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

14. ผลระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนสัปดาห์ที่ 12

หมายถึง ผลระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่มีการวัดหลังจากผู้ป่วยเริ่มใช้ยาซินาแคลเซทแต่ก่อนถึงสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มใช้ยาซินาแคลเซท

15. ผลระดับแคลเซียมในเลือดก่อนสัปดาห์ที่ 12

หมายถึง ผลระดับแคลเซียมในเลือดที่มีการวัดหลังจากผู้ป่วยเริ่มใช้ยาซินาแคลเซทแต่ก่อนถึงสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มใช้ยาซินาแคลเซท

16. ขนาดยาซินาแคลเซทสะสม (cumulative dose)

หมายถึง ขนาดยาซินาแคลเซทรวมตั้งแต่เริ่มใช้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มีการวัดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในช่วงสัปดาห์ที่ 12

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1.9.1 เพื่อนำผลที่ได้จากการวิจัยไปเป็นแนวทางในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ เพื่อช่วยลดปัญหาการไม่ตอบสนองต่อยาซึ่งทำให้เสียโอกาสในการใช้แนวทางการรักษาอื่นที่เหมาะสม

1.9.2 เพื่อนำผลที่ได้จากการวิจัยไปเป็นแนวทางในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซท เพื่อใช้เป็นแนวทางในการวางแผนการติดตามผู้ป่วยซึ่งจะช่วยป้องกันการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำแบบรุนแรงได้

1.9.3 เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทเพื่อประโยชน์ในการใช้ยาของผู้ป่วยในอนาคต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 2
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเรียงตามลำดับหัวข้อต่อไปนี้

2.1 ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง

2.2 การตรวจวิเคราะห์และการติดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์

2.3 การรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

2.4 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซินาแคลเซท

2.5 การใช้ยาซินาแคลเซทในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท

2.7 พหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636

2.8 การเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซท

2.9 การวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานด้วยวิธี TaqMan genotyping assay

2.1 ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง

ต่อมพาราไทรอยด์เป็นส่วนหนึ่งของระบบต่อมไร้ท่อในร่างกาย เป็นต่อมที่มีขนาดเล็กฝังอยู่ด้านหลังของต่อมไทรอยด์ข้างละ 2 ต่อม รวมเป็น 4 ต่อม มีหน้าที่หลักในการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 84 ตัว มีหน้าที่หลักในการควบคุมสมดุลของแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกายควบคู่ไปกับการทำงานของฮอร์โมนอื่น ๆ เช่น แคลซิโทนิน (calcitonin) และ วิตามินดี(2) กลไกการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เป็นกลไกแบบยับยั้งย้อนกลับ (negative feedback) โดยมีระดับแคลเซียมในร่างการเป็นปัจจัยสำคัญในการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ กล่าวคือเมื่อระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นจะมีผลให้ฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลั่งลดน้อยลง แต่เมื่อระดับแคลเซียมในเลือดลดลงฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก็จะหลั่งออกมามากขึ้น

การควบคุมสมดุลของแคลเซียมและฟอสเฟตของฮอร์โมนพาราไทรอยด์นั้นเป็นผลจากการออกฤทธิ์ที่อวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย ได้แก่

กระดูก

ฮอร์โมนพาราไทรอยด์กระตุ้นการทำงานของเซลล์ osteoclast ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่สลายกระดูก ทำให้เกิดกระบวนการสลายแคลเซียมออกจากกระดูก (bone resorption) โดยรวมแล้วมีผลทำให้ทั้งระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น (16)

ไต

ฮอร์โมนพาราไทรอยด์กระตุ้นให้เกิดกระบวนการดูดซึมกลับ (reabsorption) ของแคลเซียมในท่อไต (distal renal tubules) และลดการดูดซึมกลับของฟอสเฟตที่ท่อไต (proximal renal tubules) ทำให้การขับฟอสเฟตออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น สรุปผลโดยรวมคือมีผลให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นและระดับฟอสเฟตในเลือดลดลง (16)

ทางเดินอาหาร (ลำไส้)

ฮอร์โมนพาราไทรอยด์มีผลเพิ่มปริมาณของวิตามินดี ส่งผลให้การดูดซึมของแคลเซียมจากอาหารเข้าสู่ร่างกายเพิ่มขึ้น โดยมีกระบวนการเพิ่มการสร้าง calcium transported protein ทำให้แคลเซียมถูกดูดซึมผ่านลำไส้ได้ดีมากขึ้น นอกจากนี้วิตามินดียังมีผลเพิ่มการดูดซึมฟอสเฟตจากอาหารเข้าสู่ร่างกายเช่นเดียวกันส่งผลให้ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดเพิ่มขึ้น (16)

กล่าวโดยสรุปคือ กระบวนการทั้งที่เกิดขึ้นที่ กระดูก ไตและทางเดินอาหารดังกล่าวส่งผลให้มีการเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด และมีทั้งการเพิ่มขึ้นและลดลงของฟอสเฟตในเวลาเดียวกันทำให้เกิดความสมดุลของฟอสเฟตในกระแสเลือด อาจกล่าวได้ว่าการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพื่อเพิ่มระดับแคลเซียมนั้นจะไม่ส่งผลให้ระดับฟอสเฟตเปลี่ยนแปลงโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง หรือ Hyperparathyroidism คือภาวะที่ต่อมพาราไทรอยด์ทำงานผิดปกติจนทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ออกมามากกว่าปกติ ซึ่งอาจเกิดจากตัวของต่อมพาราไทรอยด์เอง หรือเกิดขึ้นจากภาวะที่มีความผิดปกติของระดับแคลเซียมในร่างกายเป็นตัวกระตุ้นทำให้ต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบ่งตามสาเหตุที่เกิดได้เป็น 3 ชนิด (17)

2.1.1 ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดปฐมภูมิ

ภาวะที่มีพยาธิสภาพของการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์มากกว่าปกติ ทำให้มีความผิดปกติของระดับเกลือแร่และกระบวนการเมตาบอลิสมในร่างกาย เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (Hypercalcemia) โดยภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดปฐมภูมินั้นมีสาเหตุจากความผิดปกติของต่อมพาราไทรอยด์เอง โดยพบว่าต่อมมีขนาดใหญ่ขึ้นโดยที่ความผิดปกติอาจเป็นเพียงต่อมเดียวหรือหลายต่อม เช่น parathyroid adenoma , parathyroid hyperplasia และ parathyroid carcinoma (18) การรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดปฐมภูมิมักใช้วิธีการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (Parathyroidectomy) เป็นการรักษาหลักซึ่งมีผลดีต่อผู้ป่วยในระยะยาวเนื่องจากผู้ป่วยหายขาดได้ (18)

2.1.2 ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

ภาวะที่ต่อมพาราไทรอยด์หลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากเกินปกติโดยมีสาเหตุจากการถูกกระตุ้นด้วยสาเหตุอื่น ๆ ซึ่งไม่ได้เกิดจากความผิดปกติที่ต่อม เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (Hypocalcemia) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เป็นต้น

2.1.3 ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดตติยภูมิ

ภาวะที่ต่อมพาราไทรอยด์ถูกกระตุ้นให้หลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เป็นระยะเวลานาน จนสามารถหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ออกมาได้เอง (Autonomous hyperfunction) โดยไม่จำเป็นต้องมีระดับแคลเซียมที่ผิดปกติมากระตุ้น ทำให้พบระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูงและระดับแคลเซียมในเลือดที่สูงร่วมกัน มักพบในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิเป็นส่วนหนึ่งในความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกจากโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD) ซึ่งเป็นความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของแร่ธาตุและกระดูกที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ความผิดปกติดังกล่าวประกอบด้วยความผิดปกติของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แคลเซียม ฟอสเฟต และวิตามินดี รวมทั้งการมีแคลเซียมสะสมในเนื้อเยื่อเส้นเลือดหรืออวัยวะต่าง ๆ (calcifications) นำไปสู่การเจ็บป่วยพิการและเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (2) ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิเป็นภาวะต่อมพาราไทรอยด์หลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากเกินปกติ ซึ่งมีสาเหตุจากการถูกกระตุ้นอยู่ตลอดเวลาจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง หรือภาวะขาดวิตามินดีซึ่งมักพบได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เมื่อต่อมพาราไทรอยด์ถูกกระตุ้นจากปัจจัยที่กล่าวมาทำให้หลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่าปกติเป็นเวลานานจนทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวมากขึ้น (diffuse hyperplasia) และหากไม่ได้รับการแก้ไขก็จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาจนพัฒนาไปเป็นภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดตติยภูมิ (19)

ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิโดยทั่วไปจะตรวจพบระดับแคลเซียมอยู่ในเกณฑ์ต่ำหรือปกติ แต่จะพบระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงมากและอาจพบระดับฟอสเฟตในเลือดสูงด้วย เมื่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงเป็นเวลานานทำให้มีการสลายกระดูกตลอดเวลาจนระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่งมีการสะสมแคลเซียมที่หลอดเลือดในอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะที่หัวใจ ทำให้เกิดความผิดปกติที่ระบบหัวใจและหลอดเลือดนำไปสู่การเจ็บป่วยและเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หลักการป้องกันและรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิคือการควบคุมปัจจัยในการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เช่น การควบคุมระดับฟอสเฟตและ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

แคลเซียมในเลือดรวมทั้งระดับของฮอร์โมนพาราไทรอยด์โดยอาศัยการรักษาด้วยการใช้ยาจับฟอสเฟต (phosphate binders) รวมไปถึงการใช้ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดี หรือยาในกลุ่มแคลซิมิเมติคส์ในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์โดยตรง (2, 20)

2.2 การตรวจวิเคราะห์และการติดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์

2.2.1 การตรวจวิเคราะห์ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์

ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH) ถูกสร้างจากต่อมพาราไทรอยด์ มีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลแคลเซียมและฟอสเฟต เซลล์ของต่อมพาราไทรอยด์ที่ทำหน้าที่สร้าง PTH คือ chief cell โดย PTH ที่หลั่งเข้าสู่กระแสเลือดจะถูกขนส่งเข้าไปในเซลล์ตับและไตก่อนที่จะเกิดกระบวนการสลายตัวของโมเลกุล PTH กลายเป็น N-terminal PTH fragment และ carboxyl-terminal (C-terminal) PTH fragment แล้วจึงถูกขับออกจากร่างกายทางไตโดยกระบวนการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration) PTH และ N-terminal PTH fragment มีระยะครึ่งชีวิตเพียง 2-4 นาที ในขณะที่ C-terminal PTH fragment มีระยะครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมง และนานขึ้นในผู้ป่วย CKD เนื่องจากการขับทางไตลดลง (21) การตรวจวัดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มีความจำเป็นในการวินิจฉัย การรักษา และการติดตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานผิดปกติ วิธีการตรวจวิเคราะห์ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้แก่

2.2.1.1 First-generation PTH assay (22)

วิธีการตรวจที่เรียกว่า C-terminal radioimmunoassay การตรวจดังกล่าวใช้ polyclonal PTH antibody เพียง 1 ชนิดตรวจจับที่บริเวณส่วนกลางหรือส่วนปลายด้านที่มีหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl-terminus) การตรวจ PTH ด้วยวิธีนี้จะวัดทั้ง PTH (1-84) และ C-terminal PTH fragment ซึ่งเป็นชิ้นส่วนของโมเลกุล PTH ที่สร้างจากต่อมพาราไทรอยด์และยังเกิดจากการสลายตัวของ PTH ใน Kupffer cell ของตับด้วย ปัจจุบันการตรวจวิเคราะห์ PTH ด้วยวิธี C-terminal radioimmunoassay ไม่มีที่ใช้แล้วเนื่องจากมีความไวและความจำเพาะต่ำ

2.2.1.2 Second-generation PTH assay (23)

Second-generation PTH assay (intact PTH assay) ถูกพัฒนาขึ้นมาในปี พ.ศ. 2530 และถือว่าเป็นวิธีการตรวจวิเคราะห์ PTH ที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในปัจจุบัน การตรวจนี้ใช้หลักการของ sandwich immunoassay ซึ่งประกอบด้วย PTH antibody ที่แตกต่างกัน 2 ชนิด คือ capture antibody ทำหน้าที่จับที่กรดอะมิโนลำดับที่ 39-84 บริเวณส่วนปลายด้านที่มีหมู่คาร์บอกซิล (เหมือนกับ first-generation PTH assay) และ detection antibody ทำหน้าที่จับที่กรดอะมิโนบริเวณส่วนปลายด้านที่มีหมู่อะมิโน ดังนั้นวิธี intact PTH assay นอกจากจะวัดทั้ง PTH (1-84) แล้วยังสามารถวัด PTH fragment ซึ่งเกิดจากการสลายตัวไปบางส่วนของโครงสร้างที่บริเวณส่วน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ปลายด้านที่มีหมู่อะมิโน เรียก PTH fragment ชนิดนี้ว่า “non-(1-84) PTH fragment” หรือ “N-terminal truncated PTH fragment”

2.2.1.3 Third-generation PTH assay (24)

Third-generation PTH assay (bioactive หรือ biointact หรือ whole PTH assay) ถูกพัฒนาขึ้นมาในปี พ.ศ. 2542 เพื่อช่วยเพิ่มความจำเพาะในการตรวจวิเคราะห์ PTH การตรวจนี้ใช้หลักการของ sandwich immunoassay คล้ายกับ second-generation PTH assay แต่ระดับ PTH ที่ตรวจด้วยวิธี third-generation PTH assay มีค่าร้อยละ 50-70 ของระดับ PTH ที่ตรวจด้วยวิธี second generation PTH assay เนื่องจาก third-generation PTH assay ไม่สามารถตรวจวัด non-(1-84) PTH fragment ซึ่งตรวจด้วยวิธี second-generation PTH assay ได้ อย่างไรก็ตาม second-generation PTH assay เป็นการตรวจที่ทำได้ง่ายกว่า มีราคาถูกกว่า ทำให้เป็นที่นิยมใช้ในห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่ในปัจจุบัน

2.2.2 การติดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์

The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ปี พ.ศ. 2546 (25) และ The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ปีพ.ศ. 2552 (4) แนะนำให้ตรวจติดตามความผิดปกติทางชีวเคมีเป็นระยะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่เกิดภาวะ SHPT ร่วมด้วยโดยแนะนำให้พิจารณาระยะเวลาการตรวจวัดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากระดับความผิดปกติของค่าที่ตรวจวัดได้ประกอบกับอัตราความก้าวหน้าของโรคไตเรื้อรัง (CKD progression) นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 KDIGO แนะนำให้มีการตรวจติดตามระดับ total alkaline phosphatase (ALP) อย่างน้อยทุก 12 เดือนร่วมด้วย (2, 4) แสดงความถี่ของการติดตามความผิดปกติทางชีวเคมีดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความถี่ในการประเมินความผิดปกติทางชีวเคมีสำหรับภาวะ SHPT (2, 4, 25)

ระยะของโรคไตเรื้อรัง	แคลเซียม ฟอสเฟต และฮอร์โมนพาราไทรอยด์
ระยะที่ 3	ทุก 6-12 เดือน
ระยะที่ 4	แคลเซียมและฟอสเฟต : ทุก 3-6 เดือน ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ : ทุก 6-12 เดือน
ระยะที่ 5	แคลเซียมและฟอสเฟต : ทุก 1-3 เดือน ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ : ทุก 3-6 เดือน

2.3 การรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

การรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในระยะแรกของความผิดปกติจะเริ่มด้วยการรักษาโดยการไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) โดยการควบคุมปัจจัยกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เช่น การควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดโดยการจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหาร หากไม่สามารถความคุมภาวะดังกล่าวได้ต้องเริ่มการรักษาโดยการใช้ยา (pharmacotherapy) ร่วมด้วย เช่น กลุ่มยาจับฟอสเฟต แต่หากควบคุมระดับฟอสเฟตและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ไม่ได้อาจจำเป็นต้องเพิ่มการรักษาด้วยวิตามินดี หรือยากลุ่มแคลซิมิเมติคส์เพื่อควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ให้อยู่ในระดับเป้าหมาย (2)

2.2.1 การจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหาร

ฟอสฟอรัสหรือฟอสเฟต เป็นแร่ธาตุสำคัญที่อยู่ในร่างกายซึ่งช่วยให้กระดูกและฟันแข็งแรงและช่วยให้ร่างกายนำพลังงานจากอาหารออกมาใช้ แต่หากร่างกายมีระดับฟอสฟอรัสสูงหรือต่ำเกินไปอาจก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพต่าง ๆ ได้ เช่น อ่อนเพลีย ปวดกระดูก หรือเกิดความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (26) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับฟอสเฟตในเลือดสูง และ/หรือฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่าเป้าหมายซึ่งมักพบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 เป็นต้นไป ควรจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหารให้อยู่ในช่วง 800-1,000 mg ต่อวัน (27) ตัวอย่างของอาหารที่มีฟอสเฟตสูงเช่น เนื้อสัตว์ ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากนม ถั่วเมล็ดแห้ง น้ำอัดลม เป็นต้น แต่หากมีการจำกัดการรับประทานอาหารมากจนเกินไปอาจเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ได้ ดังนั้นการจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหารผู้ป่วยควรอยู่ในความดูแลของแพทย์และโภชนากรอย่างใกล้ชิด นอกจากการจำกัดปริมาณฟอสเฟตในอาหารอย่างเหมาะสมแล้ว การใช้ยาจับฟอสเฟตร่วมด้วยอาจเป็นทางเลือกที่จะทำให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับฟอสเฟตในร่างกายให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.2.2 ยาจับฟอสเฟต

เมื่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีระดับฟอสเฟตหรือฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูง และการจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหารไม่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตหรือฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดได้ตามเป้าหมาย ควรเริ่มการรักษาด้วยการใช้ยาจับฟอสเฟต ยาจับฟอสเฟตออกฤทธิ์จับกับฟอสเฟตในอาหารเกิดเป็นสารประกอบที่ไม่ถูกดูดซึมและถูกขับออกทางอุจจาระ ดังนั้นจึงควรบริหารยาจับฟอสเฟตพร้อมกับมื้ออาหารเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสกับอาหารซึ่งเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการจับกับฟอสเฟตในอาหาร (27) โดยขนาดยาควรปรับเปลี่ยนตามปริมาณฟอสเฟตและมื้ออาหารของผู้ป่วยแต่ละราย ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 การเลือกใช้ยาจับฟอสเฟตควรพิจารณาจากปัจจัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ เช่น โรคร่วม การรักษาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์จากยา เป็นต้น (27)

หากการใช้ยาจับฟอสเฟตชนิดเดียวไม่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตได้อาจพิจารณาใช้ยาสองชนิดร่วมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น ยาจับฟอสเฟตที่นิยมใช้ในปัจจุบันมีหลายชนิด ได้แก่ กลุ่มยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (calcium containing phosphate binders) เช่น แคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) แคลเซียมซิเทรต (calcium citrate) และกลุ่มยาจับฟอสเฟตที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (non-calcium containing phosphate binders) ได้แก่ เซเวลาเมอร์ คาร์บอเนต (sevelamer carbonate), แลนทานัม คาร์บอเนต (lanthanum carbonate) และอะลูมินัม ไฮดรอกไซด์ (aluminium hydroxide) เนื่องจากยาจับฟอสเฟตแต่ละชนิดมีทั้งข้อดีข้อเสียที่แตกต่างกันจึงควรเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

2.2.3 ยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดี

วิตามินดีจัดเป็นวิตามินที่มีคุณสมบัติเป็นฮอร์โมนที่สำคัญต่อร่างกายมีหน้าที่หลักในการควบคุมสมดุลของแคลเซียมโดยการทำงานร่วมกับฮอร์โมนอื่น ๆ วิตามินดีมีผลไปยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เนื่องจากในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีการสร้างวิตามินดีตามธรรมชาติจะลดลง รวมถึงระดับฟอสเฟตในเลือดที่สูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีผลยับยั้งการสังเคราะห์วิตามินดีได้เช่นกัน เมื่อระดับวิตามินดีลดลงส่งผลทำให้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพิ่มขึ้น ดังนั้นเมื่อยาวิตามินดีเข้าสู่ร่างกายจะช่วยทำให้ลดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ซึ่งเป็นกลไกการยับยั้งแบบย้อนกลับ (negative feedback) ปัจจุบันยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่

เออโกแคลซิเฟอรอล (ergocalciferol) หรือวิตามินดีสอง ตัวยาวิตามินดีจะถูกเปลี่ยนโครงสร้างที่ตับไปเป็นสารตั้งต้นในการทำงานของวิตามินดีคือ 25-hydroxyvitamin D จากนั้นสารนี้จะถูกส่งผ่านไปที่ไตและถูกเปลี่ยนไปเป็นอยู่ในรูปสารที่มีฤทธิ์ (Active metabolite) ของวิตามินดี โดยมีชื่อเรียกว่า 1,25- dihydroxyvitamin D ดังนั้นเออโกแคลซิเฟอรอล จึงเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีที่เหมาะกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของตับและไตเป็นปกติ (28)

แอลฟาแคลซิดอล (alfacalcidol หรือ 1-α-hydroxyvitamin D) เป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีที่ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปเมแทบอไลต์ของยาในรูปที่มีฤทธิ์ (active metabolite) คือ 1,25 dihydroxy-vitamin D3 ได้ทันทีที่ตับโดยไม่ต้องผ่านไต ดังนั้นแอลฟาแคลซิดอลจึงเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีที่เหมะกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของไตผิดปกติแต่ตับยังสามารถทำงานได้เป็นปกติ (28)

แคลซิไตรออล (calcitriol หรือ 1,25-dihydroxyvitamin D) อยู่ในรูปสารที่มีฤทธิ์ของวิตามินดี สามารถออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ทันทีเมื่อยาเข้าสู่ร่างกายโดยไม่ต้องถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและไต ดังนั้นแคลซิไตรออลจึงเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีที่เหมะกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของตับและไต

ผิดปกติ (28) ดังนั้นยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีที่นิยมใช้ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคือ แอลฟาแคลซิดอลและแคลซิไตรออลซึ่งมีขนาดยาเริ่มต้นดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ขนาดยาแคลซิไตรออลเริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (25)

ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด	ระดับแคลเซียมในเลือด	ระดับฟอสเฟตในเลือด	ขนาดยาแคลซิไทรออลชนิดรับประทาน
300 – 600 พก./มล.	น้อยกว่า 9.5 มก./ดล.	น้อยกว่า 5.5 มก./ดล.	0.5 – 1.5 ไมโครกรัม
600 – 1000 พก./มล.	น้อยกว่า 9.5 มก./ดล.	น้อยกว่า 5.5 มก./ดล.	1 - 4 ไมโครกรัม
มากกว่า 1000 พก./มล.	น้อยกว่า 10 มก./ดล.	น้อยกว่า 5.5 มก./ดล.	3-7 ไมโครกรัม

2.2.4 ยากลุ่มแคลซิมิเมติคส์

ยากลุ่มแคลซิมิเมติคส์ออกฤทธิ์ควบคุมการทำงานของ calcium-sensing receptor ซึ่งอยู่บนผิวเซลล์ของต่อมพาราไทรอยด์ ช่วยเพิ่มความไวต่อการรับรู้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์ส่งผลให้ยับยั้งการสร้างและการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ซินาแคลเซทเป็นยาชนิดเดียวในกลุ่มแคลซิมิเมติคส์ใช้รักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยที่ใช้วิตามินดีแล้วไม่ได้ผล หรืออาจพิจารณาใช้ยาซินาแคลเซทร่วมกับการรักษาด้วยวิตามินดีในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด สำหรับรายละเอียดในการใช้ยากลุ่มแคลซิมิเมติคส์ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิจะกล่าวถึงในหัวข้อถัดไป

เป้าหมายโดยทั่วไปของการดูแลรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิคือ การควบคุมค่าชีวเคมีที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของกระดูกและแร่ธาตุให้เป็นปกติตามแนวทางการรักษา KDIGO พ.ศ. 2552 (4) ดังแสดงในตารางที่ 3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 3 เป้าหมายของการตรวจติดตามและรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ (4)

ค่าชีวเคมี	**โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4**	**โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5**
แคลเซียมในเลือด	8.4-10.2 mg/dl	8.4-10.2 mg/dl
ฟอสเฟตในเลือด	2.7-4.6 mg/dl	3.5-5.5 mg/dl
ฮอร์โมนพาราไทรอยด์	70-110 pg/ml	2-9 เท่าของค่าสูงสุดของช่วงปกติ หรือประมาณ 130-600 pg/ml

การเฝ้าระวังและควบคุมค่าทางชีวเคมีที่สำคัญประกอบด้วย ระดับแคลเซียมในเลือด ระดับฟอสเฟตในเลือด และระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด ถือเป็นหัวใจสำคัญในการรักษาภาวะ

ฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ เนื่องจากผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการในระยะแรกแต่สามารถตรวจพบความผิดปกติได้จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และเมื่อเกิดอาการขึ้นมักควบคุมหรือแก้ไขได้ยาก การเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมและการตรวจติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยถือเป็นบทบาทที่สำคัญของบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษา

2.3 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซินาแคลเซท

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) หมายถึง กระบวนการที่เกิดกับยาเมื่อยาเข้าสู่ร่างกายซึ่งได้แก่ การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย (absorption), การกระจายตัวของยา (distribution) การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism), และการขับยาออกจากร่างกาย (excretion) ซึ่งองค์ประกอบเหล่านี้รวมกับ ขนาดยาที่ให้จะเป็นสิ่งที่กำหนดถึงความเข้มข้นของยาในบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์และเป็นผลต่อเนื่องไปถึงความแรงของฤทธิ์ยาที่เกิดขึ้น เวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาในร่างกาย (duration of action) ข้อมูลคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซินาแคลเซท ได้แก่

2.3.1 ดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย

ยาซินาแคลเซทดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีแต่มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) เพียงร้อยละ 20-25 เนื่องจากเกิดกระบวนการ first pass metabolism ซึ่งเป็นกระบวนการของการเปลี่ยนแปลงยาเมื่อยาเข้าสู่ร่างกายผ่านระบบทางเดินอาหาร ยาจะถูกดูดซึมจากระบบย่อยอาหารและเข้าสู่เส้นเลือดดำที่ไปเลี้ยงตับ เมื่อถึงตับยาจะถูกเปลี่ยนแปลง (metabolism) โดยตับเป็นบางส่วน ทำให้ปริมาณยาเหลือเข้าสู่เข้าสู่กระแสเลือดน้อยลงส่งผลให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาลดลง

การได้รับยาซินาแคลเซทร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง ทำให้ระดับยาสูงสุดและค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (area under the plasma concentration-time curve) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงปริมาณยาในร่างกายมีค่าเพิ่มขึ้น 1.5-1.8 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการได้รับยาขณะท้องว่าง (29) ระดับยาซินาแคลเซทในเลือดจะเพิ่มขึ้นสูงสุดหลังได้รับยา 2-6 ชั่วโมง ระดับยาจะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาแต่จะเพิ่มจนถึงจุดอิ่มตัวที่ขนาดยา 200 mg อาจมีสาเหตุจากการละลายไม่ดีซึ่งเป็นคุณสมบัติของยาซินาแคลเซทเอง (30) ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ของผู้ป่วยจะลดลงมากที่สุดหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 2-3 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา หลังจากนั้นระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์จะค่อยๆเพิ่มขึ้นจนถึงระดับใกล้เคียงกับช่วงก่อนได้รับยา ซึ่งมีสาเหตุจากระดับยาซินาแคลเซทสูงสุดจะเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาประมาณ 2 ชั่วโมงนั่นเอง หลังจากนั้นระดับยาซินาแคลเซทจะค่อย ๆ ลดลงทำให้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพิ่มขึ้นในระยะเวลา 8 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (30, 31) ดังนั้นในการเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยเพื่อตรวจติดตามผลการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ของยาซินาแคลเซท ควรเลือกช่วงเวลาที่เหมาะสมคือ

หลังจากรับประทานยาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เพื่อให้ได้ผลระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่มีความถูกต้องแม่นยำ (32)

2.3.2 การกระจายตัวของยา

ยาซินาแคลเซทมีคุณสมบัติในการกระจายตัวได้ดีทั่วร่างกาย โดยมีค่าปริมาตรการกระจายของยาเท่ากับ 1000 ลิตร โดยพบสัดส่วนของยาในเลือดต่อพลาสมา (blood to plasma ratio) เท่ากับ 0.8 เท่าที่ความเข้มข้นของยาซินาแคลเซทในเลือดเท่ากับ 10 ng/ml ยาซินาแคลเซทจับกับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 93-97 โดยส่วนใหญ่จับกับแอลบูมิน (**33**) ความสามารถในการจับกับโปรตีนในพลาสมาของยาซินาแคลเซทนี้ในผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องไม่แตกต่างจากประชากรปกติ (มีค่าร้อยละ 94.7 - 97.1 สำหรับกลุ่มที่มีการทำงานของตับบกพร่อง และร้อยละ 92.7 - 95.1 สำหรับกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่อง)

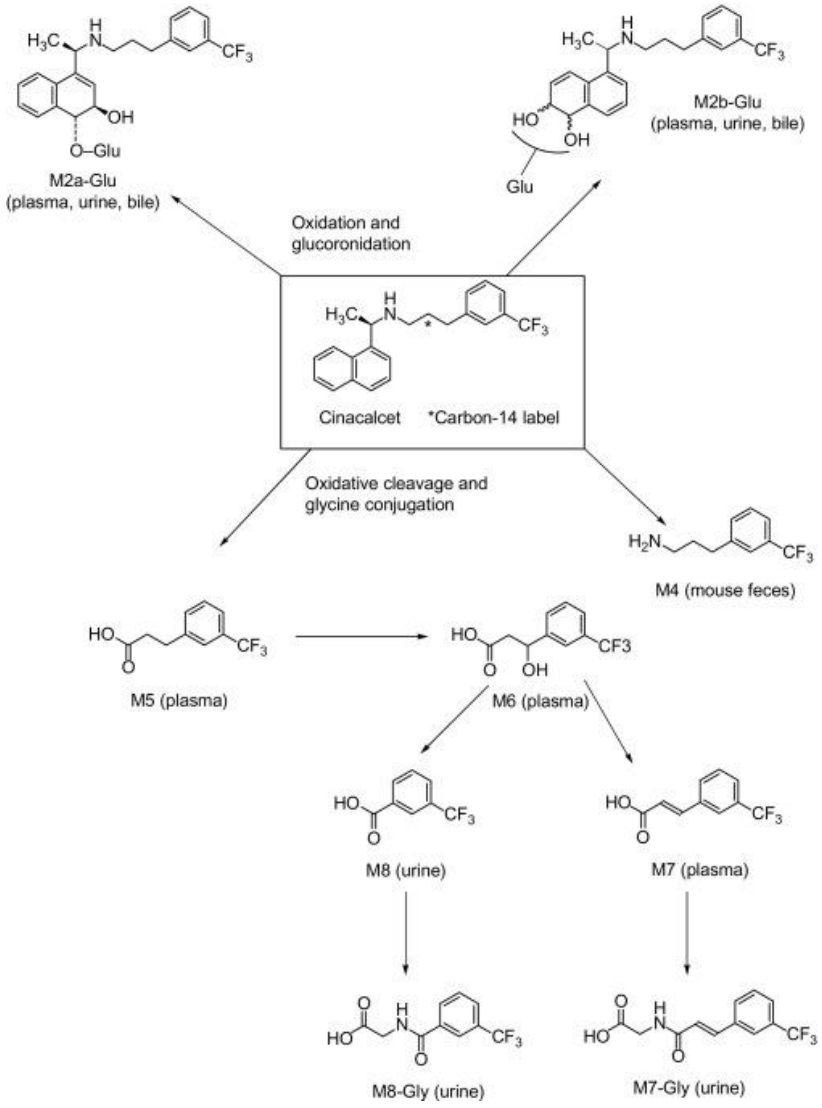
2.3.3 การเปลี่ยนแปลงยา

ยาซินาแคลเซทเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 หลายชนิดได้แก่ 3A4 (CYP3A4), 2D6 (CYP2D6) และ 1A2 (CYP1A2) และยาซินาแคลเซทเองมีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP2D6 (strong inhibitor of CYP2D6) (33) นอกจากนี้ยังพบว่าซินาแคลเซทยังเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาได้ดีมากผ่านทางกระบวนการ *N*-dealkylation ทำให้เกิดอนุพันธ์ carboxylic ซึ่งเป็นอนุพันธ์ในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ และกระบวนการ oxidation ของ naphthalene ring เกิดอนุพันธ์ oxidative ซึ่งเป็นอนุพันธ์ที่ไม่มีฤทธิ์เช่นกัน ซึ่งจะเกิดกระบวนการ conjugate ก่อนถูกกำจัดออกจากร่างกายต่อไป (34) แสดงการเปลี่ยนแปลงของยาซินาแคลเซทในรูปที่ 2

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.3.4 การขับยาออกจากร่างกาย

ยาซินาแคลเซทถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะเป็นหลักในรูปของอนุพันธ์ที่ไม่มีฤทธิ์หรือinactive metabolites (34) ซึ่งจะเกิดกระบวนการ conjugate ก่อนจะขับออกทางปัสสาวะ ส่วนยาซินาแคลเซทในรูปที่ยังออกฤทธิ์ได้ (parent drug) จะถูกขับออกทางปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 1



รูปที่ 2 วิถีเมแทบอลิซึม (metabolic pathway) ของยาซินาแคลเซท (35)

2.3.5 การศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ

จากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีการทำงานของตับบกพร่องพบว่า กลุ่มประชากรที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate and severe hepatic impairment) โดยพิจารณาจากเกณฑ์ Child-Pugh criteria (ระดับน้อย Child-Pugh score = 5-6 ระดับปานกลาง = 7-9 และระดับรุนแรง = 10-15) โดยกลุ่มมีการทำงานของตับบกพร่องในระดับปานกลางและรุนแรงจะมีค่าปริมาณยาในร่างกาย หรือค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (area under the plasma concentration-time curve) เฉลี่ยที่สูงกว่ากลุ่มที่มีการทำงานของตับปกติ 2.4 และ 4.2 เท่า

ตามลำดับ และมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่ากลุ่มที่มีการทำงานของตับปกติ ร้อยละ 33 และ 70 ในกลุ่มมีการทำงานของตับบกพร่องในระดับปานกลางและรุนแรงตามลำดับ (36) โดยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 4 ส่วนในประชากรพิเศษกลุ่มอื่น ๆ เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยสูงอายุ เป็นต้น ไม่พบความแตกต่างของคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ตารางที่ 4 ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (36)

parameter	Healthy	Hepatic impairment		
		mild	moderate	severe
AUC_t , ng.h/ml	156	177	365	514
AUC_∞ , ng.h/ml	181	186	442	769
C_{max} , ng/ml	11.9	13.7	18	14.6
$t_{1/2}$, h	49.2	36.9	65.3	83.6
CL/F, L/h	429	299	120	81.4
Protein bound, %	96.4	96.9	97.1	94.7

AUC_t = area under the concentration-time curve (AUC) from 0 to time t

AUC_∞ = AUC from 0 to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration

$t_{1/2}$ = halt-life; CL/F = total body clearance

2.4 การใช้ยาซินาแคลเซทในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

จากแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง KDIGO พ.ศ. 2560 ได้แนะนำให้ควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ให้อยู่ระหว่าง 2-9 เท่าของระดับพาราไทรอยด์สูงสุดของคนปกติ (7) โดยการควบคุมปัจจัยกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เช่น การควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดโดยวิธีการจำกัดปริมาณอาหารที่มีฟอสเฟตสูงควบคู่กับการใช้ยาจับฟอสเฟต นอกจากการควบคุมปัจจัยกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์แล้วการใช้อนุพันธ์ของวิตามินดีในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก็เป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่แนวทางการรักษาได้แนะนำ แต่มีผลข้างเคียงคือสามารถเพิ่มระดับฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือดได้ (37) ในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิร่วมกับภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจนไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีได้ สามารถใช้ยาในกลุ่มแคลซิมิเมติคส์ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ที่ใช้ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

ซินาแคลเซท (Cinacalcet) เป็นยาในกลุ่มแคลซิมิเมติคส์ใช้ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อปี

พ.ศ. 2547 และ ขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2556 ซินาแคลเซทออกฤทธิ์โดยตรงโดยการเพิ่มความไวของของ calcium-sensing receptor (calcium-sensing receptor) บน chief cell ของต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งระดับแคลเซียมในเลือดต่ำจะกระตุ้น calcium-sensing receptor นี้ ส่งผลให้มีการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์สู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น ในทางกลับกันหากระดับแคลเซียมในเลือดสูงจะส่งผลให้มีการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์สู่กระแสเลือดลดลงซึ่งเป็นการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนแบบย้อนกลับ (negative feedback) (6)

สำหรับการศึกษาประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดจำนวน 4 การศึกษา มีรายละเอียดดังนี้

การศึกษาที่ 1

ในปี พ.ศ. 2547 Block GA. และคณะ (38) ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 742 ราย ที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เฉลี่ยก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทเท่ากับ 643 pg/ml ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 26 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงต่ำกว่าระดับเป้าหมาย (<250 pg/ml) หลังได้รับยาซินาแคลเซท 26 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 43 ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท และและผู้ป่วยร้อยละ 64 มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท นอกจากนี้ยาซินาแคลเซทสามารถลดระดับฟอสเฟตในเลือดและระดับแคลเซียมในเลือดได้ร้อยละ 8.4 ±1.3 และร้อยละ 6.8 ±0.4 ตามลำดับ (ระดับฟอสฟอรัสและแคลเซียมในเลือดเฉลี่ยก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทเท่ากับ 6.2 ±0.1 mg/dl และ 9.9 mg/dl ตามลำดับ ส่วนข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่าอาการไม่พึงประสงค์จากยาซินาแคลเซทที่พบมากที่สุดคือ คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 32) ความดันโลหิตต่ำ (ร้อยละ 12) ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 7.5 mg/dl (ร้อยละ 5)

การศึกษาที่ 2

ในปีพ.ศ. 2551 Messa P. และคณะ (39) ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 368 ราย ผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทเฉลี่ย 505 ±147 pg/ml หลังจากได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 16 สัปดาห์ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงต่ำกว่าระดับเป้าหมาย (<300 pg/ml) ร้อยละ 71 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมน้อยกว่า 9.5 mg/dl เท่ากับร้อยละ 76 และ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฟอสเฟตน้อยกว่า 5.5 ±1.7 mg/dl เท่ากับร้อยละ 63 (ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตก่อนเริ่มยาเท่ากับ 9.7 ±0.8 mg/dl และ 5.5 ±1.7 mg/dl ตามลำดับ)

สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่า อาการไม่พึงประสงค์จากยาซินาแคลเซทที่พบมากที่สุดคือ คลื่นไส้อาเจียน (ร้อยละ 32) ท้องเสีย (ร้อยละ 13) ตะคริว (ร้อยละ 7) และปวดศีรษะ (ร้อยละ 5)

การศึกษาที่ 3

ในปีพ.ศ. 2548 Lindberg JS. และคณะ (40) ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องจำนวน 395 ราย ซึ่งมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาเฉลี่ย 847.9 ±40.1 pg/ml ติดตามผู้ป่วยหลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 14 สัปดาห์ พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจนถึงระดับเป้าหมาย (< 300 pg/ml) เท่ากับร้อยละ 46 และผู้ป่วยร้อยละ 65 มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่า อาการไม่พึงประสงค์จากยาซินาแคลเซทที่พบมากที่สุดคือ คลื่นไส้อาเจียน (ร้อยละ 30) ท้องเสีย (ร้อยละ 24) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 17) และความดันโลหิตต่ำ (ร้อยละ 7)

การศึกษาที่ 4

ในปีพ.ศ. 2559 Mei C, และคณะ (41) ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมชาวจีน จำนวน 238 ราย มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาเฉลี่ย 1281.46 ±761.90 pg/ml ติดตามผู้ป่วยหลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 14 สัปดาห์ พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจนถึงระดับเป้าหมาย (< 250 pg/ml) เท่ากับร้อยละ 25.4 ในกลุ่มที่ได้รับยาซินาแคลเซท และร้อยละ 3.5 ในกลุ่มยาหลอก นอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่มซินาแคลเซทสามาร ลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาได้ร้อยละ 39.95 ±40.66 ในส่วนของข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาซินาแคลเซทร้อยละ 28 เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกที่มีเพียงร้อยละ 2.56 ที่เกิดภาวะดังกล่าว (ระดับแคลเซียมก่อนเริ่มยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาซินาแคลเซทและกลุ่มยาหลอกคือ 10.07 ±0.93 mg/dl และ 9.98 ±0.98 mg/dl ตามลำดับ)

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิที่กล่าวไปข้างต้น พบว่ามีผลลัพธ์ที่ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทใน 2 ลักษณะคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงถึงระดับเป้าหมายในแต่ละการศึกษา และ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท เนื่องจากการศึกษาของ Goodman WG. และคณะในปี 2002

พบว่าผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้รับยาซินาแคลเซท (AMG 073) ขนาด 25-50 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้ร้อยละ 30 (ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เริ่มต้น 527-824 pg/ml) (42) จึงนิยมใช้ข้อมูลดังกล่าว (ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30) ในการประเมินการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในการศึกษาต่อมา จากการศึกษาที่ยกตัวอย่างข้างต้นพบว่าผลการศึกษายังไม่สอดคล้องกันในแต่ละการศึกษาซึ่งจะเห็นได้จากสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจนถึงระดับเป้าหมายมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยอาจเกิดจากปัจจัยหลายชนิดที่สัมพันธ์กับการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากยาซินาแคลเซท ซึ่งมีรายละเอียดการทบทวนวรรณกรรมอยู่ในหัวข้อถัดไป

ข้อมูลการศึกษาผลของซินาแคลเซทต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดจาก EVOLVE trial โดยวัดผลลัพธ์หลัก (primary outcome) คือระยะเวลาที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเกิดความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเป็นครั้งแรก (time to death or the first nonfatal cardiovascular event) เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะ unstable angina ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือภาวะความผิดปกติที่หลอดเลือดส่วนปลาย ส่วนผลลัพธ์รองประกอบด้วย time to the individual components of the primary composite end point การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดหัวใจ การเกิด stroke ภาวะกระดูกหัก และการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 21 เดือน พบว่ายาซินาแคลเซทมีแนวโน้มในการเกิดความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าในกลุ่มยาหลอก (relative hazard in the cinacalcet group vs. the placebo group=0.93; 95%CI, 0.85-1.02, p=0.11) แม้ผลดีทางด้านจะไม่ชัดเจนนักในการศึกษาดังกล่าวแต่จากการศึกษาของ Cunningham J. และคณะ (11) พบว่าอัตราการนอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มที่ได้รับยาซินาแคลเซทต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.61; 95% CI, 0.43-0.86) รวมถึงอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักในกลุ่มที่ได้รับยาซินาแคลเซทน้อยว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (RR=0.46; 95% CI, 0.22- 0.95) และอัตราการตายในกลุ่มซินาแคลเซทมีแนวโน้มต่ำกว่าในกลุ่มยาหลอก (RR=0.81; 95% CI, 0.45-1.45) ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายาซินาแคลเซทนอกจากประโยชน์ด้านการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแล้วยังมีแนวโน้มในการลดความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย

ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมินั้น กำหนดขนาดยาเริ่มต้นของยาซินาแคลเซทคือ วันละ 25 mg รับประทานพร้อมหรือหลังอาหารเพื่อเพิ่มปริมาณการดูดซึมสามารถปรับเพิ่มขนาดยาตามการตอบสนองทุก 2-4 สัปดาห์จนกระทั่งระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในเป้าหมาย แต่หากระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำกว่า 150 pg/ml ควรปรับลดหรือหยุดยาเนื่องจากอาจก่อให้เกิดภาวะ adynamic bone disease ได้ (43) ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของยาซินาแคล

เซทที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้และอาเจียน (เกิดขึ้นชั่วคราวและไม่รุนแรง) นอกจากนี้ยาอาจก่อให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ จึงไม่ควรเริ่มยาในผู้ที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 8.4 mg/dl ควรตรวจวัดระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดภายใน 1 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา ในระหว่างการรักษาหากระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 8.4 mg/dl อาจให้แคลเซียมชดเชยหรือเพิ่มขนาดของแคลเซียมกรณีที่ผู้ป่วยใช้เป็นยาจับฟอสเฟตอยู่ก่อนแล้ว หรือเพิ่มขนาดอนุพันธ์ของวิตามินดีเพื่อเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหารทำให้ป้องกันการเกิดภาวะแคลเซียมต่ำได้

2.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท

การติดตามประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทเพื่อประเมินการตอบสนองต่อยาทำได้โดยการวัดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดที่ลดลงหลังจากได้รับยา ซึ่งเป็นค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในปัจจุบัน จากการศึกษาของ Messa P. และคณะ (39) ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจนถึงระดับเป้าหมาย (< 300 pg/ml) หลังได้รับยามีจำนวนร้อยละ 70 ส่วนการศึกษาของ Block GA. และคณะ (38) พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจนถึงระดับเป้าหมายหลังได้รับยาซินาแคลเซท (< 250 pg/ml) หลังได้รับยามีจำนวนร้อยละ 43 จะเห็นได้ว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในแต่ละการศึกษานั้นมีความแตกต่างกัน รวมถึงยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถตอบสนองต่อยาได้ถึงระดับเป้าหมาย ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าปัจจัยที่มีข้อมูลการศึกษาระบุว่ามีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทประกอบด้วย

Chulalongkorn University

2.5.1 ระดับแคลเซียมในเลือด

เนื่องจากระดับแคลเซียมในเลือดเป็นปัจจัยที่สำคัญในการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์ กล่าวคือภาวะแคลเซียมต่ำสามารถกระตุ้นให้ต่อมพาราไทรอยด์หลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์โดยผ่านการรับรู้ของ calcium-sensing receptor ที่บริเวณ cell membrane ของต่อมพาราไทรอยด์ เช่นเดียวกันถ้าระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าปกติเพียงเล็กน้อย calcium-sensing receptor จะตอบสนองอย่างรวดเร็วในการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพื่อรักษาระดับแคลเซียมให้เป็นปกติ ดังนั้นหากผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำจะทำให้มีปัจจัยไปกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ตลอดเวลาจนอาจส่งผลให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ไม่ดี (3)

2.5.2 ระดับฟอสเฟตในเลือด

ปัจจัยที่สำคัญในการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์นอกจากระดับแคลเซียมในเลือดแล้วอีกปัจจัยที่มีส่วนในการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์คือ ระดับฟอสเฟตในเลือด เนื่องจากโดยปกติฟอสเฟตในเลือดถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก เมื่อการทำงานของไตบกพร่องทำให้ฟอสเฟตในเลือดถูกกำจัดน้อยลงส่งผลให้เกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ภาวะดังกล่าวมีผลยับยั้งการสังเคราะห์วิตามินดี (calcitriol) ที่ไต เมื่อระดับของวิตามินดีลดลงทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำตามมา ส่งผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ผ่านการรับรู้ของ calcium-sensing receptor ตามที่ได้กล่าวข้างต้น ดังนั้นหากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมจะทำให้ มีปัจจัยไปกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ตลอดเวลาจนอาจส่งผลให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ไม่ดี (3, 14) แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง KDIGO พ.ศ. 2560 (7) แนะนำการติดตามการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิว่า ควรติดตามทั้งระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด ระดับแคลเซียมในเลือด และระดับฟอสเฟตในเลือดควบคู่กัน เนื่องจากทั้งสามปัจจัยมีความเกี่ยวเนื่องกันในการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ดังนั้นในการประเมินการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทจากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงนั้น จึงควรนำระดับฟอสเฟตในเลือดและระดับแคลเซียมในเลือดมาเป็นปัจจัยหนึ่งในการพิจารณาด้วย

2.5.3 วิตามินดี

ร่างกายได้รับวิตามินดีจากการสร้างทางผิวหนังโดยแสงแดดและจากอาหารที่เป็นผลิตภัณฑ์จากสัตว์ในรูปของ cholecalciferol จากนั้นอาศัยเอมไซม์ 25-hydroxylase จากตับสร้างแคลซิไดออล หรือ 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) ซึ่งต่อมาจะถูกนำเข้าสู่กระแสเลือดเดินทางไปที่ไต ในบริเวณท่อไตซึ่งจะมีเอมไซม์ 1-alpha-hydroxylase และ 24-alpha-hydroxylase ทำหน้าที่เปลี่ยนแคลซิไดออลเป็น 1,25 dihydroxyvitamin D หรือ แคลซิไตรออล (calcitriol) ซึ่งเป็นวิตามินดีในรูปที่พร้อมออกฤทธิ์ (active form) ในภาวะที่ไตทำงานบกพร่องหรือภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงมีผลให้การสังเคราะห์แคลซิไตรออลลดลง (3, 44) โดยปกติแคลซิไตรออลมีผลเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้ รวมถึงช่วยในการเสริมสร้างกระดูกและมีผลต่อการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่กระดูก แคลซิไตรออลที่ลดลงส่งผลให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นให้ฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลั่งมากขึ้น ส่งผลให้ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงแบบทุติยภูมิทวีความรุนแรงมากยิ่งขึ้น(43) ทำให้มีการใช้อนุพันธ์วิตามินดีในการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพื่อรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ ดังนั้นจึงควรนำปัจจัยการได้รับยาในกลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีมาร่วมพิจารณาในการประเมินการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.5.4 fibroblast growth factor 23

fibroblast growth factor23 (FGF23) หลั่งจากเซลล์ osteocytes ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมของฟอสเฟต โดยออกฤทธิ์ด้วยการ จับกับ FGF receptor ที่อวัยวะต่าง ๆ โดยอาศัย coreceptor ที่ มีชื่อว่า Klotho โดยปลายด้าน NH2 -terminal ของ FGF-23 จับกับ activated FGF receptor ส่วน COOH-terminal ของ FGF-23 จับ กับ Klotho รวมกันเป็น Klotho-FGF receptor-FGF23 complex หน้าที่ของ Klotho คือกำหนด ความจำเพาะเจาะจงของ FGF-23 ต่อเนื้อเยื่อนั้น ๆ และเป็นตัวเพิ่ม affinity ของ FGF-23 ต่อ FGF receptor ในกรณีผู้ป่วยเกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงจะไปกระตุ้นการหลั่ง FGF23 เพื่อลดระดับฟอสเฟตในเลือดโดยการกระตุนใหเกิดการขับฟอสเฟตที่ไตโดยการยับยั้ง sodium-phosphate cotransporter ที่ท่อไตบริเวณ proximal tubule (45) นอกจากนี้ FGF23 ยังไปยับยั้งการทำงานของเอมไซม์ 1-alpha-hydroxylase ซึ่งเป็นเอมไซม์ที่เปลี่ยนแปลงวิตามินดีให้อยู่ในรูปออกฤทธิ์หรือแคลซิไตรออล ทำให้ระดับของวิตามินดีให้อยู่ในรูปออกฤทธิ์ลดลงส่งผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แต่เมื่อดูการศึกษาถึงผลของ FGF23 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทของ Koizumi M. และคณะ (46) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดพบว่า หลังจากผู้ป่วยได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์มีผลลดระดับ FGF23 ได้เมื่อเปรียบเทียบกับระดับ FGF23 ก่อนเริ่มยา (p=0.002) แต่เมื่อนำผลไปวิเคราะห์ทางสถิติ (multiple regression analysis) กลับพบว่าระดับ FGF23 ที่เปลี่ยนแปลงไม่สามารถใช้เป็นปัจจัยในการทำนายผลการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทของผู้ป่วยได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Wetmore JB. และคณะ(47) ซึ่งทำการศึกษาผลของ FGF23 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดซึ่งผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกันนั่นคือ หลังจากผู้ป่วยได้รับยาซินาแคลเซททำให้ระดับของ FGF23 ลดลง ซึ่งสัมพันธ์กับระดับฟอสเฟตและแคลเซียมที่เปลี่ยนแปลงแต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับของ FGF23 และระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่เปลี่ยนแปลง จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2555 ของ komaba H. และคณะทำการศึกษาผลของยาซินาแคลเซทต่อระดับ klotho ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผลการศึกษาพบว่าหลังจากได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ระดับ klotho ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.03) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ klotho ที่เปลี่ยนแปลงกับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท (48) จึงอาจสรุปได้ว่าระดับของ FGF23 และ klotho อาจไม่ใช่ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากยาซินาแคลเซท อีกทั้งการตรวจวัดระดับ FGF23 และ klotho นั้นไม่ได้กำหนดเป็นมาตรฐานในการตรวจติดตามการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงไม่ได้นำปัจจัยระดับ FGF23 และ klotho มาร่วมประเมินการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท

2.5.5 ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยา

ในการเริ่มยาซินาแคลเซทเพื่อรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้น จำเป็นต้องพิจารณาจากระดับฮอร์โมนพาราในเลือดของผู้ป่วยก่อนเริ่มยาร่วมด้วย เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาพบว่าการเริ่มยาในขณะที่ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงมากนั้น อาจส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ไม่ดี ดังจะเห็นได้จากการศึกษาของ Kim J-K. และคณะ (49) ได้ศึกษาประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิจำนวน 57 ราย ติดตามผู้ป่วยหลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจนถึงระดับเป้าหมาย (< 300 pg/ml) เท่ากับร้อยละ 66.7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยา 500-800 pg/ml และ ร้อยละ 46.7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยามากกว่า800 pg/ml และพบผลการศึกษาในทิศทางเดียวกันจากการศึกษาของ Lindberg JS. และคณะ (40) ศึกษาประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิจำนวน 395 ราย พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจนถึงระดับเป้าหมาย (< 300 pg/ml) เท่ากับร้อยละ 49 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยา 500-800 pg/ml ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยามากกว่า 800 pg/ml มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจนถึงระดับเป้าหมายเพียงร้อยละ 17 ดังนั้นหากผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาที่แตกต่างกันอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทของผู้ป่วยแตกต่างกัน

2.5.6 การได้รับการบำบัดทดแทนไต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เนื่องจากยาซินาแคลเซทได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ดังนั้นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาซินาแคลเซทโดยส่วนใหญ่จึงทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดทั้งในกลุ่มฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) และการล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) นอกจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (pre-dialysis) ดังเห็นได้จากการศึกษาของ Charytan C. และคณะในปี พ.ศ. 2548 (8) ทำการศึกษาประสิทธิภาพยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป ติดตามผู้ป่วยหลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 18 สัปดาห์ พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเท่ากับร้อยละ 56 และมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 32 ซึ่งมีความใกล้เคียงกับผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือด (38) ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพกันระหว่างผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังกลุ่ม

ที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดและกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดแล้ว ประกอบกับในปัจจุบันมีกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดที่ใช้ยาซินาแคลเซทเป็นจำนวนมากขึ้น ทางผู้วิจัยจึงสนใจนำปัจจัยด้านการได้รับการบำบัดทดแทนไตรวมถึงประเภทของการบำบัดทดแทนไตโดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มนั่นคือ กลุ่มที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (CKD) กลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (HD) และกลุ่มที่ได้รับการล้างไตทางหน้าท้อง (PD) มาร่วมพิจารณาในการวิจัยครั้งนี้ด้วย

2.5.7 พหุสัณฐานของยีนที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาซินาแคลเซท

การเกิดพหุสัณฐานของยีนที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาซินาแคลเซทเป็นอีกปัจจัยสำคัญที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกพบว่ามีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทของผู้ป่วย ดังเห็นได้จากการศึกษาของ Jeong S. และคณะ(15) ได้ทำการศึกษาผลของภาวะพหุสัณฐานของยีนที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยทำการศึกษายีนทั้งสิ้น 9 ชนิดได้แก่ *CASR, VDR, FGFR-1, KL, RGS14, SLC34A1, ALPL, NR4A2* และ *PTHLH* ซึ่งยีนทั้งหมดทำหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของระดับแคลเซียม ระดับฟอสเฟตและระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในร่างกาย ผลการศึกษาพบว่ายีนที่มีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทมากที่สุดคือ ยีน *CASR* รายละเอียดจะขอกล่าวในการทบทวนวรรณกรรมในหัวข้อถัดไป

2.6 พหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636

ยีน (gene) คือหน่วยที่ควบคุมลักษณะทางพันธุกรรมต่าง ๆ ในร่างกายของสิ่งมีชีวิต หากยีนเกิดการเปลี่ยนแปลงไปจากปกติซึ่งอาจเกิดเองตามธรรมชาติหรือถูกกระตุ้นให้เกิด ส่งผลให้การแสดงออกของลักษณะภายนอกหรือการตอบสนองต่อปัจจัยต่าง ๆ เปลี่ยนแปลงไป รวมไปถึงการตอบสนองต่อยาบางชนิดด้วย ในปัจจุบันยีนที่มีข้อมูลว่ามีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท เช่น ยีน *CASR* rs1042636 ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น calcium-sensing receptor (15, 50) หรือ CASR พบในบริเวณผนังเซลล์ของต่อมพาราไทรอยด์และท่อหน่วยไต มีหน้าที่ควบคุมสมดุลของระดับแคลเซียมในร่างกายผ่านกลไกหลายอย่าง เมื่อ CASR รับรู้ได้ถึงการมีระดับแคลเซียมในร่างกายต่ำ จะเกิดกระบวนการกระตุ้นต่อมพาราไทรอยด์ให้หลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพิ่มขึ้นและท่อหน่วยไตดูดกลับแคลเซียมเข้าสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นจนกระทั่งถึงระดับสมดุลที่ CASR รับรู้ จะเกิดการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์และลดการดูดกลับแคลเซียมบริเวณท่อหน่วยไต กระบวนการที่เกิดขึ้นช่วยควบคุมระดับแคลเซียมในร่างกายให้อยู่ในสภาวะปกติ (51, 52)

การทำงานของ CASR ถูกควบคุมโดย calcium sensing receptor gene (*CASR*) เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์เพียงหนึ่งตัว (single-nucleotide polymorphism; SNP) นำไปสู่การเกิดภาวะพหุสัณฐานของยีน (genetic polymorphism) อาจส่งผลให้ความไวในการรับรู้ระดับแคลเซียมในร่างกายของ CASR นี้เพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ โดยพบว่าการเกิดพหุสัณฐานโดยการเปลี่ยนแปลงลำดับอะมิโนที่บริเวณ exon ที่ 7 ตำแหน่ง 2967 ของยีน *CASR* rs1042636 จาก arginine (Arg) เป็น Glycine (Gly) จะเพิ่มความไวต่อระดับแคลเซียมในร่างกายของ calcium sensing receptor ดังนั้นการมี Glycine อย่างน้อย 1 แอลลีลส่งผลให้มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า และกระบวนการกดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากการกระตุ้นด้วยระดับแคลเซียมในร่างกายเกิดได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ arginine (53, 54)

การเกิดความแปรผันที่ calcium-sensing receptor นี้อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทแตกต่างกัน สาเหตุหนึ่งที่จะทำให้เกิดความแปรผันของ calcium-sensing receptor ดังกล่าวนั่นคือการเกิดพหุสัณฐานของยีนที่ควบคุมการทำงานของ calcium-sensing receptor นั่นเอง (50) ดังจะเห็นได้จากข้อมูลการศึกษาของ Yano S. และคณะ(55) ได้ศึกษาผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 122 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ในแต่ละจีโนไทป์นั้นจะมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่แตกต่างกัน โดยพบว่าผู้ป่วยจีโนไทป์ AA มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่าจีโนไทป์อื่น ๆ เกิดจากการเกิดพหุสัณฐานหรือความแปรผันที่ยีน *CASR* rs1042636 ทำให้ความไวของ calcium-sensing receptor แตกต่างกันในแต่ละจีโนไทป์ ส่งผลให้การหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์แตกต่างกัน

เมื่อความไวของ calcium-sensing receptor มีความแตกต่างกันในแต่ละพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ทำให้การตอบสนองต่อระดับแคลเซียมในเลือดจะแตกต่างกันตามลักษณะของยีนที่แปรผันไปจะทำให้การตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทแตกต่างกันด้วยเช่นกัน (56) สำหรับข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 และการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิมีอยู่ 2 การศึกษา มีรายละเอียดดังนี้

การศึกษาที่ 1

ในปีพ.ศ. 2559 Jeong S. และคณะ(15) ได้ทำการศึกษาผลของภาวะพหุสัณฐานของยีนจำนวน 9 ชนิด ที่อาจมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาซินาแคลเซท ได้แก่ *CASR, VDR, FGFR-1, KL, RGS14, SLC34A1, ALPL, NR4A2* และ *PTHLH* ซึ่งยีนทั้งหมดทำหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของระดับแคลเซียม ระดับฟอสเฟตและระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในร่างกาย โดยทำการศึกษาเพื่อหา

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพหุสัณฐานของยีนทั้ง 9 ชนิดต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในประเทศเกาหลีใต้จำนวน 70 ราย ติดตามผู้ป่วยหลังจากได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 3 เดือน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มตอบสนองต่อยา (responders group) ซึ่งมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังเริ่มยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 3 เดือนลดลง และกลุ่มไม่ตอบสนองต่อยา (non-responders group) ซึ่งมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังเริ่มยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 3 เดือนเพิ่มสูงขึ้น ผลการศึกษาพบว่า มีเพียงความชุกของจีโนไทป์ของยีน *CASR* rs1042636 เพียงยีนเดียวที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ responders และกลุ่ม non-responders พบว่าในกลุ่ม responders พบว่าในกลุ่ม responders มีจำนวนผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ AA (Arg990Arg) ร้อยละ 15.1 ส่วนกลุ่ม Non responders มีจำนวนผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ AA (Arg990Arg) ร้อยละ 40 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.036) และผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ AA โอกาสในการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทจนถึงระดับเป้าหมาย (PTH < 300 pg/ml) เท่ากับ 0.074 เท่าเมื่อเทียบกับจีโนไทป์ GG (OR = 0.074; 95%CI = 0.008-0.721) ในส่วนข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษานี้พบว่าไม่มีรายงานข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

การศึกษาที่ 2

ในปี พ.ศ. 2548 Rothe HM. และคณะ(50) ได้ทำการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* และการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ จำนวน 7 ราย ผลการศึกษาพบว่าหลังได้รับยาซินาแคลเซทผู้ป่วยในกลุ่มจีโนไทป์ GG และจีโนไทป์ AG มีการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่ากลุ่มจีโนไทป์ AA แต่เนื่องจากเป็นการศึกษาขนาดเล็กมากทำให้ผลการศึกษามีความน่าเชื่อถือน้อย

ข้อมูลการศึกษาข้างต้นเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 และการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทนั้น ผลการศึกษายังไม่มีทิศทางของความสัมพันธ์ชัดเจนเนื่องจากเป็นการศึกษาขนาดเล็กและกลุ่มผู้ป่วยในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน ทำให้ผลการศึกษาที่ได้ไม่ชัดเจน นอกจากนี้ในประเทศไทยเองแม้จะมีการใช้ยาซินาแคลเซทเพิ่มมากขึ้นแต่ยังไม่เคยมีการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ของการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 และการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจทำการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง แม้ยาซินาแคลเซทจะขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในข้อบ่งใช้รักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือด แต่ในปัจจุบันมีการนำซินาแคลเซทมาใช้ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดกันอย่างแพร่หลายซึ่งยังมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่

มากนัก ทางผู้วิจัยจึงสนใจทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยเพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปช่วยในการคัดกรองผู้ป่วยที่เหมาะสมในการใช้ยาซินาแคลเซทในเบื้องต้นได้

2.7 การเกิดภาวะแคลเซียมต่ำจากยาซินาแคลเซท

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาซินาแคลเซทพบว่า อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด (ร้อยละ 21-43) (9) ซึ่งอาการดังกล่าวมักเป็นอาการที่ไม่รุนแรงผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการเหล่านั้นได้หลังจากใช้ยาไประยะหนึ่ง ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่ค่อนข้างรุนแรงและพบได้บ่อยของยาซินาแคลเซทคือ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ หมายถึงผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่าค่าปกติ (น้อยกว่า 8.4 mg/dl) ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการ หากผู้ป่วยเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำแบบรุนแรง (แคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 7.5 mg/dl) อาจทำให้เกิดอาการชัก ความดันโลหิตต่ำ หรือ ภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะขึ้นได้

จากข้อมูลการศึกษาของ Floege J. และคณะ (13) ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำรวมไปถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดภาวะดังกล่าว โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่ได้รับยาซินาแคลเซทและติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 16 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 58.3 เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซท ซึ่งในผู้ป่วยจำนวนนี้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำแบบรุนแรง (แคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 7.5 mg/dl) ถึงร้อยละ 18.4 ผลการศึกษาด้านปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซทที่พบจากการศึกษาดังกล่าวได้แก่ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทสูง (HR=1.04; 95%CI, 1.02-1.06, p<0.001), ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทต่ำ (HR=0.29; 95%CI, 0.25-0.35, p<0.001) รวมไปถึงผู้ป่วยในแต่ละประเทศจะมีความเสี่ยงแตกต่างกัน โดยในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยจากลาตินอเมริกามีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำมากกว่าผู้ป่วยในประเทศอื่น ๆ ได้แก่ ออสเตรเลีย แคนาดา อเมริกา และรัสเซีย (HR=3.29; 95%CI, 2.25-4.84, p<0.001) (13) จึงอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยในแต่ละเชื้อชาติซึ่งมีการแสดงออกของยีนที่แตกต่างกันจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำที่แตกต่างกัน เนื่องจาก calcium sensing receptor บนต่อมพาราไทรอยด์ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลแคลเซียมในร่างกาย หากยีนที่ควบคุมการทำงานของตัวรับนี้มีความแปรผันไปในผู้ป่วยแต่ละรายอาจสัมพันธ์ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแคลเซียมต่ำในผู้ป่วยแต่ละรายที่แตกต่างกันได้ แต่เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยดังกล่าวจึงยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้ว่าการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแคลเซียมต่ำจากยาซินาแคลเซทหรือไม่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.8 การวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานโดย Real-time PCR ด้วยวิธี TaqMan genotyping assay

2.8.1 Real-time PCR หรือ quantitative PCR (qPCR) (57)

Real-time Polymerase Chain Reaction หรือ Real-time PCR เป็นเทคนิคที่ใช้ในการเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอที่ต้องการศึกษาอย่างจำเพาะ และสามารถติดตามวัดปริมาณการเพิ่มจำนวนของดีเอ็นเอเป้าหมายได้ในทุก ๆ รอบของการเพิ่มจำนวนในขณะที่ปฏิกิริยากำลังดำเนินอยู่ ตั้งแต่เริ่มต้นจนกระทั่งสิ้นสุดปฏิกิริยา (real-time detection) เทคนิคนี้ทำได้โดยอาศัยการตรวจวัดสัญญาณสารเรืองแสงที่ถูกปล่อยออกมา ปริมาณแสงที่วัดได้จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณดีเอ็นเอที่เพิ่มขึ้นจากปฏิกิริยาในแต่ละรอบ

เทคนิค qPCR ประกอบด้วย 3 ขั้นตอนคือ (58)
การเกิดปฏิกิริยา PCR จำเป็นต้องมีการควบคุมอุณหภูมิ เพื่อทำให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้อย่างเหมาะสม ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ได้แก่

1. Denaturation เป็นขั้นตอนที่เพิ่มอุณหภูมิสูงขึ้น เพื่อแยกสายดีเอ็นเอต้นแบบจากสายคู่ (double strand DNA; dsDNA) เป็นสายเดี่ยว (single strand DNA; ssDNA) โดยทั่วไปขั้นตอนนี้จะใช้อุณหภูมิประมาณ 90-95ºC ประมาณ 30-60 วินาที

2. Annealing เป็นขั้นตอนที่ลดอุณหภูมิลงให้อยู่ประมาณ 50-66ºC ประมาณ 30 วินาที เพื่อให้ไพรเมอร์เข้าจับกับสายดีเอ็นเอตัวอย่างที่ต้องการศึกษา ในบริเวณที่เป็นนิวคลีโอไทด์ที่เป็นคู่สมทั้งสองสายอย่างจำเพาะ

3. Extension เป็นขั้นตอนการสร้างดีเอ็นเอสายใหม่ในทิศทางจาก 5' ไป 3' ที่มีลำดับนิวคลีโอไทด์ complementary กับดีเอ็นเอต้นแบบ โดยเป็นการสร้างต่อจากไพรเมอร์ที่เกาะอยู่กับดีเอ็นเอต้นแบบ โดยใช้นิวคลีโอไทด์ (dNTPs) ทั้งสี่ชนิดที่ใส่ลงไปในปฏิกิริยาเป็นวัตถุดิบในการสร้าง โดยทั่วไป Taq DNA polymerase จะมีอุณหภูมิเหมาะสมในขั้นตอนนี้อยู่ที่ 72ºC ระยะเวลาในขั้นตอนนี้ประมาณ 30-180 วินาที

ปฏิกิริยา PCR จะดำเนินไปในแต่ละรอบซึ่งประกอบด้วย denaturation, annealing และ extension หลังการทำปฏิกิริยาจำนวนทั้งสิ้นประมาณ 30-40 รอบ จะมีการเพิ่มดีเอ็นเอบริเวณที่ศึกษาขึ้นแบบทวีคูณในปริมาณ 2^n (n = จำนวนรอบที่ใช้ในปฏิกิริยา PCR) ชิ้นส่วนของดีเอ็นเอที่เพิ่มขึ้นจากการทำ PCR สามารถนำมาศึกษาต่อได้ เช่น การนำมาทำ gel electrophoresis เพื่อศึกษาขนาดของดีเอ็นเอบริเวณที่เราสนใจ, การทำ hybridization หรือนำไปตรวจสอบลำดับนิวคลีโอไทด์ (DNA sequencing)

2.8.2 การตรวจวัดสำหรับเทคนิค real-time PCR

การตรวจวัดปริมาณการเพิ่มจำนวนของดีเอ็นเอด้วยสารเรืองแสงในเทคนิคreal-time PCR สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ ดังนี้

2.8.2.1 DNA binding fluorescent dyes

การตรวจวัดปริมาณสายดีเอ็นเอที่สร้างขึ้นใหม่โดยใช้สารฟลูออเรสเซนซ์ที่สามารถจับกับดีเอ็นเอสายคู่ได้ (DNA binding fluorescent dyes) โดยทั่วไปที่นิยมใช้ คือ SYBR Green I ซึ่งสามารถจับกับบริเวณ minor groove ของดีเอ็นเอสายคู่แบบไม่จำเพาะ เมื่อจับแล้วจะเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและเปล่งแสงออกมา ดังนั้นเมื่อเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอด้วย real-time PCR สัญญาณของสารเรืองแสง SYBR Green I ก็จะเพิ่มขึ้นตามปริมาณดีเอ็นเอที่เพิ่มขึ้น เนื่องจาก SYBR Green สามารถจับได้กับดีเอ็นเอสายคู่ (double-stranded DNA) ทุกชนิด ดังนั้นการเกิดผลผลิตดีเอ็นเอที่ไม่จำเพาะ (non-specific DNA) หรือการเกิดการจับกันของไพรเมอร์ (primer dimer) ในปฏิกิริยา PCR จะทำให้ค่าของปริมาณสารเรืองแสงที่วัดได้ไม่แม่นยำ และไม่บ่งบอกถึงปริมาณดีเอ็นเอบริเวณที่ศึกษาที่ถูกสร้างขึ้นใหม่ที่แท้จริงได้

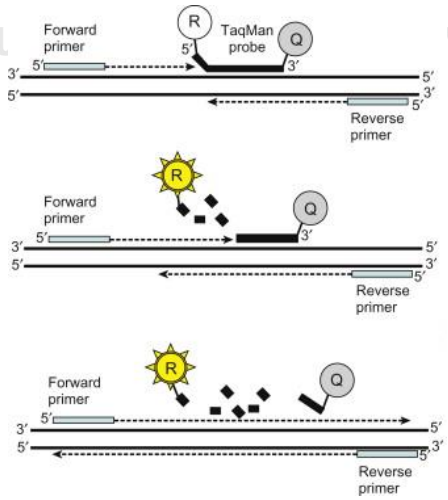
2.8.2.2 Probe-based assay

การตรวจวัดปริมาณสายดีเอ็นเอที่สร้างขึ้นใหม่โดยใช้โพรบ (probe) ไปเกิดกระบวนการไฮบริไดเซชัน (hybridization) กับสายดีเอ็นเอที่สร้างขึ้นใหม่ โดยโพรบที่ใช้จะเป็นนิวคลีโอไทด์ขนาดสั้น ๆ (oligonucleotide) ที่เป็นสายเดี่ยว และมีลำดับนิวคลีโอไทด์ที่เข้าคู่ได้กับบริเวณที่ต้องการศึกษา โพรบที่นิยมใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ TaqMan probe, Molecular Beacons, FRET Hybridization probes, และ Scorpion probe เป็นต้น ซึ่งโพรบแต่ละชนิดจะมีหลักการในการทำงานแตกต่างกันไป โดยโพรบที่นิยมใช้มากที่สุดคือ TaqMan probe ซึ่งเป็น oligonucleotide สายเดี่ยวที่มีการติดฉลากสารเรืองแสง (fluorophore) ที่ปลาย 5′ และติดตัวบดบัง (Quencher) ที่ปลาย 3′ ซึ่งในสภาวะปกติจะไม่มีการเรืองแสงเนื่องจาก Quencher จะยับยั้งโมเลกุลของสารเรืองแสงที่ติดไว้ที่โพรบไม่ให้ปล่อยพลังงานออกมา แต่ในขณะที่เกิดปฏิกิริยา PCR ในขั้นตอน annealing โพรบจะเข้าไปจับดีเอ็นเอต้นแบบในบริเวณที่มีลำดับนิวคลีโอไทด์ที่เข้าคู่กันได้ และในขั้นตอน extension เมื่อเอนไซม์ DNA polymerase ทำการสร้างสายดีเอ็นเอสายใหม่ โดยเอนไซม์ชนิดนี้มีคุณสมบัติ 5′->3′ exonuclease activity ซึ่งสามารถย่อย TaqMan probe ได้ ทำให้โมเลกุลของสารเรืองแสงและ Quencher หลุดออกจากกัน ดังนั้นจึงเกิดการเรืองแสงขึ้น โดยปริมาณสารเรืองแสงจะแปรผันกับปริมาณของสายดีเอ็นเอที่เพิ่มขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.8.3 Taqman Method for genotyping assay (59, 60)

TaqMan assay หรือ 5’-nuclease allelic discrimination assay เป็นเทคนิคที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นวิธีที่มาความถูกต้อง แม่นยำ และมีต้นทุน-ประสิทธิผลสูง หลักการของ TaqMan assay อาศัยคุณสมบัติของเอนไซม์ DNA polymerase ในการย่อย hydrolysis probes ทำให้เกิดการเรืองแสงหลังเกิดปฏิกิริยา โดยจะใช้ primers 1 คู่ และ TaqMan probes 2 เส้น ที่ได้ทำการติดสารเรืองแสงที่ปลายด้าน 5’ (reporter dye) ที่ต่างกัน เส้นหนึ่งใช้ VIC dye สำหรับแอลลีลทั่วไปที่เป็น wild-type และอีกเส้นจะใช้ FAM dye สำหรับแอลลีลที่ผันแปร หรือ variant-type ส่วยปลายด้าน 3’ ของ probes ทั้ง 2 เส้น จะใช้ quencher dye (minor groove binder; MGB) ที่เหมือนกัน ขณะเกิดปฏิกิริยา RT-PCR ในขั้นตอน annealing TaqMan probes จะเข้าจับกับ SNPs ที่ต้องการศึกษาของดีเอ็นเอต้นแบบของแต่ละบุคคลด้วยความจำเพาะที่แตกต่างกัน เมื่อเข้าสู่ขั้นตอน extension เอนไซม์ DNA polymerase จะย่อย probes เป็นผลทำให้ reporter dye หลุดออกจาก quencher dye ทำให้เกิดการเรืองแสงขึ้น ดังนั้น รูปแบบพันธุกรรมของแต่ละบุคคลจึงสามารถแปลผลจากสัญญาณการเรืองแสงของ VIC dye และ FAM dye นั่นคือ หากพบการเรืองแสงของ VIC dye เท่านั้น แสดงถึงรูปแบบพันธุกรรมแบบ homozygous ของแอลลีลทั่วไป หรือ wild-type หากพบการเรืองแสงของ FAM dye เท่านั้น แสดงถึงรูปแบบพันธุกรรมแบบ homozygous ของแอลลีลที่ผันแปร หรือ variant-type และหากพบการเรืองแสงของทั้ง VIC dye และ FAM dye แสดงถึง รูปแบบพันธุกรรมแบบ heterozygous ของ wild-type และ variant-type แสดงขั้นตอนการวิเคราะห์พหุสัณฐานด้วยวิธี Taqman Method ในรูปที่ 3



รูปที่ 3 ขั้นตอนการวิเคราะห์พหุสัณฐานด้วยวิธี Taqman Method (61)

บทที่ 3
ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytical study) เพื่อศึกษาผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งในกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด และ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่อง ที่ได้รับยาซินาแคลเซทในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ และมารับการตรวจรักษาที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องทุกรายที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ และได้รับยาซินาแคลเซท ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องทุกรายที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิและได้รับยาซินาแคลเซท ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมและออกจากงานวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ต่อไปนี้จะถูกคัดผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษา

1. ผู้ป่วยชาวไทยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ขึ้นไป (eGFR ≤ 30 ml/min)
    - ก่อนได้รับการบำบัดทดแทนไต (pre-dialysis patients)
    - ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือล้างไตทางช่องท้อง (hemodialysis patients or peritoneal dialysis patients)
3. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ
4. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาซินาแคลเซทเป็นเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการงานวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ (Child-Pugh score > 7 คะแนน)
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยาในกลุ่มเหนี่ยวนำหรือยาในกลุ่มยับยั้งเอมไซม์ CYP 3A4 และ CYP 2D6 ร่วมกับยาซินาแคลเซท ได้แก่ ketoconazole erythromycin itraconazole clarithromycin voriconazole atazanavir indinavir ritonavir
3. ผู้ป่วยที่เคยผ่านการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroidectomy)
4. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วนสมบูรณ์

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

สำหรับการศึกษานี้จะคำนวณขนาดตัวอย่างให้ครอบคลุมวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังได้รับยาซินาแคลเซท

การคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อทดสอบความแตกต่างค่าสัดส่วนของประชากร 2 กลุ่มที่อิสระต่อกัน

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha}\sqrt{2PQ} + Z_{\beta}\sqrt{p_1 q_1 + p_2 q_2}}{p_1 - p_2} \right]^2$$

กำหนดค่า α = 0.05 (two-side), Zα = 1.96, β = 0.1, Zβ = 1.28

จากการศึกษาของ Jeong S. et al(15)

P1 =กลุ่มจีโนไทป์ AG+GG ที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงถึงระดับเป้าหมาย = 45/54 = 0.83

P2 =กลุ่มจีโนไทป์ AA ที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงถึงระดับเป้าหมาย = 8/14 = 0.57

เมื่อแทนค่าในสูตรจะได้ n/group = 63 ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมในงานวิจัยคือ 126 ราย

3.4 ขั้นตอนการวิจัย

3.4.1 ขั้นเตรียมการก่อนการศึกษาวิจัย

3.4.1.1 ทบทวนวรรณกรรมและข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย เช่น การเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แนวทางการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิโดยใช้ยาซินาแคลเซท ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท เช่น ระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ขนาดของ

ยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีที่ได้รับร่วมกับยาซินาแคลเซท ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท การเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 เป็นต้น

3.4.1.2 จัดเตรียมเอกสารที่ใช้ในงานวิจัย ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก), เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมงานวิจัย (ภาคผนวก ข) และหนังสือยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย (ภาคผนวก ค)

3.4.1.3 เสนอโครงร่างการวิจัยผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.4.1.4 ติดต่อหน่วยงานต่าง ๆ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เกี่ยวข้อง เช่น ขออนุญาตเข้าถึงข้อมูลผู้ป่วยจากระบบสารสนเทศ ติดต่อห้องปฏิบัติการเพื่อส่งตรวจ ติอต่อเจ้าหน้าที่หน่วยตรวจโรคไตเรื้อรัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่ออธิบายขั้นตอนในการเก็บข้อมูล เป็นต้น

3.4.2 ขั้นการดำเนินการศึกษาวิจัย

3.4.2.1 ผู้วิจัยรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยตามเกณฑ์ที่กำหนด คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือการล้างไตทางช่องท้อง ที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิและเริ่มได้รับยาซินาแคลเซท ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 โดยใช้ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากนั้นทำการคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมและออกจากการวิจัย

3.4.2.2 ดำเนินการขอความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัยจากผู้ป่วย โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้อธิบายรายละเอียดของการวิจัยและขอให้ผู้ป่วยร่วมลงนามยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

3.4.2.3 เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยแล้ว ผู้วิจัยจะขอเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยจำนวน 5 ml โดยเก็บเลือดเพิ่มจากการเจาะเลือดเพื่อติดตามการรักษาตามนัดปกติของผู้ป่วย หลังจากนั้นนำตัวอย่างเลือดไปแยกสกัดดีเอ็นเอและทำการวิเคราะห์พหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ด้วยวิธี TaqMan® SNP Genotyping แล้วบันทึกข้อมูลพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ของผู้ป่วยแต่ละรายลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

3.4.2.4 ดำเนินการเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างจากเวชระเบียนผู้ป่วยแล้วบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโดยมีรายละเอียดดังนี้ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา, ประวัติการรับยาประจำของผู้ป่วยเพื่อประเมินการเกิดอันตรกิริยากับยาซินาแคลเซท เป็นต้น รวมถึงเก็บข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนผู้ป่วยเริ่มได้รับยาซินาแคลเซท เช่น ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด ระดับแคลเซียมในเลือด เป็นต้น

3.4.2.5 ตรวจสอบข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มยาซินาแคลเซทจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีรายละเอียดดังนี้

- ข้อมูลระดับแคลเซียมในเลือดหลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 4 สัปดาห์ กรณีไม่มีข้อมูลในสัปดาห์ที่ 4 สามารถใช้ข้อมูลในสัปดาห์ที่ 2-4 หลังเริ่มยาซินาแคลเซทแทนได้ (62)

- ข้อมูลระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดหลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มยาซนาแคลเซท 12 สัปดาห์ กรณีไม่มีข้อมูลในสัปดาห์ที่ 12 สามารถใช้ข้อมูลในสัปดาห์ที่ 10-14 หลังเริ่มยาซินาแคลเซทแทนได้ (38, 39)

3.4.2.6 แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทออกเป็นสองกลุ่มตามข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา คือ

กลุ่ม AA genotype เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ AA ซึ่งเป็นจีโนไทป์ที่เคยมีรายงานก่อนหน้าว่ามีแนวโน้มในการการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ต่ำกว่าจีโนไทป์อื่น ๆ

กลุ่ม G carrier ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ GG และ จีโนไทป์ AG ซึ่งเป็นจีโนไทป์ที่เคยมีรายงานก่อนหน้าว่ามีแนวโน้มในการการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ดี

3.4.2.7 รวบรวมข้อมูลและบันทึกลงในระบบคอมพิวเตอร์ ตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูลก่อนนำไปวิเคราะห์ดังนี้

- ตรวจสอบช่วงของข้อมูล (range check) ข้อมูลเชิงคุณภาพจะต้องบันทึกเป็นตัวเลขตามที่ผู้วิจัยระบุไว้ เช่น การแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 เลข 0 แทนกลุ่ม G carrier, เลข 1 แทนกลุ่ม AA genotype ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณตรวจสอบค่าสูงสุด, ต่ำสุดของแต่ละตัวแปรต้องซึ่งเป็นค่าที่อยู่ในช่วงที่เป็นไปได้

- ตรวจสอบทางตรรกวิทยา (logical check) โดยตรวจสอบความสมเหตุสมผลของข้อมูลในแต่ละตัวแปร

- ตรวจสอบความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูล โดยตัวแปรที่จะนำมาวิเคราะห์จะต้องมีข้อมูลที่ครบถ้วน สำหรับข้อมูลที่สูญหายจะถูกบันทึกด้วยเลข 999 ณ จุดเวลาที่ทำการวิเคราะห์

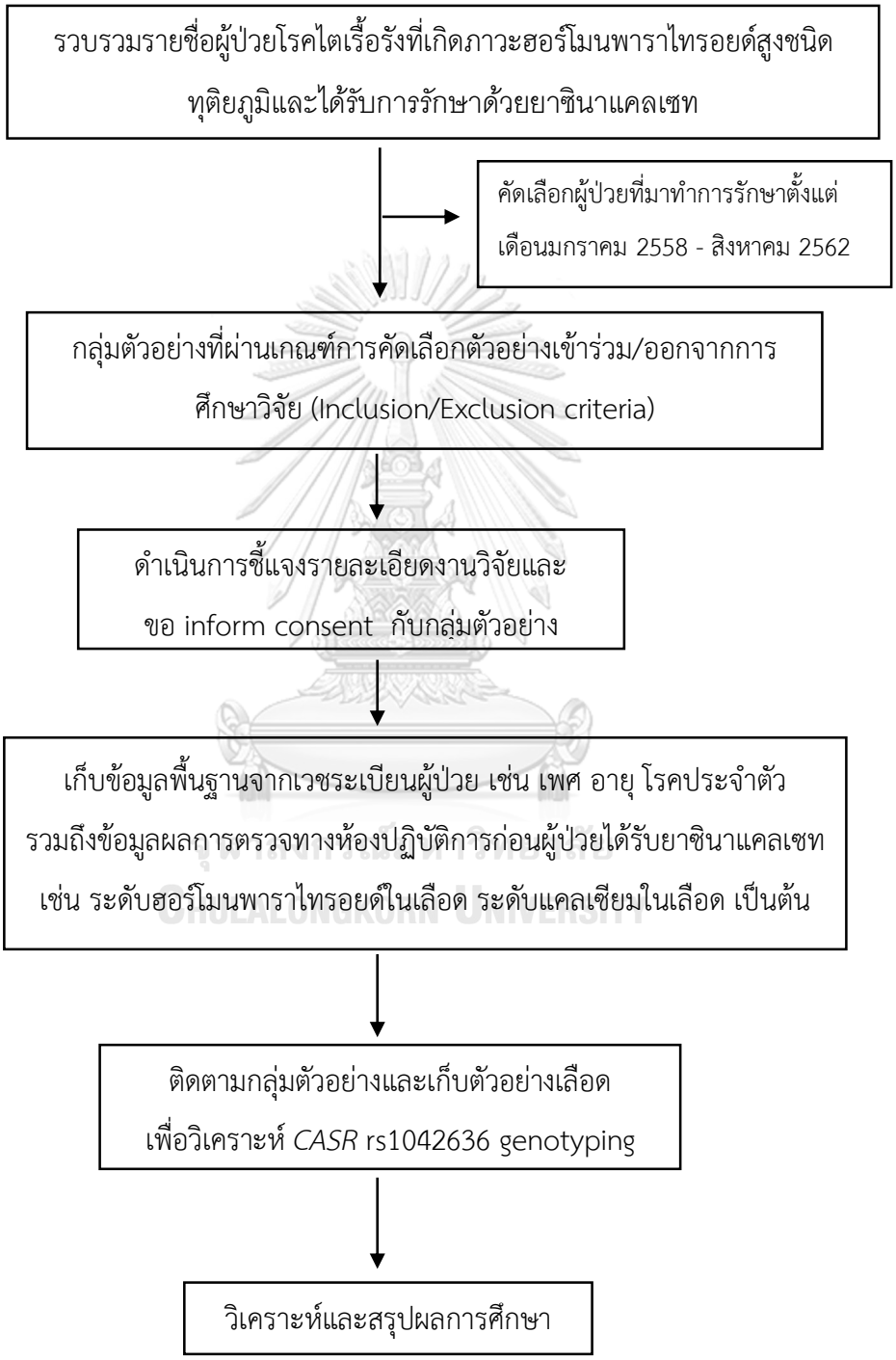
3.4.2.8 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป IBM SPSS statistic version 22.0 และสรุปผลการศึกษาวิจัย ทั้งนี้สรุปขั้นตอนการวิจัยแสดงในรูปที่ 4

3.5 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

3.5.1 แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (case record form) (ภาคผนวก ช) เช่น ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติการรับยาประจำของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้รับยาซินาแคลเซท เป็นต้น

3.5.2 เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (ภาคผนวก ซ)

3.5.3 เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ฌ)



รูปที่ 4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

3.6 การสกัดดีเอ็นเอและการวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636

<u>การสกัดดีเอ็นเอ</u>

DNA ถูกสกัดจาก peripheral blood leukocytes โดยใช้ชุดสกัดสำเร็จรูป QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Germany) โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. เก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำของกลุ่มตัวอย่างปริมาตร 5 ml ใส่ในหลอด EDTA

2. นำหลอด EDTA ที่บรรจุตัวอย่างเลือดไปปั่นตก (centrifuge) 2500 x g เป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิห้อง (15-25 ^{o}C) ด้วยเครื่อง Universal 320 R Hettich Zentrifugen เพื่อแยกชั้น buffy coat หรือ WBCs เพื่อนำไปสกัด DNA ในขั้นถัดไป

3. เติม QIAGEN Protease 20 µl ใส่ใน Eppendorf และเติม buffy coat ปริมาตร 200 µl จากนั้นผสมกันด้วยเครื่อง vortex

4. เติม buffer AL ปริมาณ 200 µl ผสมกันด้วยเครื่อง vortex

5. Incubate ที่อุณหภูมิ 56 ^{o}C เป็นเวลา 10 นาที ด้วยเครื่อง Eppendorf Thermo Mixer จากนั้นไล่หยดสารตัวอย่างที่ติดฝา tube ด้วยเครื่อง Spin down

6. เติม ethanol ปริมาตร 200 µl ลงในสารตัวอย่าง จากนั้นผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง vortex จากนั้นปั่นด้วยเครื่อง spin down เพื่อไล่หยดสารตัวอย่างที่ติดฝา tube

7. นำสารที่ได้จากข้อ 6 เติมลงใน QIAamp Mini spin column ที่บรรจุอยู่ใน collection tube ขนาด 2 ml จากนั้นนำไปปั่นด้วยเครื่อง centrifuge ที่ 6000 x g (8000 rpm) เป็นเวลา 1 นาที

8. เติม Buffer AW1 ปริมาตร 500 µl จากนั้นนำไปปั่นด้วยเครื่อง centrifuge ที่ความเร็ว 6000xg (8000 rpm) เป็นเวลา 1 นาที แล้วย้าย Mini spin column ไปใส่ใน collection tube ใหม่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

9. เติม Buffer AW2 ปริมาตร 500 µl จากนั้นนำไปปั่นด้วยเครื่อง centrifuge ที่ความเร็ว 20000xg (14000 rpm) เป็นเวลา 3 นาที แล้วย้าย Mini spin column ไปใส่ใน collection tube อันใหม่

10. ย้าย Mini spin column มาใส่ใน Eppendorf ขนาด 1.5 ml แล้วเติม Buffer AE 200 µl จากนั้น incubate ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 นาที แล้วนำไปปั่นด้วยเครื่อง centrifuge ที่ 6000 x g (8000 rpm) เป็นเวลา 1 นาที

11. นำดีเอ็นเอที่สกัดได้เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 ^{o}C เพื่อนำไปวิเคราะห์พหุสัณฐานของยีน

<u>การวิเคราะห์พหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636</u>

การวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน CASR จากดีเอ็นเอที่สกัดได้จะใช้วิธี TaqMan SNP genotyping assay SNP ID rs1042636 (Applied Biosystems, USA) โดยใช้หลักการ real-time PCR โดยมีวิธีการวิเคราะห์ดังนี้

1. เตรียม PCR master mix ปริมาตร 18 µl ต่อตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วย
    - Taqman Universal PCR Master Mix 10 µl
    - Nuclease-Free Water 7 µl
    - TaqMan SNP genotyping assay 1 µl
2. เติม PCR master mix ลงใน 96-well Reaction Plate
3. เติมตัวอย่างดีเอ็นเอของแต่ละตัวอย่างที่สกัดเตรียมไว้จำนวน 2 µl
4. ปิด 96-well Reaction Plate ด้วย adhesive film แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง Plate centrifuge เป็นระยะเวลา 10 วินาที
5. นำ 96-well Reaction Plate ใส่ในเครื่อง Applied Biosystem® QuantStudio 5 Real-Time PCR System เพื่อวิเคราะห์พหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636

การวิเคราะห์ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์

การวิเคราะห์ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในการศึกษาครั้งนี้ทำการวิเคราะห์โดยห้องปฏิบัติการกลาง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยใช้วิธี chemiluminescence immunoassay ด้วยเครื่อง Roche Elecsys 2010 ซึ่งการวิเคราะห์ด้วยวิธีนี้จะสามารถวัดได้ทั้งระดับ intact PTH และ ส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ประกอยด้วยอะมิโนลำดับที่ 7-84 โดยค่าปกติของการวิเคราะห์ด้วยวิธีดังกล่าวคือ 15.0–65.0 pg/mL

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

การวิเคราะห์ข้อมูลผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานและความชุกของยีน *CASR* rs1042636 และการวิเคราะห์ข้อมูลผลการศึกษาเพื่ออธิบายอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทและการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติดำเนินการโดยใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Science (SPSS) for Window version 22.0 (SPSS Co.,Ltd., Bangkok Thailand) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ค่า α = 0.05 ดังรายละเอียดต่อไปนี้

3.7.1 การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานและความชุกของยีน *CASR* rs1042636

3.7.1.1 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวแบบปกติแสดงในรูปค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติแสดงในรูปค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

3.7.1.2 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยด้วยสถิติ independent *t*-test ในข้อมูลประเภทcontinuous variable และสถิติ chi-square test ในข้อมูลประเภท categorical variable

3.7.1.3 วิเคราะห์ข้อมูลความชุกของยีน *CASR* rs1042636 ของผู้ป่วย และตรวจสอบภาวะสมดุลตามกฎ Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) ด้วยสถิติ Chi-square

3.7.2 การวิเคราะห์ข้อมูลผลการศึกษาเพื่ออธิบายผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท

ในการศึกษาครั้งนี้จะใช้สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท มาเป็นผลลัพธ์หลักในการประเมินการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทของผู้ป่วย เนื่องจากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาซินาแคลเซทมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 30-40 (38-41) ประกอบกับการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาระยะสั้นและการใช้ยาซินาแคลเซทในประเทศไทยมักใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยาค่อนข้างสูง จึงไม่เหมาะในการนำสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงถึงระดับเป้าหมาย (130-585 pg/ml) มาใช้ในการประเมินการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในการศึกษานี้

3.7.2.1 วิเคราะห์ความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังได้รับยาซินาแคลเซท ระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม G carrier และกลุ่ม AA genotype โดยใช้สถิติ chi-square

3.7.2.2 วิเคราะห์อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังได้รับยาซินาแคลเซท โดยการนำปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลกระทบต่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลง โดยใช้สถิติวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบโลจิสติค (logistic regression)

3.7.2.3 วิเคราะห์ความแตกต่างของร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงเฉลี่ยหลังเริ่มยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (%□PTH) ระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม G carrier และ กลุ่ม AA genotype โดยใช้สถิติ independent t-test และวิเคราะห์ความแตกต่างของ %□PTH ระหว่างผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มจีโนไทป์ ได้แก่ กลุ่มจีโนไทป์ AA, กลุ่มจีโนไทป์ AG และกลุ่มจีโนไทป์ GG ด้วยสถิติ Kruskal-wallis

3.7.2.4 วิเคราะห์ความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมต่ำ (มีระดับแคลเซียมในเลือดลดลงน้อยกว่า 8.4 mg/dl) หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม G carrier และ กลุ่ม AA genotype โดยใช้สถิติ chi-square

3.7.2.5 วิเคราะห์ความแตกต่างของร้อยละของระดับแคลเซียมในเลือดที่ลดลงเฉลี่ยหลังได้รับยาซินาแคลเซท (%□Cal) ที่เวลา 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ ระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม G carrier และกลุ่ม AA genotype โดยใช้สถิติ independent t-test และวิเคราะห์ความแตกต่างของ %□Cal ระหว่างผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มจีโนไทป์ ได้แก่ กลุ่มจีโนไทป์ AA, กลุ่มจีโนไทป์ AG และกลุ่มจีโนไทป์ GG ด้วยสถิติ Kruskal-wallis

3.7.3 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 และการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท

โดยนำปัจจัยอื่น ๆ ที่คาดว่ามีผลกระทบต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทมาร่วมวิเคราะห์ด้วยโดยใช้สถิติการวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุ (multiple regression analysis) โดยกำหนดตัวแปรดังนี้

ตัวแปรตาม (Y) : การตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทโดยประเมินจากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (PTH_{12})

ตัวแปรต้น (X) : การเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ซึ่งในงานวิจัยนี้จะแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มตามข้อมูลการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทจากการศึกษาก่อนหน้า ได้แก่ AA genotype และ G carrier

ตัวแปรกวน : ปัจจัยอื่น ๆ ที่คาดว่าจะมีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท ได้แก่

- ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (bPTH) หมายถึง ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดของผู้ป่วยใน pg/dl ซึ่งเก็บข้อมูลการวัดครั้งสุดท้ายก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท
- ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (bCal) หมายถึง ระดับแคลเซียมในเลือดของผู้ป่วยในหน่วย mg/dl ซึ่งเก็บข้อมูลการวัดครั้งสุดท้ายก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท
- ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (bPhos) หมายถึง ระดับฟอสเฟตในเลือดของผู้ป่วยในหน่วย mg/dl ซึ่งเก็บข้อมูลการวัดครั้งสุดท้ายก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท
- ขนาดยาซินาแคลเซทหลังจากเริ่มยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในหน่วย mg/day
- ขนาดยาอนุพันธ์วิตามินดี (VDD) หมายถึง ขนาดยาของยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีชนิดรับประทาน ได้แก่ แอลฟาแคลซิดอล (alfacalcidol) และ แคลซิไตรออล (calcitriol) มีรายละเอียดดังนี้

การเก็บข้อมูลขนาดยาอนุพันธ์วิตามินดีของผู้ป่วยแต่ละรายในหน่วยไมโครกรัมต่อสัปดาห์ (mcg/wk) และในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยาซินาแคลเซทต้องไม่มีการปรับขนาดยาอนุพันธ์วิตามินดีเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ ก่อนทำการวัดการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท (63, 64)

นอกจากนี้ยาของยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีชนิดรับประทานที่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งแอลฟาแคลซิดอลและแคลซิไตรออลนั้นมีขยาดยาที่แตกต่างกัน จึงไม่สามารถนำขนาดยาทั้งสองชนิดมาวิเคราะห์ร่วมกันได้ ทางผู้วิจัยได้ทำการปรับขนาดยาทั้งสองชนิดให้มีความสมมูลกันโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งพบว่า ขนาดยาแคลซิไทรออลเท่ากับ 1.5 เท่าของขนาดยาแอลฟาแคลซิดอลจะให้ประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เท่ากัน (65, 66) เมื่อทำการปรับขนาดยาอนุพันธ์วิตามินดีทั้งสองชนิดให้มีความสมมูลกันแล้ว จึงสามารถนำขนาดยานั้นมาเป็นปัจจัยในการวิเคราะห์สมการถดถอยพหุต่อไป

ขนาดยาแคลซิไทรออล = 1.5 (ขนาดยาแอลฟาแคลซิดอล)

การวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุ (67, 68)

เงื่อนไขเบื้องต้นในการวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุ

1. ตรวจสอบการแจกแจงของตัวแปรตามว่ามีการแจกแจงแบบปกติหรือไม่ ในการวิจัยนี้จะตรวจสอบด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov Test

2. ตรวจสอบความแปรปรวนของตัวแปรตามว่าคงที่สำหรับทุกค่าของตัวแปรอิสระ โดยการพล็อตกราฟความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระและตัวแปรตาม

3. ตรวจสอบการเกิด multicollinearity โดยประเมินจากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษาที่เป็นตัวแปรเชิงปริมาณแบบรายคู่

4. ตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างตัวแปรอิสระกับตัวแปรตามแบบทีละคู่ โดยไม่มีการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรอิสระอื่น ๆ โดยใช้สถิติสหสัมพันธ์ของเพียร์สันร่วมกับการพิจารณาแผนภาพการกระจาย (scatter plot) ระหว่างตัวแปรอิสระแต่ละตัวกับตัวแปรตาม ซึ่งสามารถแปรผลขนาดความสัมพันธ์จากสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) โดยจะมีค่าอยู่ระหว่าง +1 ถึง -1 ดังตารางที่ 5

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 5 เกณฑ์การแปรขนาดของความสัมพันธ์ (69)

สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r)	ระดับของความสัมพันธ์
มากกว่า 0.8 ถึง 1.0	มีความสัมพันธ์มาก
มากกว่า 0.5 ถึง 0.8	มีความสัมพันธ์ปานกลาง
มากกว่า 0.2 ถึง 0.5	มีความสัมพันธ์น้อย
มากกว่า 0.0 ถึง 0.2	มีความสัมพันธ์น้อยมาก (ไม่ควรสนใจความสัมพันธ์นี้)

5. ตรวจสอบความแปรปรวนของค่าคลาดเคลื่อนว่าคงที่สำหรับทุกค่าทำนายหรือการเกิด heteroscedastic โดยพิจารณาแผนภาพการกระจายของค่ามาตรฐานของค่าคลาดเคลื่อน (*ZRESID) กับค่ามาตรฐานของค่าทำนาย (*ZPRED)

ค่าทางสถิติต่าง ๆ ที่ได้จากการวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุ

1. ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เชิงพหุ (multiple coefficient of correlation, R) หมายถึง ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างค่าสังเกตกับค่าทำนาย ซึ่งมีค่าระหว่าง 0 ถึง 1 ถ้า R มีค่ามากแสดงว่าค่าทำนายมีค่าใกล้เคียงกับค่าสังเกตมาก หรืออีกความหมายคือ เมื่อ R เข้าใกล้ 1 หมายถึงตัวแปรตามมีความสัมพันธ์กับชุดตัวแปรอิสระมาก

2. ค่าสัมประสิทธิ์การกำหนดเชิงพหุ (multiple coefficient of determination, R^2) หมายถึง สัดส่วนหรือร้อยละของตัวแปรอิสระที่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรตาม ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R^2) ซึ่งจะแสดงถึงอิทธิพลของตัวแปรอิสระ (X) ที่มีต่อตัวแปรตาม (Y) ส่วนค่า adjusted R^2 หมายถึง ค่า R^2 ที่ได้รับการปรับแก้ให้เหมาะสมแล้ว เมื่อค่า R^2 มีค่าเข้าใกล้ 1 หมายถึงตัวแปรอิสระมีอิทธิพลต่อตัวแปรตามมาก สมการทำนายจึงมีความเหมาะสมมากในการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ

3. ค่า R Square (R^2) change แสดงถึงความสำคัญของตัวแปรอิสระแต่ละตัวที่มีผลต่อตัวแปรตาม หากตัวแปรอิสระตัวใดที่ถูกเพิ่มเข้ามาในสมการแล้วทำให้ค่า R^2 change เพิ่มขึ้นมาก แสดงว่าตัวแปรอิสระดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามมากนั่นเอง

4. ค่า F change เป็นค่าที่ใช้พิจารณาความสำคัญของตัวแปรอิสระที่มีต่อตัวแปรตามเช่นเดียวกับ R^2 change หากตัวแปรอิสระตัวใดที่ถูกเพิ่มเข้ามาในสมการแล้วทำให้ค่า F change เพิ่มขึ้นมาก แสดงว่าตัวแปรอิสระดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามมาก จึงควรคัดเลือกตัวแปรอิสระนั้นเข้าสู่สมการถดถอย

5. ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย (Beta Coefficients; b) แสดงถึง การเปลี่ยนแปลงของตัวแปรตามเมื่อตัวแปรอิสระใด ๆ เปลี่ยนแปลงไป 1 หน่วย โดยที่ตัวแปรต้นอื่น ๆ มีค่าคงที่ ค่า b นี้มีเครื่องหมายเป็นบวกหรือลบก็ได้ ซึ่งค่าบวกหรือลบนี้จะเป็นตัวบอกทิศทางของความสัมพันธ์

6. ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยมาตรฐาน (Standardized Regression Coefficients; β) แสดงถึง การเปลี่ยนแปลงของตัวแปรตามเมื่อตัวแปรอิสระใด ๆ เปลี่ยนแปลงไป 1 หน่วยมาตรฐาน และใช้เป็นค่าเปรียบเทียบอิทธิพลของตัวแปรอิสระต่าง ๆ ที่มีต่อตัวแปรตาม ถ้าตัวแปรอิสระใดมีค่า β มาก (พิจารณาเฉพาะตัวเลข ไม่ดูเครื่องหมาย) แสดงว่าตัวแปรอิสระนั้นมีอิทธิพลต่อตัวแปรตามมาก โดยค่า β นี้มีเครื่องหมายเป็นบวกหรือลบก็ได้ ซึ่งสามารถบอกทิศทางของความสัมพันธ์เช่นเดียวกับค่า b

การวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบโลจิสติค (logistic regression) (67)

การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติค (logistic regression analysis) เป็นเทคนิคการวิเคราะห์สถิติเชิงคุณภาพ (qualitative statistical techniques) มีเป้าหมายเพื่อทำนายโอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ที่สนใจซึ่งก็คือตัวแปรตาม โดยอาศัยสมการโลจิสติคที่สร้างขึ้นจากชุดตัวแปรอิสระ

ข้อตกลงเบื้องต้นการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติค Logistic regression

1. ตัวแปรตามเป็นตัวแปรประเภททวิ (Dichotomous หรือ Binary) จะกำหนดค่าของตัวแปรเป็นสองค่า คือ (ใช่ กับ ไม่ใช่ แทนด้วย 0 กับ 1)
2. ตัวแปรอิสระต้องไม่มีความสัมพันธ์กันเองสูง หรือไม่มีการเกิด multicollinearity ทั้งนี้จะใช้เกณฑ์ความสัมพันธ์เหมือนกับการวิเคราะห์การถดถอยพหุคือ r ไม่เกิน 0.8 (70)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

ผู้วิจัยให้ข้อมูลที่ถูกต้องและครบถ้วนให้กับผู้ป่วยที่ได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัยจนมีความเข้าใจเป็นอย่างดี และตัดสินใจยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัยอย่างอิสระ ทั้งนี้ผู้วิจัยตระหนักถึงความสำคัญของการเก็บข้อมูลด้วยความระมัดระวังและเก็บข้อมูลของผู้ป่วยเป็นความลับ โดยไม่มีส่วนใดในแบบบันทึกข้อมูล รวมถึงผลของการวิจัยที่จะระบุถึงตัวผู้เข้าร่วมการวิจัยนี้ได้

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-beneficence)

ผู้เข้าร่วมวิจัยครั้งนี้จะได้รับประโยชน์คือ ได้รับทราบข้อมูลการแสดงออกของยีน CASR rs1042636 ของตนเอง ซึ่งจะมีประโยชน์ในการวางแผนดูแลผู้ป่วยโดยบุคลากรทางการแพทย์ อีกทั้งก่อให้เกิดประโยชน์ส่วนรวมในด้านวิชาการ โดยใช้เป็นแนวทางในการประเมินการตอบสนองต่อ

ยาชินาแคลเซทของแพทย์ผู้รักษา อย่างไรก็ตามในการวิจัยครั้งนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการเจาะเลือด 1 ครั้ง ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการ บวม ช้ำบริเวณที่เจาะเลือด แต่หากเกิดอาการดังกล่าวผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หลักความยุติธรรม (Justice)

ผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการวิจัยทุกรายที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดคัดกลุ่มตัวอย่างที่ได้กำหนดไว้สามารถเข้าร่วมงานวิจัยครั้งนี้ได้อย่างเท่าเทียนกัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4
ผลการวิจัยและอภิปรายผล

การศึกษาผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท และการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งในกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (pre-dialysis) และกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หรือล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) ที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ และเริ่มได้รับยาซินาแคลเซทระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่และเข้ารับการตรวจรักษาที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างของงานวิจัยและลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยเป็นจำนวน 138 ราย

จากการวิเคราะห์ข้อมูลสามารถแบ่งผลการวิจัยออกเป็น 3 ส่วน ประกอบด้วย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานและความชุกของยีน *CASR* rs1042636

4.1.1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

4.1.2 ข้อมูลความชุก การทดสอบสมดุลแอลลีลของยีน *CASR* rs1042636

4.2 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท

4.2.1 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์

4.2.2 อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทด้วยวิธี logistic regression และ multiple linear regression

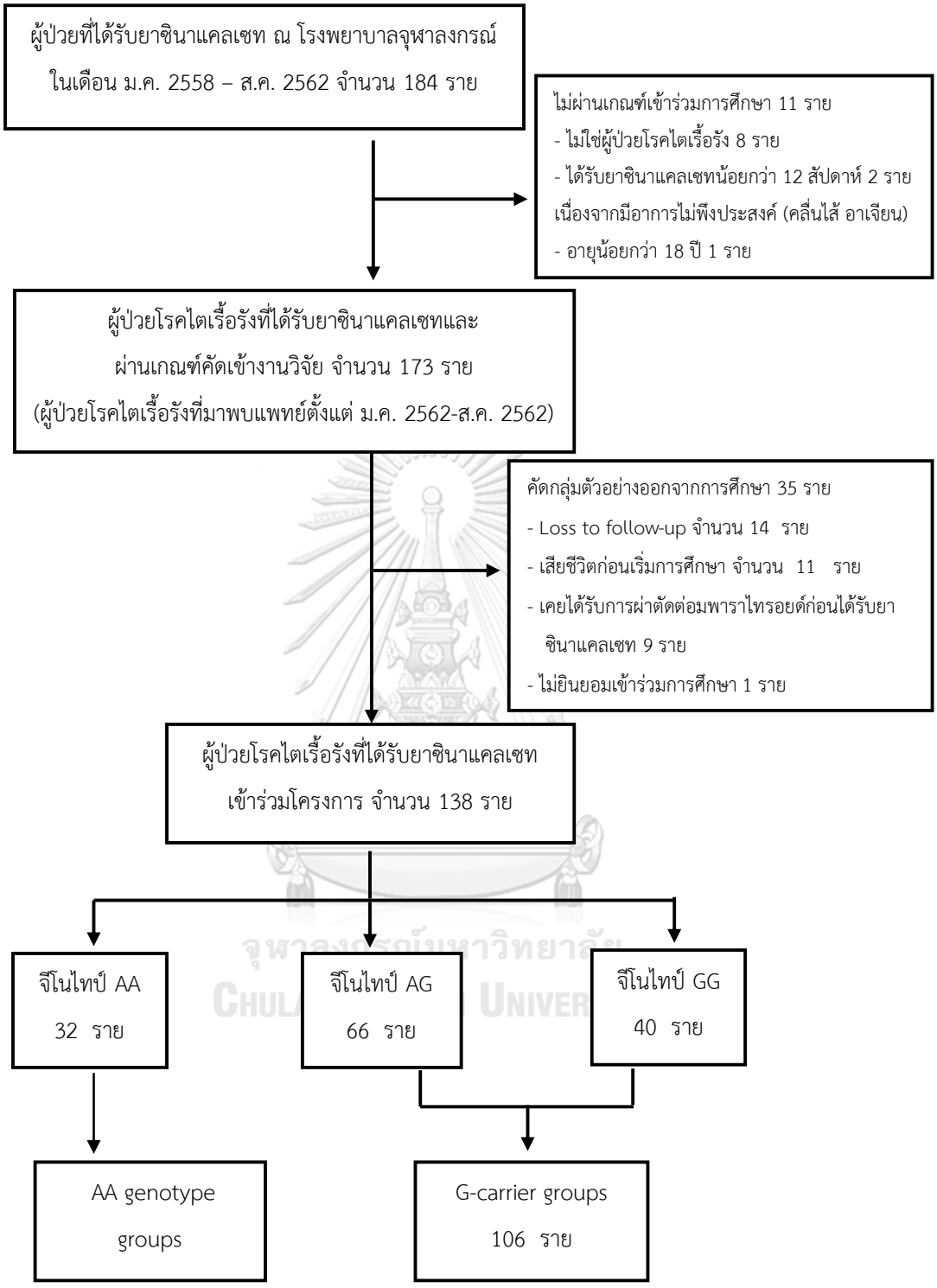
4.2.3 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จำแนกตามกลุ่มของจีโนไทป์

4.3 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

4.3.1 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier

4.4.2 ข้อมูลระดับแคลเซียมในเลือดที่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับยาซินาแคลเซทที่เวลา 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ จำแนกตามลักษณะจีโนไทป์เป็นกลุ่ม AA, AG และกลุ่ม GG

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปที่ 5 แผนผังการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา

4.1 ข้อมูลพื้นฐานและความชุกของยีน *CASR* rs1042636

4.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 138 ราย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามลักษณะของภาวะพหุสัณฐาน *CASR* rs1042636 ประกอบด้วย กลุ่ม AA genotype จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 23.2) และกลุ่ม G carrier จำนวน 106 ราย (ร้อยละ 76.8) ดังแสดงในรูปที่ 5

เมื่อพิจารณาข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) โดยพบว่ากลุ่ม AA genotype เป็นเพศชาย 21 ราย (ร้อยละ 65.6), เพศหญิง 11 ราย (ร้อยละ 34.4) ส่วนในกลุ่ม G carrier เป็นเพศชาย 46 ราย (ร้อยละ 43.4), เพศหญิง 60 ราย (ร้อยละ 56.6) มีค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25 และ 75) ของอายุในวันที่เริ่มได้รับยาซินาแคลเซทในกลุ่ม AA genotype เท่ากับ 62.94 (51.18, 67.05) ปี และกลุ่ม G carrier เท่ากับ 60.06 (50.57, 66.73) ปี รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ ในวันที่เริ่มยาซินาแคลเซทของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 138 ราย แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในวันที่เริ่มยาซินาแคลเซท (N=138)[a]

	AA genotype n=32	G carrier n=106	p-value
Female, n(%)	14 (43.75)	57 (53.77)	0.32[c]
Age at cinacalcet started (years)	61.71 ±12.78	58.83 ±13.17	0.278[d]
Body weight at cinacalcet started (kg)	58.60 (48.6, 72.47)	54.75 (49.23, 63.35)	0.328[e]
Mode of dialysis, n(%)			
Hemodialysis	32 (100)	103 (97.17)	0.336[c]
Peritoneal dialysis	-	2 (1.89)	0.434[c]
Predialysis	-	1 (0.94)	0.581[c]
Dialysis duration (years)	3.94 (2.26, 6.2)	3.94 (2.40, 5.92)	0.816[e]
Dialysate calcium (mEq/L)	2.69±0.28	2.64 ±0.28	0.287[e]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

	AA genotype n=32	G carrier n=106	p-value
serum iPTH (pg/mL)	1369.5 (1135.25, 1695.75)	1233.5 (974.77, 1622.8)	0.139[e]
serum calcium[b] (mg/dL)	9.72 (9.27, 10.46)	9.8 (9.23, 10.30)	0.894[e]
serum phosphate (mg/ml)	4.82±1.15	4.63 ±1.54	0.503[d]
serum ALP (IU/L)	185 (110.25, 255.5)	138.5 (101.75, 232.75)	0.176[e]
serum 25(OH)D[f] (ng/mL)	25 (18.8, 30.3)	25.45 (19.45, 33.8)	0.35[e]
serum creatinine (mg/dl)	9.19 (7.93, 11.45)	9.24 (7.81, 11.06)	0.619[e]
AST (IU/ml)	14 (12, 21)	17 (12, 21)	0.720[e]
ALT (IU/ml)	12 (9, 17)	12 (9, 18)	0.758[e]
Comorbidity n(%)			
Hypertension	28 (87.5)	91 (85.85)	0.812[c]
Diabetes	13 (40.62)	31 (29.24)	0.226[c]
Dyslipidemia	22 (68.75)	73 (69.81)	0.99[c]
Atrial fibrillation	6 (18.75)	18 (16.98)	0.817[c]
CHD	6(18.75)	16(15.09)	0.621[c]
Hepatitis[g]	1 (3.12)	5 (4.72)	0.699[c]
Cancer	1 (3.12)	2 (1.89)	0.674[c]
Phosphate binder n(%)			
Calcium carbonate	5 (15.62)	31 (29.25)	0.33[c]
Lanthanum carbonate	18 (56.25)	43 (40.56)	0.694[c]
Sevelamer carbonate	8 (25)	25 (23.58)	0.562[c]
Aluminium hydroxide	-	4 (3.77)	0.154[c]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

	AA genotype n=32	G carrier n=106	p-value
Oral calcium carbonate (mg/day)	265.63 ±782.72	636.84 ±1116.05	0.06[e]
oral vitamin D used, n(%)			
alfacalcidol	7 (21.87)	30 (28.3)	0.472[c]
calcitriol	9 (28.12)	26 (24.53)	0.682[c]
oral vitamin D dose at cinacalcet started (ug/week)	1.05±1.88	1.01 ±1.26	0.509[e]

iPTH; intact parathyroid hormone, ALP; alkaline phosphatase, 25(OH)D; 25-hydroxy vitamin D, AST; Aspatate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, CHD; Coronary heart disease

[a] ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b] corrected calcium ในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 4 g/dL จะคำนวณจาก serum calcium + 0.8(4 - serum albumin)

[c] Chi-square test, [d] Independent t-test, [e] Mann-Whitney U test

[f] ข้อมูลในผู้ป่วย 129 ราย (AA genotype 29 ราย และ G-carrier 100 ราย)

[g] Hepatitis หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเกิดภาวะตับอักเสบจากเชื้อไวรัส แต่มีค่าการทำงานของตับ (AST, ALT) อยู่ในเกณฑ์ปกติ

4.1.2 ความชุกของยีน *CASR* rs1042636 และการทดสอบสมดุลของแอลลีล

จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 138 ราย ประกอบด้วยจีโนไทป์ AA จำนวน 32 ราย จีโนไทป์ AG จำนวน 66 ราย และ จีโนไทป์ GG จำนวน 40 ราย เมื่อแบ่งกลุ่มตามการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทพบความชุกของกลุ่ม AA genotype ร้อยละ 23.2 และกลุ่ม G carrier ร้อยละ 76.8 ดังรายละเอียดในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ความชุกของการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 (n=138)

การแสดงออกของยีน *CASR*	AA genotype	G carrier	
	จีโนไทป์ AA	จีโนไทป์ AG	จีโนไทป์ GG
จำนวน (ราย)	32	66	40
ร้อยละ	23.2	76.8	

คำนวณความชุกของจีโนไทป์

จีโนไทป์ Arg990Arg (AA) = 32/138 = 0.232
จีโนไทป์ Arg990Gly (AG) = 66/138 = 0.478
จีโนไทป์ Gly990Gly (GG) = 40/138 = 0.29

คำนวณความชุกของแอลลีล

แอลลีล A = 0.232 + ½ (0.478) = 0.471
แอลลีล G = 0.29 + ½ (0.478) = 0.529

เมื่อนำความถี่ของแอลลีลที่พบในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษามาทดสอบสมดุลฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg Equilibrium; HWE) ซึ่งจะสามารถคาดหมายสัดส่วนของจีโนไทป์ AA, AG และ GG ได้จากสมการ $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

กำหนด p แทน แอลลีล A และ q แทน แอลลีล G ดังนั้นค่าที่คาดหวัง (expected) ของแต่ละจีโนไทป์คำนวณได้จากสมการดังนี้

- Arg990Arg (AA) = (p^2)
  = $(0.471)^2$ = 0.222
- Arg990Gly (AG) = $2pq$
  = $2(0.471)(0.529)$ = 0.498
- Gly990Gly (GG) = (q^2)
  = $(0.529)^2$ = 0.28

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

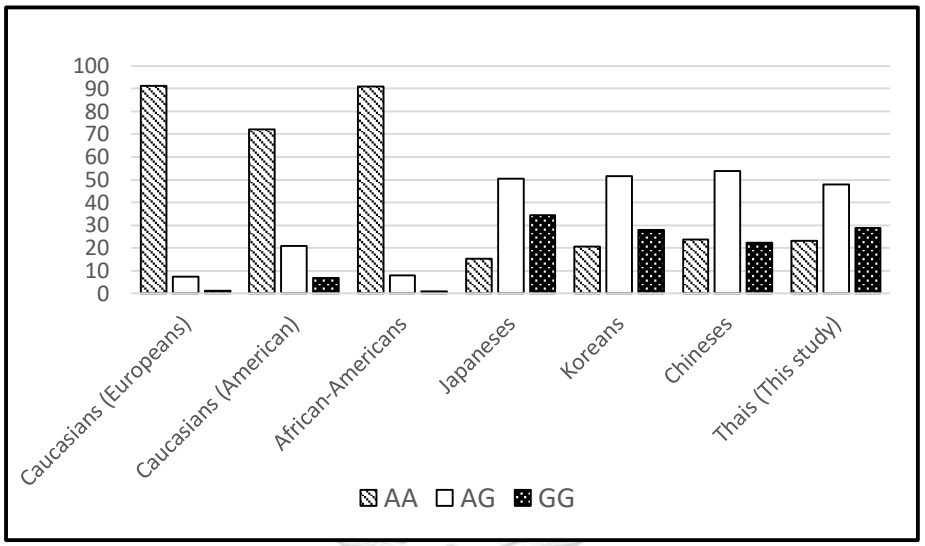
ทดสอบการกระจายของแอลลีลของยีน *CASR* rs1042636 ตามกฎฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก โดยทดสอบความแตกต่างของค่าที่สังเกตได้จริง (Observed) กับค่าคาดหวัง (Expected) ด้วยสถิติไคสแควร์ดังแสดงในตารางที่ 8 ผลการทดสอบพบค่าไคสแควร์ (chi square) = 0.216, p = 0.898 นั่นคือ ค่าที่สังเกตได้จริง (Observed) กับค่าคาดหวัง (Expected) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังนั้นการกระจายของยีน *CASR* rs1042636 ในการศึกษานี้มีการกระจายของยีนเป็นไปตามกฎของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก

ตารางที่ 8 ความชุกของแอลลีล *CASR* rs1042636 ตามกฎ HWE

จีโนไทป์	ค่าที่สังเกตได้จริง (Observed) (ราย)	ค่าที่คาดหวัง (Expected) (ราย)
Arg990Arg	32	0.222 x 138 = 30.64
Arg990Gly	66	0.498 x 138 = 68.72
Gly990Gly	40	0.28 x 138 = 38.64
รวม (ราย)	138 ราย	

เมื่อพิจารณาผลการศึกษาความชุกของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยจำนวน 138 ราย ในกลุ่มภาวะพหุสัณฐาน *CASR* rs1042636 พบความชุกของจีโนไทป์ AA ร้อยละ 23.2 กลุ่มจีโนไทป์ AG ร้อยละ 47.8 และกลุ่มจีโนไทป์ GG ร้อยละ 29.0 ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่ทำการศึกษาในชาวเอเชียตะวันออก เช่น การศึกษาของ Jeong และคณะ ในปี พ.ศ. 2559 (15) ศึกษาในชาวเกาหลีพบความชุกของจีโนไทป์ AA ร้อยละ 20.6 จีโนไทป์ AG ร้อยละ 51.5 และ จีโนไทป์ GG ร้อยละ 27.9, การศึกษาของ Han และคณะ ในปี พ.ศ. 2556 (71) ศึกษาในชาวจีนพบความชุกของจีโนไทป์ AA ร้อยละ 21.7 กลุ่มจีโนไทป์ AG ร้อยละ 51.8 และกลุ่มจีโนไทป์ GG ร้อยละ 26.5 และ การศึกษาของ Yamaguchi และคณะ ในปี พ.ศ. 2554 (72) ศึกษาในชาวญี่ปุ่นพบความชุกของจีโนไทป์ AA ร้อยละ 15.2 กลุ่มจีโนไทป์ AG ร้อยละ 50.5 และกลุ่มจีโนไทป์ GG ร้อยละ 34.3 แต่จะพบความชุกของจีโนไทป์ของยีน *CASR* rs1042636 ในการศึกษาครั้งนี้แตกต่างกับความชุกของจีโนไทป์ในเชื้อชาติอื่น ๆ เช่น การศึกษาในชาวคอเคเชี่ยนพบความชุกของจีโนไทป์ AA ร้อยละ 91.3 กลุ่มจีโนไทป์ AG ร้อยละ 7.4 และกลุ่มจีโนไทป์ GG ร้อยละ 1.3 (73, 74) ส่วนการศึกษาในชาวแอฟริกัน-อเมริกันพบความชุกของจีโนไทป์ AA ร้อยละ 91 กลุ่มจีโนไทป์ AG ร้อยละ 8 และกลุ่มจีโนไทป์ GG ร้อยละ 1 (75) แผนภูมิเปรียบเทียบความชุกของจีโนไทป์ในเชื้อชาติต่าง ๆ แสดงในรูปที่ 6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปที่ 6 ความถี่ของการแสดงออกของจีโนไทป์ *CASR* rs1042636 ในเชื้อชาติต่าง ๆ (15, 71-75)

เมื่อพิจารณาความชุกของแอลลีล A และ แอลลีล G ในผู้ป่วยชาวไทยจำนวน 138 รายในการศึกษานี้ พบความชุกของแอลลีล A ร้อยละ 47.1 และความชุกของแอลลีล G ร้อยละ 52.9 ไม่แตกต่างจากการศึกษาในเอเชียตะวันออก ได้แก่ เกาหลีใต้ จีน และญี่ปุ่น (p=0.826, 0.857 และ 0.19 ตามลำดับ) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในชาวคอเคเซียนและชาวแอฟริกัน-อเมริกัน พบว่าความชุกของแอลลีล A และ G มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ความชุกของแอลลีล A และ G ของยีน *CASR* rs1042636 ในแต่ละเชื้อชาติ

Populations	No. of subject	Allele Frequency (%)		p-value[a]
		A	G	
Thais (this study)	138	47.1	52.9	-
Koreans (15)	70	46.3	53.7	0.850
Chineses (71)	394	47.6	52.4	0.901
Japaneses (72)	105	40.5	59.5	0.339
Caucasian (Europeans) (74)	231	95	5	<0.001
Caucasian (Americans) (73)	163	82.7	17.3	<0.001
African-Americans (75)	641	95	5	<0.001

[a] Chi-square test between Thais (this study) and other populations

4.2 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถกำหนดรูปแบบในการปรับขนาดยาจากแพทย์ได้ ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาซินาแคลเซทในขนาดเริ่มต้นจึงแล้วแพทย์อาจพิจารณาปรับขนาดยาซินาแคลเซทเพิ่มขึ้นหรือลดลงในผู้ป่วยบางรายตามความเหมาะสมในระหว่าง 12 สัปดาห์หรืออาจมีการปรับขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี ยาแคลเซียมคาร์บอเนต โดยพิจารณาจากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ร่วมกับระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด3280 อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยาในกลุ่มเหล่านี้อาจมีผลกระทบต่อการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ดังนั้นนอกจากการวิเคราะห์ความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ด้วยสถิติ chi-square แล้ว ผู้วิจัยได้นำตัวแปรกวนที่อาจมีผลต่อการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ได้แก่ ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ระดับแคลเซียม และระดับฟอสเฟตก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทมาร่วมพิจารณาด้วยสถิติ logistic regression และสถิติถดถอยเชิงพหุ multiple linear regression

4.2.1 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier

ข้อมูลขนาดยาซินาแคลเซทเริ่มต้นและขนาดยาซินาแคลเซทสะสมจนถึงสัปดาห์ที่ 12 (cumulative dose) รวมถึงระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier รายละเอียดแสดงในตารางที่ 10 ผู้ป่วยในกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทไม่แตกต่างกัน 1369.5 (1135.25, 1695.75) เทียบกับ 1233.5 (974.77, 1622.8), ตามลำดับ (p=0.276) รวมถึงขนาดยาซินาแคลเซทเริ่มต้นและขนาดยาซินาแคลเซทสะสมจนถึงสัปดาห์ที่ 12 ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (p=0.598 และ 0.962 ตามลำดับ) หลังจากได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม AA genotype มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ 12 สัปดาห์ที่หลังได้ยาซินาแคลเซทสูงกว่ากลุ่ม G carrier อย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001) ดังแสดงในรูปที่ 7 สอดคล้องกับร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท (%ΔPTH) ในกลุ่ม AA genotype เท่ากับ 24.14 (5.38, 55.34) และกลุ่ม G carrier เท่ากับร้อยละ 56.15 (25.34, 68.12) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002) ดังแสดงในรูปที่ 8 ทั้งนี้ในการเก็บข้อมูลพบผู้ป่วยจำนวน 62 ราย ที่มีข้อมูลระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ระหว่างเริ่มต้นจนถึงสัปดาห์ที่ 12 (PTH in between) แสดงในภาคผนวก ก.

ตารางที่ 10 ขนาดยาซินาแคลเซทและระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยา 12 สัปดาห์ จำแนกตามภาวะพหุสัณฐานเป็นกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier[a]

	AA genotype (n=32)	G carrier (n=106)	p-value[b]
ขนาดยาซินาแคลเซท (mg/day)			
เริ่มต้น	25 ±7.77	26.06 ±9.62	0.598[c]
สัปดาห์ที่ 12	30.08 ±14.14	31.25 ±13.82	0.579[c]
ขนาดยาสะสม[e]	2275 (2025, 2750)	2300 (2000, 2775)	0.926[d]
ระดับ PTH (pg/ml)			
เริ่มต้น	1369.5 (1135.25, 1695.75)	1233.5 (974.77, 1622.8)	0.139 [d]
สัปดาห์ที่ 12	979.3 (628.8, 1319.35)	577.7 (419.4, 919.25)	<0.001[d]
ΔPTH[f] สัปดาห์ที่ 12	377.45 (80, 745.45)	574.75 (327.47, 1020.27)	0.016 [d]
%ΔPTH[g] สัปดาห์ที่ 12	24.14 (5.38, 55.34)	56.15 (25.34, 68.12)	0.002 [d]
PTH ถึงเป้าหมาย, n (%) (130-585 pg/ml)[h]	7 (21.9)	58 (54.7)	0.001[b]
%ΔPTH > 30, n (%)	13 (40.63)	67 (63.21)	0.023[b]

[a] ข้อมูลต่อเนื่องแสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b] Chi-square test, [c] Independent t-test, [d] Mann-Whitney U test

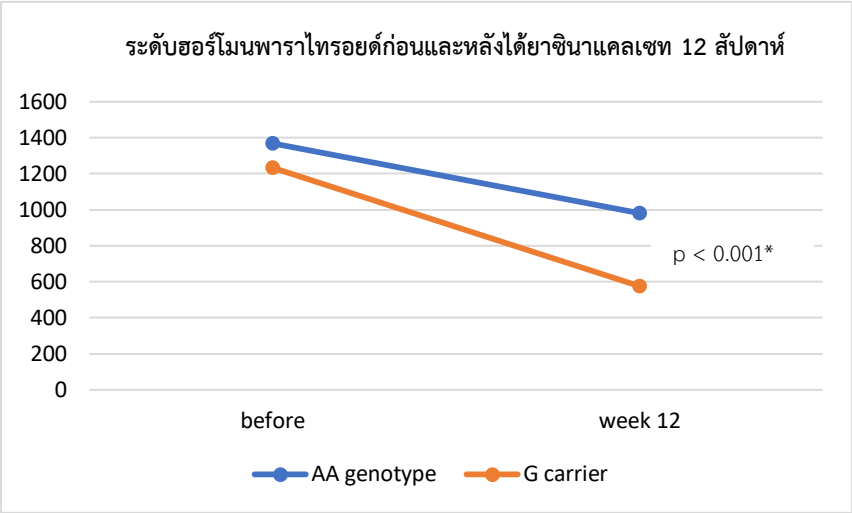
[e] ขนาดยาซินาแคลเซทตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงวันที่มีการวัดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในสัปดาห์ที่ 12

[f] ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (pg/ml)

[g] ร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท

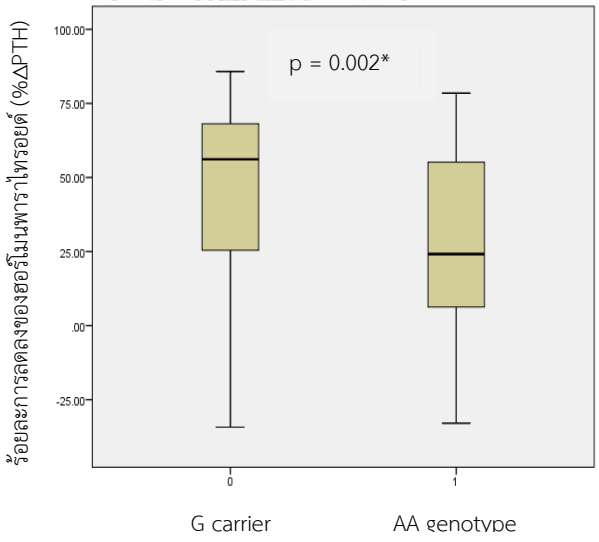
[h] ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เป้าหมาย (2-9 เท่าของขอบบนค่าปกติหรือ 130-585 pg/ml)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



*ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ 12 สัปดาห์หลังได้รับยาซินาแคลเซทในกลุ่ม AA genotype และ G carrier แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001)

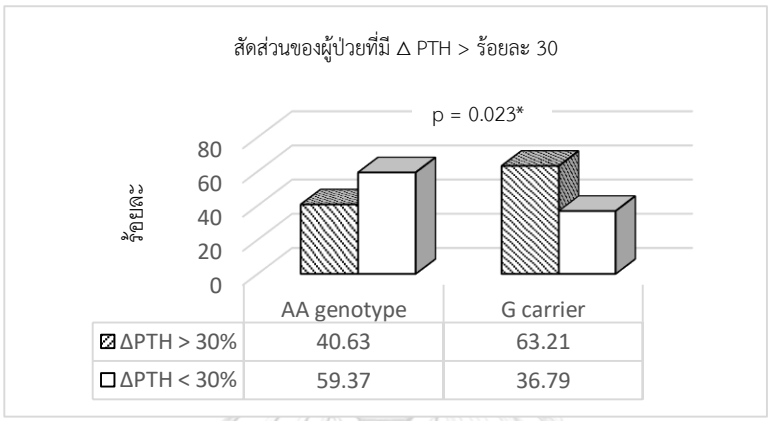
รูปที่ 7 ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนและหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ในกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier



*%ΔPTH ในกลุ่ม AA genotype และ G carrier แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.002)

รูปที่ 8 ร้อยละการลดลงของฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ในกลุ่ม G carrier และกลุ่ม AA genotype

ขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในกลุ่ม AA genotype เท่ากับร้อยละ 40.63 และกลุ่ม G carrier เท่ากับร้อยละ 63.21 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.023) รูปที่ 9 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ถึงระดับเป้าหมาย (130-585 pg/ml) (7) ในกลุ่ม AA genotype เท่ากับร้อยละ 21.9 และกลุ่ม G carrier เท่ากับร้อยละ 54.7 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.001)



*สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี %ΔPTH > 30 ในกลุ่ม AA genotype และ G carrier แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.023)

รูปที่ 9 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอรโมนพาราไทรอยด์ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ในกลุ่ม G carrier และกลุ่ม AA genotype

จากผลการศึกษาพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลง (ΔPTH) มากกว่าร้อยละ 30 หลังรับยาซียาแคลเซทที่พบในการศึกษาครั้งนี้เท่ากับร้อยละ 58.0 (ร้อยละ 40.6 ในกลุ่ม AA และร้อยละ 63.2 ในกลุ่ม G carrier) สอดคล้องกับการศึกษาของ Kim J-K และคณะในปี พ.ศ. 2556 (49) รายงานค่าสัดส่วนของผู้ป่วยชาวเกาหลีใต้ที่มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ΔPTH มากกว่าร้อยละ 30 เท่ากับร้อยละ 56 แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Sterrett JR. และคณะในปี พ.ศ. 2550 (76) ที่รายงานค่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ΔPTH มากกว่าร้อยละ 30 เท่ากับร้อยละ 81

ส่วนผลค่ามัธยฐานของร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลง (ΔPTH) หลังได้รับยาซินาแคลเซท ในการศึกษาครั้งนี้เท่ากับร้อยละ 47.1 สอดคล้องกับการศึกษาของ Jeong S. และคณะในปีพ.ศ. 2559 (15) รายงานค่า ΔPTH เท่ากับร้อยละ 42.3 และการศึกษาของ Sterrett JR. และคณะในปี พ.ศ. 2550 (76) รายงานค่า ΔPTH เท่ากับร้อยละ 47.80 มีความแตกต่างจากการศึกษาของ Wetmore JB. และคณะในปี พ.ศ. 2558 (77) ที่รายงานค่า ΔPTH เท่ากับร้อยละ 12.10 โดยสาเหตุที่ผลการศึกษาไม่สอดคล้องกันกับการศึกษาครั้งนี้อาจมีสาเหตุมาจากปัจจัยต่าง ๆ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เช่น เชื้อชาติ, ระยะเวลาการศึกษา, วิธีวิเคราะห์ระดับ PTH, การได้รับยาหรืออาหารเสริมอื่น ๆ และแนวทางในการดูแลผู้ป่วยของแต่ละสถาบัน

4.2.2 อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทด้วยวิธี logistic regression และ multiple linear regression

4.2.2.1 อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทด้วยวิธี logistic regression

จากผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 พบความแตกต่างในผู้ป่วยกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier (p=0.023) แต่ยังไม่ได้มีการนำปัจจัยกวนอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มาร่วมพิจารณาด้วย ได้แก่ ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี, ขนาดยากลุ่มเออโกแคลซิเฟอรอล, ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท, ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท และระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้นำตัวแปรเหล่านี้มาร่วมวิเคราะห์ด้วยสถิติ logistic regression ซึ่งมีการกำหนดตัวแปรดังต่อไปนี้

ตัวแปรตาม: การมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (%ΔPTH > 30)

ตัวแปรอิสระ: การแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ AA genotype และ G carrier

ตัวแปรกวน:

1. bPTH คือ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท ในหน่วย pg/ml
2. VDD คือ ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีก่อนได้รับยาซินาแคลเซท ในหน่วย mcg/week
3. D_2dose คือ ขนาดยากลุ่มเออโกแคลซิเฟอรอล ในหน่วย IU/month
4. bCal คือ ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท ในหน่วย mg/dl
5. bPhos คือ ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท ในหน่วย mg/dl

การทดสอบข้อตกลงในการวิเคราะห์สถิติถดถอยพหุแบบโลจิสติค

1. ตัวแปรตามเป็นตัวแปรประเภททวิ (Dichotomous หรือ Binary) กำหนดค่าของตัวแปรเป็นสองค่า คือ 1 หมายถึง %ΔPTH > 30 และ 0 หมายถึง %ΔPTH < 30

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2. ตัวแปรอิสระต้องไม่มีความสัมพันธ์กันเองสูง หรือไม่มีการเกิด multicollinearity โดยพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) ไม่เกิด 0.8 พบว่าไม่มีตัวแปรอิสระตัวใดที่มี r > 0.8 หมายถึงตัวแปรอิสระทุกตัวไม่เกิด multicollinearity ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระเป็นรายคู่

	bPTH	VDD	D_2Dose	bCal	bPhos
bPTH	1				
VDD	0.083	1			
D_2Dose	-0.062	-0.05	1		
bCal	0.158	-0.227	-0.020	1	
bPhos	-0.136	0.012	-0.116	-0.285	1

*พบนัยสำคัญทางสถิติที่ α = 0.05, ** พบนัยสำคัญทางสถิติที่ α = 0.01 จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง ทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติสหสัมพันธ์ของเปียร์สัน

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 (G carrier และ AA genotype) กับการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (%ΔPTH > 30) พบว่าผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 จีโนไทป์ AA มีโอกาสที่จะมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (%ΔPTH > 30) น้อยกว่ากลุ่ม G carrier ร้อยละ 60.2 อย่างมีนัยสำคัญ (crude OR=0.398; p=0.047) แสดงในตารางที่ 12

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 12 ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 กับการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท [a]

variable	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp (B)	
					lower	upper
*CASR**AA	-0.921	0.412	0.026	0.398	0.177	0.894
constant	0.541	0.201	0.007	1.718		

[a] logistic regression

จากผลการวิเคราะห์ในตารางที่ 12 พบความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 กับการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ แต่ยังไม่ได้มีการนำปัจจัยอื่น ๆ มาร่วมวิเคราะห์ด้วย ดังนั้นเมื่อนำตัวแปรอิสระ

ทั้งหมดมาร่วมวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 กับการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (%ΔPTH > 30) ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองในการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ [a]

variable	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp (B)	
					lower	upper
VDD	0.737	0.218	0.001	2.091	1.365	3.203
D_2dose	<0.001	<0.001	0.094	1	1	1
bPTH	<0.001	0.001	0.502	1	0.999	1.002
bCal	-0.569	0.271	0.556	0.035	0.333	0.962
bPhos	-0.493	0.162	0.002	0.611	0.444	0.839
AA genotype	-0.973	0.491	0.047	0.378	0.144	0.989
constant	7.057	3.071	0.022	1160.79		

[a] logistic regression

ผู้ป่วยกลุ่ม AA genotype มีโอกาสที่จะมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (%ΔPTH > 30) น้อยกว่ากลุ่ม G carrier ร้อยละ 62.2 อย่างมีนัยสำคัญ (adjusted OR=0.378; p=0.047) เมื่อควบคุมปัจจัยกวนอื่น ๆ ได้แก่ ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีก่อนได้รับยาซินาแคลเซท, ขนาดยากลุ่มเออโกแคลซิเฟอรอลก่อนได้รับยาซินาแคลเซท, ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท, ระดับแคลเซียมและระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซทให้คงที่

4.2.2.2 อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทด้วยวิธี multiple linear regression

การวิจัยครั้งนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 กับการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท โดยประเมินการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทจากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (PTH_{12}) โดยประเมินผลกระทบของปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ร่วมด้วยโดยใช้สถิติการวิเคราะห์สมการถดถอยเชิงพหุ (multiple regression analysis) โดยจำแนกปัจจัยที่ต้องการศึกษาเป็นตัวแปรกลุ่มและตัวแปรต่อเนื่องดังนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตัวแปรกลุ่ม 1 ตัวแปร ได้แก่

1. การแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636 โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ AA genotype และ G carrier ซึ่งแปลงข้อมูลเป็นตัวแปรหุ่น 1 ตัวแปร (*CASR**AA)

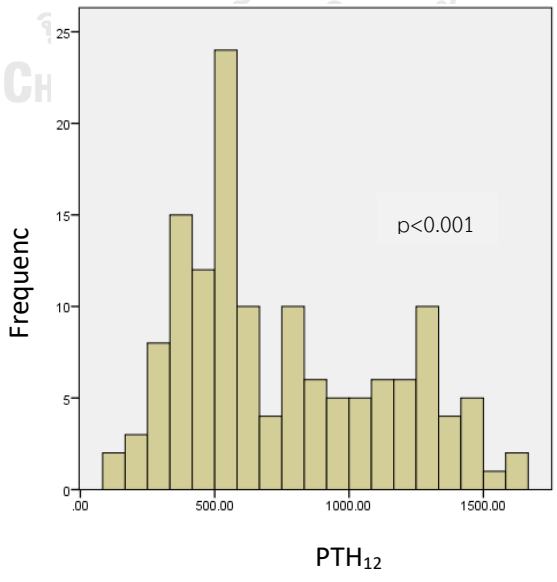
ตัวแปรต่อเนื่อง 6 ตัวแปร ได้แก่

1. ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (PTH_{12})
2. ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (bPTH)
3. ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (VDD)
4. ขนาดยาเออร์โกแคลซิเฟอรอล (ergocalciferol) ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (D_2dose)
5. ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (bCal)
6. ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (bPhos)

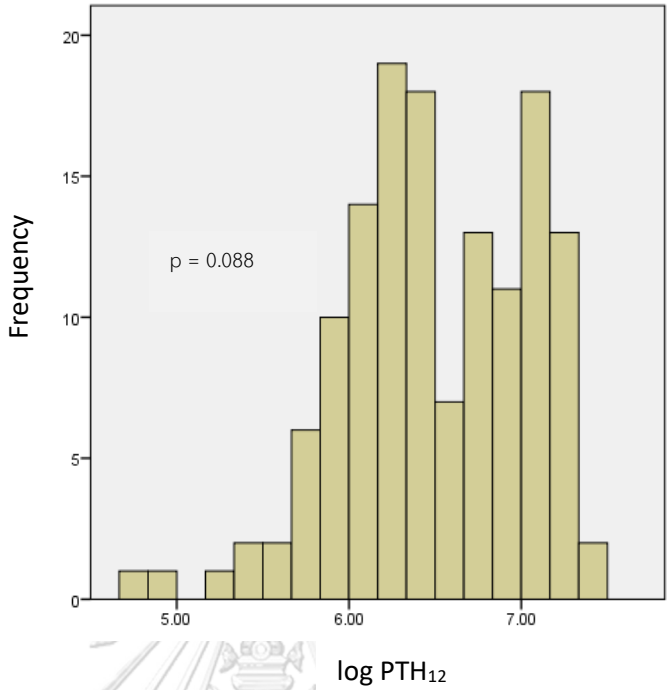
การตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์สมการถดถอยเชิงพหุ

1. การตรวจสอบการแจกแจงปกติของตัวแปรตามในการศึกษาวิจัย

เมื่อตรวจสอบการแจกแจงปกติของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (PTH_{12}) ด้วยสถิติ Komogorov-Smirnov test พบว่า PTH_{12} มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ ($p<0.001$) ดังแสดงในรูปที่ 10 จึงทำการแปลงข้อมูลโดยการแปลงค่าตัวแปรให้อยู่ในรูปลอการิทึม ($\log PTH_{12}$) และหลังจากตรวจสอบการแจกแจงปกติของตัวแปรที่ได้รับการแปลงค่าแล้วด้วย Komogorov-Smirnov test พบว่า $\log PTH_{12}$ มีการแจกแจงแบบปกติ ($p=0.088$) โดยแสดงฮิสโทแกรมของ $\log PTH_{12}$ ดังแสดงในรูปที่ 11



รูปที่ 10 ฮีสโตรแกรมแสดงการกระจายแบบไม่ปกติตัวของ PTH_{12}



รูปที่ 11 ฮีสโตรแกรมแสดงการกระจายแบบปกติตัวของ log PTH_{12}

2. ตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างตัวแปรตามและตัวแปรต้นในการวิจัย

เมื่อทำการตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่าง log PTH_{12} กับตัวแปรต้นอื่น ๆ ทุกตัว โดยการใช้สถิติสหสัมพันธ์ของเปียร์สัน (Pearson's correlation) พบว่ามีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับ log PTH_{12} อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสิ้น 6 ปัจจัย โดยตัวแปรต้นที่มีความสัมพันธ์กับ log PTH_{12} เรียงตามลำดับของความสัมพันธ์จากมากไปน้อยได้แก่ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (bPTH), ภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ชนิด AA genotype (*CASR* *AA), ขนาดยาอนุพันธ์วิตามินดีชนิดรับประทานก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (VDD), ขนาดยา ergocalciferol ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (D_2Dose), ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (bCal) และระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (bPhos) ตามลำดับ ดังแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง log PTH_{12} และตัวแปรต้นต่าง ๆ ในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของปัจจัยที่ศึกษากับค่า log PTH_{12}

ปัจจัยที่นำมาศึกษา	จำนวนคน (คน)	log PTH_{12}	
		ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	p-value
ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท	138	0.345**	<0.001
การแสดงออกของยีน *CASR* rs1042636	138	0.298**	<0.001
ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีก่อนได้รับยาซินาแคลเซท	138	-0.259**	0.002
ขนาดยา ergocalciferol ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท	138	-0.210*	0.013
ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท	138	0.193*	0.024
ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท	138	0.192*	0.024

*พบนัยสำคัญทางสถิติที่ α = 0.05, ** พบนัยสำคัญทางสถิติที่ α = 0.01 จากการทดสอบสมมติฐานสองทางทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติสหสัมพันธ์ของเปียร์สัน

3. ตรวจสอบการเกิด multicollinearity ด้วยสถิติสหสัมพันธ์ของเปียร์สัน ประเมินจากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษาที่เป็นตัวแปรเชิงปริมาณแบบรายคู่ พบว่าไม่มีตัวแปรที่ศึกษาคู่ใดที่มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์สูงกว่า 0.8 (69) แสดงว่าไม่เกิด multicollinearity ระหว่างปัจจัยที่ศึกษาดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 15

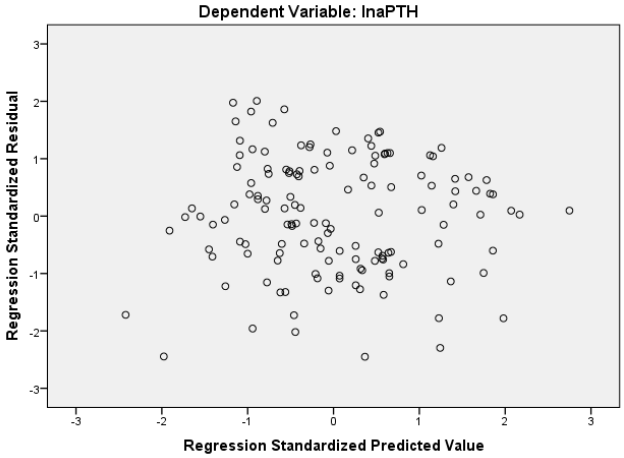
ตารางที่ 15 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษาเป็นรายคู่

	log PTH_{12}	bPTH	VDD	D_2Dose	bCal	bPhos
log PTH_{12}	1					
bPTH	0.345**	1				
VDD	-0.259**	0.083	1			
D_2Dose	-0.210*	-0.062	-0.05	1		
bCal	0.193*	0.158	-0.227	-0.020	1	
bPhos	0.192*	-0.136	0.012	-0.116	-0.285	1

*พบนัยสำคัญทางสถิติที่ α = 0.05, ** พบนัยสำคัญทางสถิติที่ α = 0.01 จากการทดสอบสมมติฐานสองทางทดสอบสมมติฐานโดยใช้สถิติสหสัมพันธ์ของเปียร์สัน

4. ตรวจสอบความแปรปรวนของตัวแปรตามว่าคงที่สำหรับทุกค่าของตัวแปรอิสระ พิจารณาจากกราฟ scatter plot ระหว่างปัจจัยที่ศึกษากับ log PTH_{12} (ภาคผนวก จ.) ไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่มีรูปแบบความสัมพันธ์ที่ชัดเจน

5. การตรวจสอบปัญหาความแปรปรวนของค่าความคลาดเคลื่อนที่ไม่คงที่สำหรับทุกค่าทำนาย โดยพิจารณาจากแผนภาพการกระจายของค่าความคลาดคลื่อน (*ZRESID) กับค่าทำนาย (*ZPRED) พบว่าการกระจายของค่าความคลาดเคลื่อนไม่มีรูปแบบที่ชัดเจนและมีความสม่ำเสมอตลอดค่าทำนายแสดงถึงความแปรปรวนของค่าความคลาดเคลื่อนที่คงที่ไม่เกิดปัญหา heteroscedastic ดังแสดงในรูปที่ 13



รูปที่ 12 แผนภาพการกระจายของค่าความคลาดเคลื่อนของแบบจำลองปัจจัยที่สัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เมื่อนำข้อมูลตัวแปรต้นทั้ง 6 ปัจจัย ได้แก่ bPTH, VDD, *CASR**AA, bPhos, bCal และ D_2Dose มาทำการวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับลอการิทึมของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังจากได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (log PTH_{12}) โดยใช้สถิติการวิเคราะห์สมการถดถอยเชิงพหุด้วยวิธีสเต็ปไวส์ พบว่า ตัวแปรต้นที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ได้รับการคัดเลือกให้คงอยู่ในแบบจำลองมีทั้งหมด 5 ตัวแปร ได้แก่ bPTH, VDD, *CASR**AA, bPhos, และ D_2Dose ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 16 และ 17

ตารางที่ 16 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองในการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อลอการิทึมของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์

Model	R	R^2	Adjusted R^2	SE	Change Statistics				
					R^2 Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	0.345[a]	0.119	0.112	0.22	0.119	18.332	1	136	<0.001
2	0.449[b]	0.202	0.190	0.21	0.083	14.069	1	135	<0.001
3	0.519[c]	0.269	0.253	0.201	0.067	12.325	1	134	0.001
4	0.567[d]	0.322	0.301	0.195	0.053	10.3	1	133	0.002
5	0.596[e]	0.356	0.331	0.191	0.034	6.981	1	132	0.009

[a] ตัวแปรต้นได้แก่ (constant), bPTH

[b] ตัวแปรต้นได้แก่ (constant), bPTH, VDD

[c] ตัวแปรต้นได้แก่ (constant), bPTH, VDD, *CASR**AA

[d] ตัวแปรต้นได้แก่ (constant), bPTH, VDD, *CASR**AA, bPhos

[e] ตัวแปรต้นได้แก่ (constant), bPTH, VDD, *CASR**AA, bPhos, D_2Dose

ตารางที่ 17 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองในการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อลอการิทึมของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์

model	B	SE	β	t	Sig.	Tolerance	VIF
(constant)	2.4	0.93	-	25.864	<0.001	-	-
bPTH	0.001	<0.001	0.356	4.977	<0.001	0.952	1.050
VDD	-0.05	0.011	-0.303	-4.315	<0.001	0.991	1.009
*CASR**AA	0.139	0.039	0.253	3.581	<0.001	0.978	1.022
bPhos	0.033	0.011	0.208	2.913	0.004	0.959	1.042
D_2dose	<0.001	0.001	0.187	-2.642	0.009	0.976	1.024

R^2 = 0.356, Adjusted R^2 = 0.331, SE of the estimate = 0.191

เมื่อพิจารณาผลการวิเคราะห์ด้วยสถิติสมการถดถอยเชิงพหุพบว่า แบบจำลองที่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรอิสระหรือ log PTH_{12} ได้ดีที่สุดคือ แบบจำลองที่ 5 ประกอบด้วยตัวแปรต้นที่มีอิทธิพลต่อ log PTH_{12} อย่างมีนัยสำคัญทางสถิตจำนวน 5 ตัวแปร ได้แก่ bPTH, vdDose, *CASR**AA, bPhos และ D_2Dose โดยแบบจำลองที่ได้มีค่า R^2 เท่ากับ 0.356

ค่า adjusted R^2 และ SE of the estimate เท่ากับ 0.331 และ 0.191 ตามลำดับ และค่า Tolerance และ VIF มีค่าเข้าใกล้ 1 แสดงถึงตัวแปรอิสระทุกตัวแปรไม่เกิด multicollinearity ดังนั้นตัวแปรต้น bPTH, VDD, *CASR**AA, bPhos และ D_2Dose สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ log PTH_{12} ได้ร้อยละ 33 และจากผลการวิเคราะห์ในตารางที่ 17 สามารถเขียนสมการแบบจำลองได้ดังนี้

สมการทำนายในรูปคะแนนดิบ (B)

$$\log PTH_{12} = 0.001(bPTH) - 0.05(VDD) + 0.139(CASR*AA) + 0.033(bPhos) + <0.001(D_2Dose) + 2.4$$

จากสมการในรูปคะแนนดิบข้างต้น สามารถแปลผลอิทธิพลของพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ได้ว่า ในผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ของยีน *CASR* rs1042636 ชนิด AA ทำให้ log PTH_{12} เพิ่มขึ้น 0.319 pg/ml เมื่อควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท, ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท, ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท และขนาดยาเออร์โกแคลซิเฟอรอลก่อนได้รับยาซินาแคลเซทคงที่

สมการทำนายในรูปคะแนนมาตรฐาน (β)

$$Z_{\log PTH12} = 0.356(Z_{bPTH}) - 0.303(Z_{VDD}) + 0.253(Z_{CASR*AA}) + 0.208(Z_{bPhos}) + 0.187(Z_{D2Dose})$$

จากสมการในรูปคะแนนมาตรฐานข้างต้น สามารถแปลผลอิทธิพลของพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ได้ว่า ในผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ของยีน *CASR* rs1042636 ชนิด AA ทำให้ log PTH_{12} เพิ่มขึ้น 0.253 หน่วยมาตรฐาน เมื่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท, ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท, ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท และขนาดยา ergocalciferol ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทคงที่ เมื่อทำการเรียงลำดับอิทธิพลของตัวแปรอิสระที่มีต่อ log PTH_{12} โดยพิจารณาจากสมการมาตรฐาน พบว่าปัจจัยที่มีอิทธิพลมากที่สุดเรียงตามลำดับ คือ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (β=0.356), ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีชนิดรับประทานก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (β=0.303), พหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ชนิดจีโนไทป์ AA (β=0.253), ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (β=0.208) และขนาดยาเออร์โกแคลซิเฟอรอลก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (β=0.187)

เมื่อกำหนดให้

log PTH_{12} คือ ลอการิทึมของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์

bPTH คือ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท

VDD คือ ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีชนิดรับประทานก่อนได้รับยาซินาแคลเซท

*CASR**AA คือ พหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ชนิดจีโนไทป์ AA

bPhos คือ ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท

D_2Dose คือ ขนาดยาเออร์โกแคลซิเฟอรอลก่อนได้รับยาซินาแคลเซท

การแปรผลสมการถดถอยที่ตัวแปรตามเป็นค่าลอการิทึมคือ เมื่อตัวแปรต้นเพิ่มขึ้น 1 หน่วย จะทำให้ค่า log ของตัวแปรตามเพิ่มขึ้นหรือลดลง 1 หน่วย เช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้ตัวแปรตามในการวิเคราะห์สถิติถดถอยเชิงพหุคือ log PTH_{12} ซึ่งอยู่ในรูปฟังก์ชันลอการิทึม (logarithm) ที่เป็นฟังก์ชันผกผันของฟังก์ชันเลขยกกำลัง (exponential) การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของค่า log PTH_{12} จึงเป็นการเพิ่มขึ้นในรูปแบบที่ไม่ใช่เส้นตรง ค่าลอการิทึมของจำนวนหนึ่งโดยกำหนดฐานไว้ให้จะมีค่าเทียบเท่ากับการเอาฐานมายกกำลังค่าลอการิทึมซึ่งจะให้คำตอบเป็นจำนวนนั้น (78) เมื่อตัวแปรตามในการวิเคราะห์คือ log PTH_{12} อยู่ในรูปฟังก์ชันลอการิทึมฐาน 10 ดังนั้นเมื่อ y = log PTH_{12} ดังนั้น $PTH_{12} = 10^y$ เช่น log PTH_{12} = 2 ดังนั้น $PTH_{12} = 10^2 = 100$

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (PTH_{12}) ด้วยสถิติ multiple linear regression และความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 กับการมี ΔPTH มากกว่าร้อยละ 30 ด้วยสถิติ logistic regression โดยนำปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มาร่วมวิเคราะห์ด้วย ได้แก่ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ขนาดยาแคลซิไตรออลก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ขนาดยาเออร์โกแคลซิเฟอรอลก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท และระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท แต่เนื่องจาก PTH_{12} มีการแจกแจงข้อมูลแบบไม่ปกติซึ่งทำให้ไม่ผ่านข้อตกลงเบื้องต้นของสถิติ multiple linear regression (67) จึงทำการแปลงข้อมูลเป็น log PTH_{12} ซึ่งมีการแจกแจงข้อมูลแบบปกติ และนำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับปัจจัยข้างต้น ผลการวิเคราะห์ด้วยสถิติ logistic regression และ multiple linear regression พบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 มีความสัมพันธ์กับ PTH_{12} และการมี ΔPTH มากกว่าร้อยละ 30 สอดคล้องกับการศึกษาของ Jeong และคณะในปี พ.ศ. 2559 (15) พบว่าพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 สัมพันธ์กับการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงกลังได้รับยาซินาแคลเซท (OR=0.066, p=0.027)

นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Rothe HM. และคณะในปี พ.ศ. 2548 (50) พบว่าพหุสัณฐานของยีน *CASR* สัมพันธ์กับระดับ PTH ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท โดยผู้ป่วยในกลุ่มจี โนไทป์ AA มีระดับ PTH ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซทต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่มจีโนไทป์ GG และจีโนไทป์ AG

นอกจากปัจจัยการเกิดพหุสัณฐานของยีน *CASR* แล้ว ในการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่ายังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อ PTH_{12} ได้แก่

- ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (bPTH)

เป็นปัจจัยที่พบว่ามีอิทธิพลต่อ PTH_{12} มากที่สุดจากวิเคราะห์ด้วยสถิติ multiple linear regression (β=0.356) ทิศทางความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาของ Susantitaphong P. และคณะในปี พ.ศ. 2562 (79) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ก่อนเริ่มยา 800–1600, 1600–2400 และมากกว่า 2400 pg/ml มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ลดลงถึงระดับเป้าหมาย (130-585 pg/ml) เท่ากับร้อยละ 42, 27 และ 0 ตามลำดับ แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ logistic regression กลับไม่พบความสัมพันธ์ (OR=1, p=0.502) อาจมีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาไปเพียง 1 หน่วย ไม่มีผลมากพอที่จะทำให้โอกาสในการมี ΔPTH มากกว่าร้อยละ 30 เปลี่ยนแปลง

- ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีก่อนได้รับยาซินาแคลเซท (VDD)

เป็นปัจจัยที่พบว่ามีอิทธิพลกับทั้ง PTH_{12} (β=0.303) และการมี ΔPTH มากกว่าร้อยละ 30 (adjusted OR=2.091, p=0.001) ทิศทางความสัมพันธ์สอดคล้องกับทฤษฎีที่วิตามินดีมีผลไปยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ซึ่งเป็นกลไกการยับยั้งแบบย้อนกลับ (negative feedback) ดังนั้นแนวทางการรักษาจึงได้แนะนำยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีเป็นยาที่ใช้รักษาภาวะ SHPT นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Fishbane S. และคณะในปี พ.ศ. 2551 (80) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับซินาแคลเซทร่วมกับยากลุ่มวิตามินดีจำสามารถควบคุมระดับ PTH ให้อยู่ระดับเป้าหมายได้ดีกว่าการได้รับวิตามินดีอย่างเดียว

- ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (bPhos)

เป็นปัจจัยที่พบว่ามีอิทธิพลกับทั้ง PTH_{12} (β=0.208) และการมี ΔPTH มากกว่าร้อยละ 30 (adjusted OR=0.443, p=0.002) ทิศทางความสัมพันธ์สอดคล้องสอดคล้องกับทฤษฎีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงมีผลยับยั้งการสังเคราะห์วิตามินดี เมื่อระดับของวิตามินดีลดลงทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำตามมาส่งผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ผ่านการรับรู้ของ calcium-sensing receptor ดังนั้นเมื่อระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทส่งผลให้การตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทลดลงได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- ขนาดยาเออร์โกแคลซิเฟอรอลก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (D_2Dose)

เป็นปัจจัยที่พบว่ามีอิทธิพลกับ PTH_{12} (β=0.187) ทิศทางความสัมพันธ์สอดคล้องกับทฤษฎีวิตามินดีมีผลไปยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ซึ่งเป็นกลไกการยับยั้งแบบย้อนกลับ (negative feedback) เช่นเดียวกับปัจจัยขนาดยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดีก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ logistic regression กลับไม่พบความสัมพันธ์ (OR=1, p=0.094) อาจมีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงขนาดยาเออร์โกแคลซิเฟอรอลไปเพียง 1 หน่วย ไม่มีผลมากพอที่จะทำให้โอกาสในการมี ΔPTH มากกว่าร้อยละ 30 เปลี่ยนแปลง

- ระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท (bCal)

ไม่พบความสัมพันธ์กับทั้ง PTH_{12} และการมี ΔPTH มากกว่าร้อยละ 30 ไม่สอดคล้องกับทฤษฎี ภาวะแคลเซียมต่ำสามารถกระตุ้นให้ต่อมพาราไทรอยด์หลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์โดยผ่านการรับรู้ของ calcium-sensing receptor อาจมีสาเหตุมาจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น ระดับแคลเซียมก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท, วิธีวิเคราะห์ระดับแคลเซียมในเลือด, ระยะเวลาการศึกษา, การได้รับยาวิตามินหรืออาหารเสริมอื่น ๆ และแนวทางในการดูแลผู้ป่วยของแต่ละสถาบัน

4.2.3 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จำแนกตามกลุ่มของจีโนไทป์

เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะของจีโนไทป์ออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ กลุ่มจีโนไทป์ AA, กลุ่มจีโนไทป์ AG และกลุ่มจีโนไทป์ GG พบว่าขนาดยาซินาแคลเซทเริ่มต้นและขนาดยาในสัปดาห์ที่ 12 ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม (p=0.817) ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกันเช่นกัน (p=0.289) ขณะที่ร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ (%ΔPTH) ระหว่าง 3 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002) โดยกลุ่มจีโนไทป์ GG มีค่ามัธยฐานของ %ΔPTH สูงกว่ากลุ่มจีโนไทป์ AA 2.6 เท่า และสูงกว่ากลุ่มจีโนไทป์ AG 1.3 เท่า ส่วนกลุ่มจีโนไทป์ AG มีค่ามัธยฐานของ %ΔPTH สูงกว่ากลุ่มจีโนไทป์ AA 2.1 เท่า สอดคล้องกับสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในกลุ่มจีโนไทป์ AA เท่ากับ 13 ราย (ร้อยละ 40.62), กลุ่มจีโนไทป์ AG เท่ากับ 38 ราย (ร้อยละ 57.58) และกลุ่มจีโนไทป์ GG เท่ากับ 29 ราย (ร้อยละ 72.5) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.024) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 18 และรูปที่ 13

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 18 ขนาดยาซินาแคลเซทและระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยา 12 สัปดาห์ จำแนกกลุ่มตามลักษณะจีโนไทป์ [a]

	AA (n=32)	AG (n=66)	GG (n=40)	p-value[b]
ขนาดยาซินาแคลเซท (mg/day)				
เริ่มต้น	25 ±7.77	26.14 ±10.68	25.94 ±7.69	0.817
สัปดาห์ที่ 12	30.98 ±13.86	32 ±15.21	30 ±11.25	0.423
ขนาดยาสะสม[d]	2275 (2025, 2750)	2262.5 (2000, 2756)	2337.5 (1975, 2775)	0.789
ระดับ iPTH (pg/ml)				
เริ่มต้น	1369.5 (820.8, 2011)	1230.5 (1013, 1622.8)	1233.5 (928.8, 1664.5)	0.289
สัปดาห์ที่ 12	979.3 (628.8, 1319.3)	583.1 (435.5, 1030.2)	563.9 (392.1, 732.9)	0.001
ΔPTH[e] สัปดาห์ที่ 12	377.45 (80, 745.45)	544.8 (327.47, 818.47)	684.65 (326.4, 1127.8)	0.028
%ΔPTH[f] สัปดาห์ที่12	24.14 (5.38, 55.34)	50 (22.72, 66.85)	63.23 (28, 69.51)	0.002
จำนวนผู้ป่วยที่มี %ΔPTH > 30, n (%)	13 (40.62)	38 (57.58)	29 (72.5)	0.024[c]

[a] ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b] Kruskal Wallis test

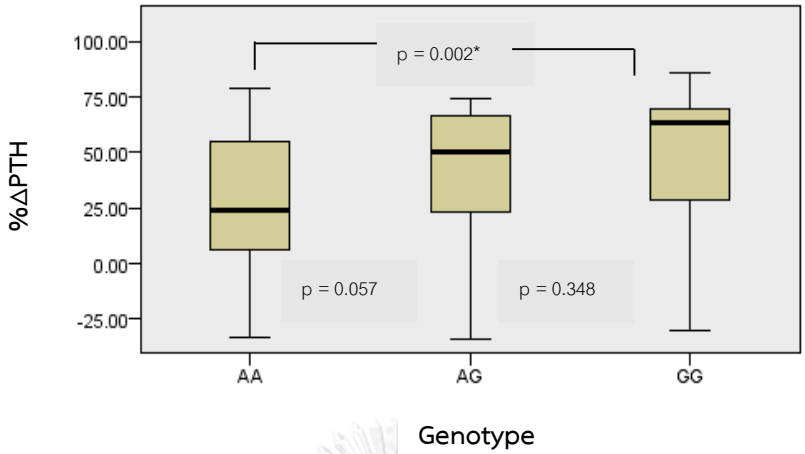
[c] Chi-square test

[d] ขนาดยาซินาแคลเซทตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงวันที่มีการวัดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในสัปดาห์ที่ 12

[e] intact parathyroid hormone difference from baseline (pg/ml)

[f] ร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



*%ΔPTH ของผู้ป่วยในกลุ่ม AA แตกต่างกับกลุ่ม GG อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.002)

รูปที่ 13 ร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ (%ΔPTH) จำแนกกลุ่มตามลักษณะจีโนไทป์

เมื่อพิจารณาความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มจีโนไทป์เป็นรายคู่ด้วยสถิติ chi-square พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในกลุ่มจีโนไทป์ AA แตกต่างจากกลุ่มจีโนไทป์ GG อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.006) ขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในกลุ่มจีโนไทป์ AA ไม่แตกต่างกับกลุ่มจีโนไทป์ AG และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในกลุ่มจีโนไทป์ AG ไม่แตกต่างกับกลุ่มจีโนไทป์ GG แดงในตารางที่ 19

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 19 ความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มจีโนไทป์

genotype 1 - genotype 2	Chi-square	p-value[a]
AA - AG	2.48	0.115
AA - GG	7.43	0.006
AG - GG	2.38	0.122

[a]Chi-square test

เมื่อทดสอบความแตกต่างของร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ (%ΔPTH) ระหว่างกลุ่มจีโนไทป์ทั้งสามกลุ่มด้วยสถิติ Kruskal Wallis test พบว่า %ΔPTH ในผู้ป่วยกลุ่ม จี โนไทป์ AA แตกต่างจากกลุ่มจีโนไทป์ GG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002) และมีแนวโน้มแตกต่างจากกลุ่มจีโนไทป์ AG เช่นกัน (p=0.057) ส่วน %ΔPTH ในผู้ป่วยกลุ่มจีโนไทป์ AG และ GG ไม่พบความแตกต่างกัน (p=0.348) แสดงข้อมูลในตารางที่ 20

ตารางที่ 20 ความแตกต่างของร้อยละของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ (%ΔPTH) ในแต่ละกลุ่มจีโนไทป์

genotype 1 - genotype 2	Test statistic	Standard error	p-value[a]
AA - AG	-20.187	8.612	0.057
AA - GG	-32.781	9.482	0.002
AG - GG	-12.595	8.011	0.348

[a]Kruskal Wallis test

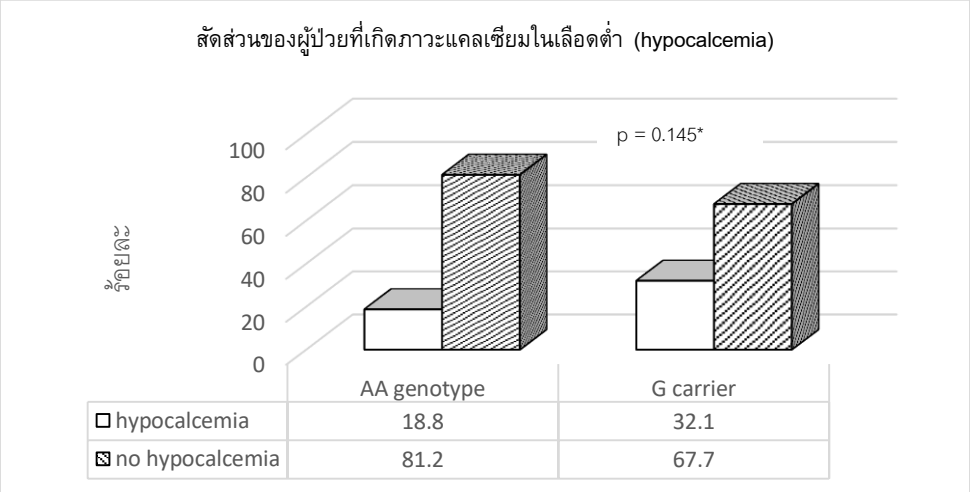
จากผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับข้อมูลการเกิดการเปลี่ยนแปลงลำดับอะมิโนที่ตำแหน่ง 990 ของยีน *CASR* จาก Arginine (Arg) เป็น Glycine (Gly) มีผลทำให้ความไวต่อระดับแคลเซียมในร่างกายของ calcium sensing receptor เพิ่มขึ้น (53, 54) ดังนั้นการมีจีโนไทป์ของยีน *CASR* rs1042636 เป็น AA (ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงจาก Arg เป็น Gly) มีความไวต่อต่อระดับแคลเซียมในร่างกายของ calcium sensing receptor น้อยกว่าจีโนไทป์อื่น ๆ ส่วนจีโนไทป์ GG มีความไวต่อต่อระดับแคลเซียมในร่างกายของ calcium sensing receptor มากที่สุด ดังนั้นกลุ่มที่มีการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทน้อยที่สุดคือ กลุ่มจีโนไทป์ AA กลุ่มจีโนไทป์ AG และกลุ่มจีโนไทป์ GG มีความไวต่อต่อระดับแคลเซียมในร่างกายมากที่สุดจึงเป็นกลุ่มที่มีการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ดีที่สุดตามลำดับ

4.3 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

4.4.1 ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier

ข้อมูลระดับแคลเซียมในเลือดที่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับยาซินาแคลเซทที่เวลา 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ในผู้ป่วย 138 ราย จำแนกตามภาวะพหุสัณฐานเป็นกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier มีระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่ม

ยาซินาแคลเซทไม่แตกต่างกัน (p=0.894) เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยกวนในการศึกษานี้พบว่า ขนาดยาแคลเซียมคาร์บอเนตชนิดรับประทาน และขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีชนิดรับประทานที่ผู้ป่วยได้รับไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (p=0.06 และ p=0.509 ตามลำดับ) รวมถึงปริมาณแคลเซียมไอออนในน้ำยาฟอกเลือด (dialysate calcium) ในกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (p=0.287) หลังจากผู้ป่วยได้รับยาซินาแคลเซทที่เวลา 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของระดับแคลเซียมในเลือดที่เปลี่ยนแปลง (%ΔCal) ที่สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 12 ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (p=0.835 และ p=0.448) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 21 ขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ หรือมีระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 8.4 mg/dl ในกลุ่ม AA genotype เท่ากับร้อยละ 18.8 และในกลุ่ม G carrier เท่ากับร้อยละ 32.1 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.145) รายละเอียดแสดงในรูปที่ 14 ทั้งนี้ในการเก็บข้อมูลพบผู้ป่วยจำนวน 88 ราย ที่มีข้อมูลระดับแคลเซียมในเลือดระหว่างเริ่มต้นจนถึงสัปดาห์ที่ 12 (Calcium in between) แสดงในภาคผนวก ข.



*สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ในกลุ่ม AA genotype และ G carrier ไม่แตกต่างกัน (p=0.145)

รูปที่ 14 สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับยาซินาคลเซท 12 สัปดาห์ในกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier

ตารางที่ 21 ระดับแคลซียมในเลือดหลังได้รับยาซินาแคลเซทที่เวลา 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ จำแนกตามภาวะพหุสัณฐานเป็นกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier [a]

	AA genotype n=32	G carrier n=106	p-value[b]
ขนาดยาแคลเซียมคาร์บอเนต (mg/day)	265.63 ±782.72	636.84 ± 1116	0.060[c]
ขนาดยาอนุพันธ์วิตามินดี (mcg/wk)	1.05 ±1.89	1.01 ±1.26	0.509[c]
Dialysate calcium mEq/l[e]	2.69 ±0.28	2.64 ±0.28	0.287[c]
ระดับแคลเซียมในเลือด (mg/dl)			
ก่อนเริ่มยา	9.72 (9.27, 10.46)	9.80 (9.23, 10.30)	0.894
สัปดาห์ที่ 4[f]	9.00 (8.68, 9.63)	9.00 (8.37, 9.80)	0.661
สัปดาห์ที่ 12	9.23 (8.66, 9.95)	9.10 (8.50, 9.60)	0.331
Δ corrected calcium[g] (mg/dl)			
สัปดาห์ที่ 4[f]	0.70 (0.32, 1.23)	0.72 (0.18, 1.24)	0.810
สัปดาห์ที่ 12	0.65 (0.30, 1.02)	0.66 (0.10, 1.17)	0.681
%Δ corrected calcium (%)			
สัปดาห์ที่ 4[f]	7.22 (3.47, 12.29)	7.39 (1.78, 13.09)	0.776
สัปดาห์ที่ 12	6.67 (3.00, 9.32)	6.90 (1.21, 11.96)	0.565
จำนวนผู้ป่วยที่เกิด hypocalcemia, n (%)	6 (18.8)	34 (32.1)	0.145[d]

[a] ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b] Mann-Whitney U [c] Independent t-test [d] chi square teat [e] ข้อมูลในผู้ป่วย 128 ราย (AA 31 ราย G carrier 97 ราย)

[f] ข้อมูลในผู้ป่วย 105 ประกอบด้วย AA genotype ราย 22 ราย และ G carrier 66 ราย

[g] corrected calcium difference from baseline

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.4.2 ข้อมูลระดับแคลเซียมในเลือดที่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับยาซินาแคลเซทที่เวลา 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ จำแนกตามลักษณะจีโนไทป์เป็นกลุ่ม AA, AG และกลุ่ม GG

เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะของจีโนไทป์ออกเป็น 3 กลุ่มย่อย พบว่าผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มจีโนไทป์มีระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทไม่แตกต่างกัน (p=0.867) ขนาดยาแคลเซียมคาร์บอเนตชนิดรับประทาน และขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีชนิดรับประทานที่ผู้ป่วยได้รับไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม (p=0.060 และ p=0.509 ตามลำดับ) รวมถึงปริมาณแคลเซียมไอออนในน้ำยาฟอกเลือด (dialysate calcium) ในกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม (p=0.287)

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาซินาแคลเซทที่เวลา 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของระดับแคลเซียมในเลือดที่เปลี่ยนแปลง (%ΔCalcium) ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มจีโนไทป์ (p=0.109 และ p=0.583) ขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหรือมีระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 8.4 mg/dl ในกลุ่มจีโนไทป์ AA เท่ากับร้อยละ 18.8 กลุ่มจีโนไทป์ AG เท่ากับร้อยละ 37.9 และในกลุ่มจีโนไทป์ GG เท่ากับร้อยละ 22.5 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.083) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 22

ตารางที่ 22 ระดับแคลเซียมในเลือดหลังได้รับยาซินาแคลเซทที่เวลา 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ จำแนกกลุ่มตามลักษณะจีโนไทป์[a]

	AA (n=32)	AG (n=66)	GG (n=40)	p-value[b]
ขนาดยาแคลเซียมคาร์บอเนต	265.63 ±782.7	583.3 ±1079.8	725.13±1182.1	0.162
ขนาดยาอนุพันธ์วิตามินดี	1.05±1.89	0.87 ±1.15	1.24 ±1.41	0.349
Dialysate calcium mEq/l[d]	2.69 ±0.28	2.66±0.27	2.63±0.30	0.492
ระดับแคลเซียมในเลือด (mg/dl)				
ก่อนเริ่มยา	9.72 (9.27, 10.46)	9.70 (9.20, 10.35)	9.85 (9.31, 10.28)	0.837
สัปดาห์ที่ 4[e]	9.00 (8.67, 9.63)	8.74 (8.25, 9.83)	9.10 (8.50, 9.78)	0.555
สัปดาห์ที่ 12	9.23 (8.66, 9.95)	9.09 (8.48, 9.53)	9.25 (8.67, 9.90)	0.399

	AA (n=32)	AG (n=66)	GG (n=40)	p-value[b]
Δ calcium[f] สัปดาห์ที่ 4d	0.70 (0.32, 1.23)	0.90 (0.2, 1.60)	0.51 (0.12, 1.19)	0.239
Δ calcium[f] สัปดาห์ที่ 12	0.65 (0.30, 1.02)	0.70 (0.19, 1.29)	0.54 (0.10, 1.11)	0.655
%Δ corrected calcium				
สัปดาห์ที่ 4[e]	7.22 (3.47, 12.29)	8.61 (2.00, 16.24)	5.26 (0.48, 11.78)	0.267
สัปดาห์ที่ 12	6.67 (3.00, 9.32)	7.50 (2.03, 12.34)	5.63 (1.15, 11.72)	0.583
จำนวนผู้ป่วยที่เกิด hypocalcemia, n(%)	6 (18.8)	25 (37.9)	9 (22.5)	0.083[c]

[a] ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย ±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b] Kruskal Wallis test [c]chi-square test

[d] ข้อมูลในผู้ป่วย 128 ราย (AA 31 ราย, AG 61 ราย GG 36 ราย) [e] ข้อมูลในผู้ป่วย 88 ราย (AA 22 ราย, AG 42 ราย GG 24 ราย)

[f] corrected calcium ในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 4 g/dL จะคำนวณจาก serum calcium + 0.8(4 - serum albumin)

สัดส่วนของผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ในการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ 28.9 สอดคล้องกับการศึกษาของ Mei C. และคณะในปี พ.ศ. 2559 (41) ที่พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับยาซินาแคลเซท 14 สัปดาห์ เท่ากับร้อยละ 28.0 แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Wetmore JB. และคณะในปี พ.ศ. 2558 (77) และการศึกษาของ Fukagawa M. และคณะในปี พ.ศ. 2551 (81) ที่พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับยาซินาแคลเซท 52 เท่ากับร้อยละ 7 และ 5.6 ตามลำดับ

ข้อมูลด้านร้อยละของระดับแคลเซียมที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ที่พบในการศึกษาครั้งนี้เท่ากับร้อยละ 6.7 (ร้อยละ 6.6 ในกลุ่ม AA genotype และร้อยละ 6.9 ในกลุ่ม G carrier) สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้า เช่น การศึกษาของ Block GA. และคณะในปี พ.ศ. 2547 (38) พบร้อยละของระดับแคลเซียมที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท 26 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 6.8 การศึกษาของ Messa P. และคณะในปี พ.ศ. 2551 (39) พบร้อยละของระดับแคลเซียมที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท 16 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 7.0 อาจมีสาเหตุมาจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น ระดับแคลเซียมก่อนเริ่มยา ซินาแคลเซท วิธีวิเคราะห์ระดับแคลเซียมในเลือด ระยะเวลาการศึกษา การได้รับยาหรืออาหารเสริมอื่น ๆ รวมถึงแนวทางในการดูแลผู้ป่วยของแต่ละสถาบัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอิทธิพลของพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยประเมิน จากสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ และนำปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทมาร่วมพิจารณาด้วย รวมทั้งศึกษาอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยาซินาแคลเซท โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดปฐมภูมิ และเริ่มได้รับยาซินาแคลเซทตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 ที่เข้ารับการตรวจรักษาที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย และลงนามเข้าร่วมงานวิจัยในหนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจจำนวน 138 ราย

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 138 ราย พบความชุกของจีโนไทป์ และแอลลีลของยีน *CASR* rs1042636 ไม่แตกต่างจากศึกษาในประชากรชาวเอเชียแต่มีความแตกต่างจากประชากรในเชื้อชาติอื่น ๆ จากผลการศึกษาพบความชุกของจีโนไทป์ AG ร้อยละ 47.8 จีโนไทป์ GG ร้อยละ 29 และ จีโนไทป์ AA ร้อยละ 23.2 คิดเป็นความชุกของแอลลีล A ร้อยละ 47.1 และความถี่ของแอลลีล G ร้อยละ 52.9 การกระจายของยีน *CASR* rs1042636 อยู่ในสมดุลตามกฎของ Hardy-Weinberg (χ^2= 0.216, p = 0.898) พบว่าความชุกของจีโนไทป์และความชุกของแอลลีลดังกล่าวไม่แตกต่างจากศึกษาก่อนหน้าใน ชาวเอเชีย เช่น การศึกษาในประชากรเกาหลีใต้จำนวน 68 ราย พบความถี่ของแอลลีล A ร้อยละ 46.3 และความถี่ของแอลลีล G ร้อยละ 53.7 การศึกษาในประชากรญี่ปุ่นจำนวน 105 ราย พบความถี่ของแอลลีล A ร้อยละ 40.5 และความถี่ของแอลลีล G ร้อยละ 59.5 และ การศึกษาในชาวจีนจำนวน 394 ราย พบความถี่ของแอลลีล A ร้อยละ 47.6 และความถี่ของแอลลีล G ร้อยละ 52.4 แสดงให้เห็นว่าในประชากรชาวเอเชียจะพบความถี่ของแอลลีล A และแอลลีล G ในอัตราส่วนที่ใกล้เคียงกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบกับความชุกของแอลลีลในการศึกษาครั้งนี้กับประชากรเชื้อชาติอื่น พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เช่น การศึกษาในชาวอิตาลี (คอเคเซียน) จำนวน 231 ราย พบความถี่ของแอลลีล A ร้อยละ 95 และความถี่ของแอลลีล G

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ร้อยละ 5 การศึกษาในประชากรแอฟริกันอเมริกันจำนวน 641 ราย พบความถี่ของแอลลีล A ร้อยละ 95 และความถี่ของแอลลีล G ร้อยละ 5

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยก่อนได้รับยาซินาแคลเซท เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยกลุ่ม G carrier และ AA genotype ซึ่งผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ถูกแบ่งตามข้อมูลลักษณะการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทจากการศึกษาก่อนหน้า โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่ม G carrier ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีลักษณะจีโนไทป์แบบ AG และ GG ซึ่งมีข้อมูลว่าตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้ดีกว่า และกลุ่ม AA genotype ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีลักษณะจีโนไทป์แบบ AA ซึ่งมีข้อมูลว่าตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทได้น้อยกว่า โดยมีผู้ป่วยในกลุ่ม G carrier จำนวน 106 ราย (ร้อยละ 76.8) และกลุ่ม AA genotype จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 23.2)

เมื่อพิจารณาผลด้านอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีร้อยละการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ในกลุ่ม AA genotype ต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม G carrier อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 40.6 และ 63.2 ตามลำดับ; p=0.023) เมื่อนำปัจจัยกวนอื่น ๆ ที่มีอิทธิพลต่อการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มาร่วมพิจารณาด้วย ได้แก่ ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี ขนาดยาแอลฟาแคลซิดอล ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ระดับแคลเซียม ระดับฟอสเฟตก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม AA genotype มีโอกาสที่จะมีร้อยละการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม G carrier ร้อยละ 62.2 (OR=0.378; p=0.047) เมื่อควบคุมปัจจัยกวนอื่น ๆ ให้คงที่ สอดคล้องกับร้อยละการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (%ΔPTH) ในกลุ่ม AA genotype ต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม G carrier อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 24.14 และ 56.15 ตามลำดับ; p=0.002) เมื่อพิจารณาผลด้านอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท และพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทร่วมด้วยโดยใช้สถิติการวิเคราะห์สมการถดถอยเชิงพหุ พบว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ของยีน *CASR* rs1042636 ชนิด AA ทำให้ log PTH_{12} เพิ่มขึ้น 0.253 หน่วยมาตรฐาน เมื่อเทียบกับจีโนไทป์ AG และ GG (β=0.253; p<0.001; r^2 = 0.331) เมื่อควบคุมปัจจัยกวน ได้แก่ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท, ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท, ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท และขนาดยา ergocalciferol ก่อนเริ่มยา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ซินาแคลเซทให้คงที่ ส่วนอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (ระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 8.4 mg/dl) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยาซินาแคลเซท พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier (ร้อยละ 18.8 และ 32.1 ตามลำดับ; p = 0.145) ร้อยละการลดลงของระดับแคลเซียมในเลือด (%ΔCal) ที่สัปดาห์ที่ 4 ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier (ร้อยละ 7.22 และ 7.39 ตามลำดับ; p=0.907) เช่นเดียวกับ %ΔCal ที่สัปดาห์ที่ 12 ไม่แตกต่างในผู้ป่วยกลุ่ม AA genotype และกลุ่ม G carrier เช่นกัน (ร้อยละ 6.67 และ 6.90 ตามลำดับ; p=0.565)

ดังนั้น จากการศึกษานี้ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท พบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ยังคงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลกระทบต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท เมื่อควบคุมปัจจัยกวนที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท ได้แก่ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนเริ่มยาซินาแคล ขนาดยาแคลซิไตรออลก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท และขนาดยาเออร์โกแคลซิเฟอรอลหรือวิตามินดีสองก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท แต่ไม่พบอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยาซินาแคลเซท

ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลเท่านั้น ดังนั้นอาจทำให้ขาดข้อมูลบางอย่างที่ส่งผลต่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เช่น ความร่วมมือในการรับประทานยา การใช้ยา อาหารเสริม หรือผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ที่นอกเหนือจากรายการยาของโรงพยาบาล เป็นต้น นอกจากนี้ผลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้เป็นการประเมินการตอบสนองต่อยาในระยะสั้น (12 สัปดาห์) เท่านั้น ทำให้ไม่สามารถนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยามาเป็นเวลานานแล้วได้

การนำไปใช้ประโยชน์

จากข้อมูลผลการศึกษาสรุปได้ว่า ภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 เป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทที่แตกต่างกัน แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่แนะนำให้มีการตรวจภาวะพหุสัณฐาน *CASR* rs1042636 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนเริ่มใช้ยา

ซินาแคลเซทก็ตาม แต่หากเราทราบการแสดงออกของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs1042636 อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถช่วยในการวางแผนการดูแลผู้ป่วย อีกทั้งยังเป็นหนึ่งในปัจจัยในการเลือกการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงที่เหมาะสมกับผู้ป่วยมากขึ้น

ข้อเสนอแนะในการศึกษาวิจัย

1. การศึกษาครั้งนี้ทำการศึกษาในพหุสัณฐานของยีน *CASR* rs11042636 เพียงชนิดเดียว จึงควรมีการศึกษาภาวะพหุสัณฐานของยีนอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท เช่น ยีน vitamin D receptor (*VDR*) เป็นต้น

2. ควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพิ่มเติม เพื่อจะควบคุมตัวแปรต่าง ๆ ที่อาจส่งผลต่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทได้

3. ควรมีการทำการศึกษาโดยการประเมินผลลัพธ์ในระยะยาวเพิ่มเติม เช่น ภาวะความผิดปกติของกระดูก (osteodystrophy) อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย เป็นต้น รวมถึงควรมีการศึกษาเกี่ยวกับความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ควบคู่ไปด้วย เนื่องจากซินาคลเซทเป็นยาที่มีราคาค่อนข้างสูงจึงควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมและมีแนวโน้มในการตอบสนองต่อยาได้ดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บรรณานุกรม

1. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. Nephrology dialysis transplantation. 2009;25(5):1567-75.

2. สุธีชัย ส, สุกชาฎา พ. ความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุ และกระดูกในโรคไตเรื้อรัง ศรีนครินทร์เวชสาร. 2555;27(4):415-23.

3. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(4):913-21.

4. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009(113):S1-130.

5. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(6):952-61.

6. Yousaf F, Charytan C. Review of cinacalcet hydrochloride in the management of secondary hyperparathyroidism. Ren Fail. 2014;36(1):131-8.

7. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International Supplements. 2017;7(1):1-59.

8. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. Am J Kidney Dis. 2005;46(1):58-67.

9. Padhi D, Harris R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of cinacalcet hydrochloride. Clin Pharmacokinet. 2009;48(5):303-11.

10. Investigators ET, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med. 2012;367(26):2482-94.

11. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2005;68(4):1793-800.

12. Byrnes CA, Shepler BM. Cinacalcet: a new treatment for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2005;25(5):709-16.

13. Floege J, Tsirtsonis K, Iles J, Drueke TB, Chertow GM, Parfrey P. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. Kidney Int. 2018.

14. Torres PS, Utiel FB, Perales MS, Cortés MG, Baldán MB, Bañasco VP. Analysis of efficacy and factors that impact the response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet in haemodialysis patients. Nefrologia. 2010;30(4):443-51.

15. Jeong S, Kim I-W, Oh K-H, Han N, Joo KW, Kim HJ, et al. Pharmacogenetic analysis of cinacalcet response in secondary hyperparathyroidism patients. Drug Des Devel Ther. 2016;10:2211.

16. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. J Am Board Fam Med. 2009;22(5):574-81.

17. Vestergaard P, Thomsen S. Medical treatment of primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. Current drug safety. 2011;6(2):108-13.

18. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med. 1980;302(4):189-93.

19. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43(2):433-40, x-xi.

20. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. The Journal of the American Board of Family Medicine. 2009;22(5):574-81.

21. Evenepoel P, Bover J, Torres PU. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;90(6):1184-90.

22. D'Amour P, Brossard J-H. Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: role in parathyroid hormone physiopathology. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;14(4):330-6.

23. Lepage R, Roy L, Brossard J-H, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, et al. A non-(1–84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

PTH commercial assay measurements in uremic samples. Clin Chem. 1998;44(4):805-9.

24. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt‐Gayk H, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1 –8 4 : implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. J Bone Miner Res. 2001;16(4):605-14.

25. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.

26. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: Its Consequences and Treatment in Patients With Chronic Renal Disease. Am J Kidney Dis. 1992;19(4):303-17.

27. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. Am J Kidney Dis. 2001;37(1, Supplement 2):S66-S70.

28. Haussler MR, Cordy PE. Metabolites and analogues of vitamin d: Which for what? JAMA. 1982;247(6):841-4.

29. Padhi D, Salfi M, Harris RZ. The pharmacokinetics of cinacalcet are unaffected following consumption of high- and low-fat meals. Am J Ther. 2007;14(3):235-40.

30. Harris RZ, Padhi D, Marbury TC, Noveck RJ, Salfi M, Sullivan JT. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200 mg once daily. Am J Kidney Dis. 2004;44(6):1070-6.

31. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(1):135-41.

32. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, et al. The Calcimimetic agent AMG 0 7 3 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol. 2002;13(4):1017-24.

33. Padhi D, Harris R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of cinacalcet hydrochloride. Clin Pharmacokinet. 2009;48(5):303-11.

34. Kumar GN, Sproul C, Poppe L, Turner S, Gohdes M, Ghoborah H, et al. Metabolism and disposition of calcimimetic agent cinacalcet HCl in humans and animal models. Drug Metab Dispos. 2004;32(12):1491-500.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

35. Kumar GN, Sproul C, Poppe L, Turner S, Gohdes M, Ghoborah H, et al. Metabolism and disposition of calcimimetic agent cinacalcet HCl in humans and animal models. Drug metabolism and disposition. 2004;32(12):1491-500.

36. Padhi D, Harris RZ, Salfi M, Noveck RJ, Sullivan JT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cinacalcet in hepatic impairment : phase I, open-label, parallel-group, single-dose, single-centre study. Clin Drug Investig. 2008;28(10):635-43.

37. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int. 2017;92(1):26-36.

38. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med. 2004;350(15):1516-25.

39. Messa P, Macario F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(1):36-45.

40. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. J Am Soc Nephrol. 2005;16(3):800-7.

41. Mei C, Chen N, Ding X, Yu X, Wang L, Qian J, et al. Efficacy and safety of Cinacalcet on secondary hyperparathyroidism in Chinese chronic kidney disease patients receiving hemodialysis. Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis. 2016;20(4):589-600.

42. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol. 2002;13(4):1017-24.

43. Friedman PA. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone turnover2006. 1647-78 p.

44. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2001;22(4):477-501.

45. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Nature reviews Nephrology. 2013;9(11):641-9.

46. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Fukagawa M. Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(2):784-90.

47. Wetmore JB, Liu S, Krebill R, Menard R, Quarles LD. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(1):110-6.

48. Komaba H, Koizumi M, Tanaka H, Takahashi H, Sawada K, Kakuta T, et al. Effects of cinacalcet treatment on serum soluble Klotho levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(5):1967-9.

49. Kim J-K, Kwon YJ, Kim SW, Kim Y-H, Park CW, Choi KB, et al. Rapid Decrease of Intact Parathyroid Hormone Could Be a Predictor of Better Response to Cinacalcet in Hemodialysis Patients. Yonsei Med J. 2013;54(2):453-63.

50. Rothe HM, Shapiro WB, Sun WY, Chou SY. Calcium-sensing receptor gene polymorphism Arg990Gly and its possible effect on response to cinacalcet HCl. Pharmacogenet Genomics. 2005;15(1):29-34.

51. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2005;288(2):F253-F64.

52. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. The American journal of medicine. 1999;106(2):238-53.

53. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2009;298(3):F485-F99.

54. Rothe H, Mayer G. Clinical importance of calcium-sensing receptor gene polymorphism Arg990Gly in the age of calcimimetic therapy. Current Pharmacogenomics. 2006;4(2):153-6.

55. Yano S, Sugimoto T, Kanzawa M, Tsukamoto T, Hattori T, Hattori S, et al. Association of polymorphic alleles of the calcium-sensing receptor gene with

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients. Nephron. 2000;85(4):317-23.

56. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2010;298(3):F485-99.

57. Rahman MT, Uddin MS, Sultana R, Moue A, Setu M. Polymerase chain reaction (PCR): a short review. Anwer Khan Modern Medical College Journal. 2013;4(1):30-6.

58. Navarro E, Serrano-Heras G, Castaño M, Solera J. Real-time PCR detection chemistry. Clin Chim Acta. 2015;439:231-50.

59. Shen G-Q, Abdullah KG, Wang QK. The TaqMan method for SNP genotyping. Single nucleotide polymorphisms: Springer; 2009. p. 293-306.

60. Malkki M, Petersdorf EW. Genotyping of single nucleotide polymorphisms by 5′ nuclease allelic discrimination. Immunogenetics: Springer; 2012. p. 173-82.

61. Butler JM. Advanced topics in forensic DNA typing: methodology: Academic press; 2011.

62. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, Sprague SM, Liu W, et al. The calcimimetic AMG 0 7 3 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2003;63(1):248-54.

63. Maung HM, Elangovan L, Frazao JM, Bower JD, Kelley BJ, Acchiardo SR, et al. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1 alpha-hydroxyvitamin D(2)) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a sequential comparison. Am J Kidney Dis. 2001;37(3):532-43.

64. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003;42:1-201.

65. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. Nephrology (Carlton, Vic) . 2011;16(3):277-84.

66. Rauscher S, Lafrance JP, Pichette V, Bell RZ, Desforges K, Lepage L, et al. Conversion of oral alfacalcidol to oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. Int Urol Nephrol. 2017;49(2):325-8.

67. กัลยา วานิชย์บัญชา ฐว. การใช้ SPSS for window ในการวิเคราะห์ข้อมูล. กรุงเทพฯ: สาม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ลดา; 2559.

68. Hair JF BW, Babin BJ, Anderson RE, and Tatham RL. Multivariate data analysis 6TH ed. New Jersey: Pearson Education; 2006.

69. เลิศมหาฤทธิ์ ส. หลักการทำวิจัยสู่ความสำเร็จ. กรุงเทพ: โฟคัล อิมเมจ พริ้นติ้ง กรุ๊ป; 2554. 224-53 p.

70. สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์. หลักการทำวิจัยสู่ความสำเร็จในการปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: โฟคัล อิมเมจ พริ้นติ้ง กรุป; 2554.

71. Han G, Wang O, Nie M, Zhu Y, Meng X, Hu Y, et al. Clinical phenotypes of Chinese primary hyperparathyroidism patients are associated with the calcium-sensing receptor gene R9 9 0 G polymorphism. European journal of endocrinology. 2013;169(5):629-38.

72. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Yano S, Kanzawa M, Kobayashi A, et al. Association of polymorphic alleles of the calcium- sensing receptor gene with the clinical severity of primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(3):373-9.

73. Cole DE, Peltekova VD, Rubin LA, Hawker GA, Vieth R, Liew C, et al. A9 8 6 S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. The Lancet. 1999;353(9147):112-5.

74. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Vezzoli G, Soldati L, Saeli P, Beck-PEccoz P, et al., editors. The A990G polymorphism of calcium sensing receptor gene (CASR) is associated with nephrolithiasis in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). 8th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies; 2 0 0 6 : BioScientifica.

75. Schwartz GG, John EM, Rowland G, Ingles SA. Prostate cancer in African-American men and polymorphism in the calcium-sensing receptor. Cancer Biol Ther. 2010;9(12):994-9.

76. Sterrett J, Strom J, Stummvoll H, Bahner U, Disney A, Soroka S, et al. Cinacalcet HCI (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol. 2007;68(1):10.

77. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M, et al. A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

hyperparathyroidism (PARADIGM). Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(6):1031-40.

78. ประทุมมาลย์ พ. ระบบจำนวนลอการิทึมมิติแบบคู่ขยาย. กรุงเทพมหานคร: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2550.

79. Susantitaphong P, Vadcharavivad S, Susomboon T, Singhan W, Dumrongpisutikul N, Jakchairoongruang K, et al. The effectiveness of cinacalcet: a randomized, open label study in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. Ren Fail. 2019;41(1):326-33.

80. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(6):1718-25.

81. Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favourable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23(1):328-35.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

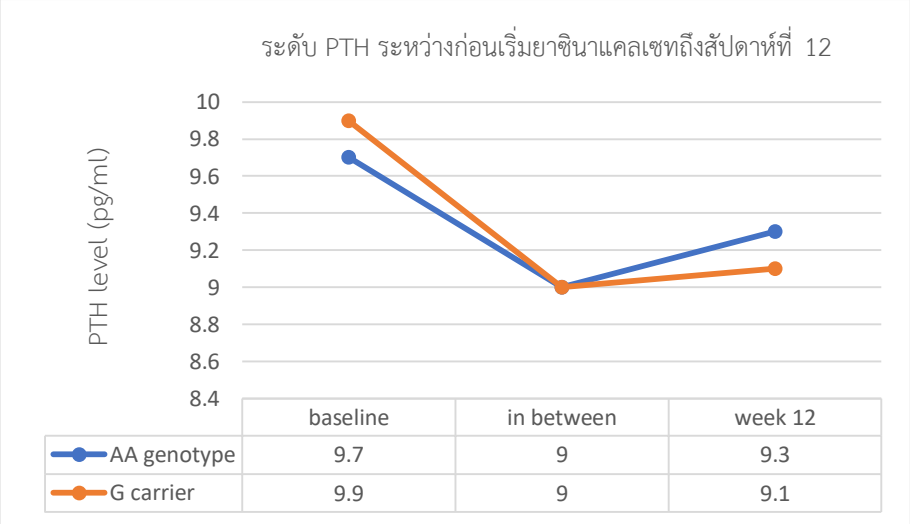
ภาคผนวก ก
ระดับพาราไทรอยด์ที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท

ตารางที่ 23 ข้อมูลระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท

	AA genotype (n=14)	G carrier (n=48)	p-value[a]
PTH level (pg/ml)			
- at baseline	1237.5 (997.4 ,1134)	1303 (962.2 ,1620.9)	0.762
- between[b]	991.2 (904 ,1134)	947.4 (670.1 ,1203.7)	0.304
- at week 12	974.4 (904 ,1134)	686.7 (384 ,964.8)	0.019

[a] Mann-Whitney U test

[b] ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่วัดก่อนถึงสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท (pg/ml)



รูปที่ 15 ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท

ภาคผนวก ข

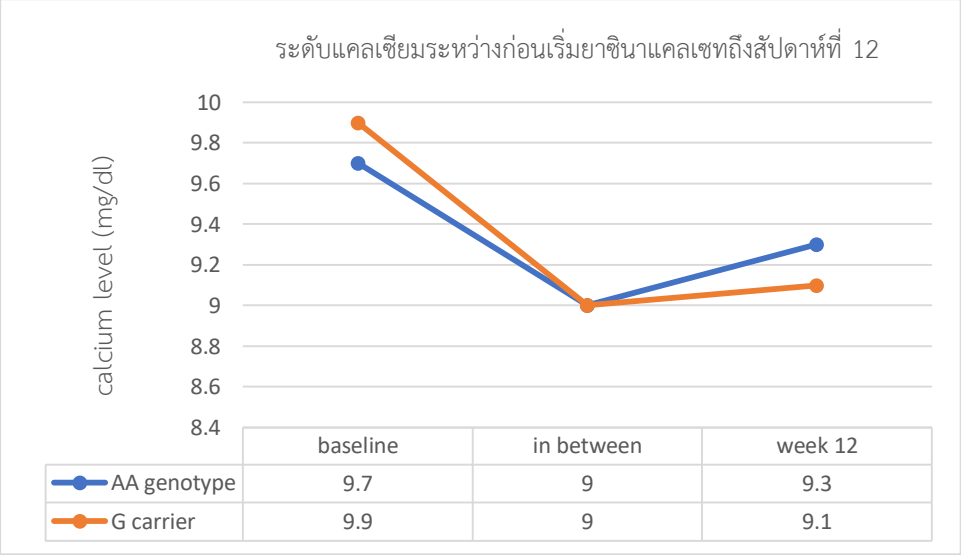
ระดับแคลเซียมในเลือดที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท

ตารางที่ 24 ระดับแคลเซียมระหว่างก่อนเริ่มยาซินาแคลเซทถึงสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท

	AA genotype (n=22)	G carrier (n=66)	p-value[a]
Corrected calcium (mg/dl)			
- at Baseline	9.7 (9.3, 10.4)	9.9 (9.4, 10.4)	0.606
- between[b]	9.0 (8.7, 9.7)	9.0 (8.5, 9.8)	0.661
- at week 12	9.3 (8.7, 9.9)	9.1 (8.5, 9.6)	0.391

[a] Mann-Whitney U test

[b] ระดับแคลเซียมในเลือดที่วัดก่อนถึงสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท (mg/dl)



รูปที่ 16 ระดับแคลเซียมในเลือดที่มีการวัดก่อนสัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มยาซินาแคลเซท

ภาคผนวก ค

ผลการวิเคราะห์ Multiple linear regression (แยกตามกลุ่มจีโนไทป์)

อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน CASR rs1042636 (แยกตามกลุ่มจีโนไทป์) ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทด้วยวิธี Multiple linear regression

ตารางที่ 25 ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยของแบบจำลองในการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อลอการิทึมของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์

model	B	SE	β	t	Sig.	Tolerance	VIF
(constant)	2.57	0.10	-	24.628	<0.001	-	-
bPTH	0.001	<0.001	0.35	4.830	<0.001	0.942	1.061
VDD	-0.05	0.01	-0.29	-4.137	<0.001	0.977	1.024
*CASR**GG	-0.17	0.05	-0.34	-3.719	<0.001	0.584	1.713
*CASR**AG	-0.12	0.04	-0.26	-2.936	0.004	0.619	1.615
bPhos	0.03	0.01	0.18	2.487	0.014	0.897	1.115
D_2dose	<0.001	0.001	0.20	-2.794	0.006	0.961	1.041

R^2 = 0.364, Adjusted R^2 = 0.335, SE of the estimate = 0.190

สมการทำนายในรูปคะแนนดิบ (B)

$$\log PTH_{12} = 0.001(bPTH) - 0.048(VDD) - 0.174(CASR*GG) - 0.121(CASR*AG) + 0.033(bPhos) + 2.4$$

สมการทำนายในรูปคะแนนมาตรฐาน (β)

$$Z_{\log PTH12} = 0.35(Z_{bPTH}) - 0.29(Z_{VDD}) + 0.34(Z_{CASR*GG}) + 0.26(Z_{CASR*GG}) + 0.18(Z_{bPhos}) + 0.2(Z_{D2Dose})$$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ง
ผลการวิเคราะห์ Logistic regression (แยกตามกลุ่มจีโนไทป์)

อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน CASR rs1042636 (แยกตามกลุ่มจีโนไทป์) ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ ต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซทด้วยวิธี Logistic regression

ตารางที่ 26 ค่าสัมประสิทธิ์การทำนายของแบบจำลองในการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ [a]

variable	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp (B)	
					lower	upper
bPTH	<0.001	0.001	0.457	1	0.999	1.002
VDD	0.72	0.22	0.001	2.06	1.34	3.15
*CASR**GG	1.246	0.600	0.038	3.48	1.071	11.272
*CASR**AG	0.849	0.514	0.099	2.34	.854	6.396
bPhos	-0.47	0.16	0.005	0.63	0.46	0.86
bCal	-0.57	0.27	0.565	0.04	0.33	0.96
D_2dose	<0.001	<0.001	0.077	1.000	1.00	1.00
constant	5.90	3.12	0.059	363.86		

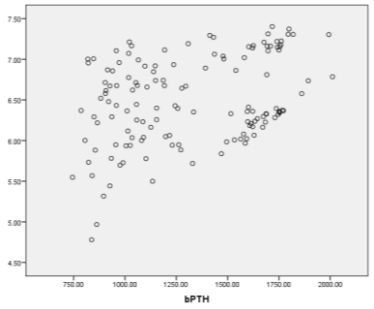
[a] Logistic regression

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

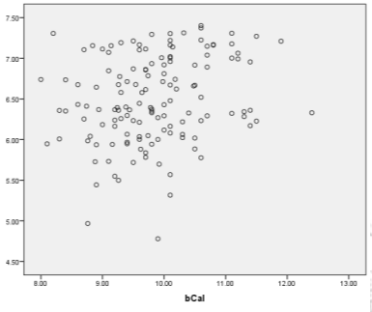
ผู้ป่วยกลุ่มจีโนไทป์ GG มีโอกาสที่จะมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ (%ΔPTH > 30) มากกว่ากลุ่ม AA genotype เป็น 3.48 เท่า (adjusted OR=3.48; p=0.038) และกลุ่มจีโนไทป์ AG มีแนวโน้มที่จะมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 หลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์ มากกว่ากลุ่ม AA genotype เป็น 2.34 เท่า (adjusted OR=2.34; p=0.099) เมื่อควบคุมปัจจัยกวนอื่น ๆ ได้แก่ ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีก่อนได้รับยาซินาแคลเซท, ขนาดยากลุ่มเออโกแคลซิเฟอรอลก่อนได้รับยาซินาแคลเซท, ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนได้รับยาซินาแคลเซท, ระดับแคลเซียมและระดับฟอสเฟตในเลือดก่อนได้รับยาซินาแคลเซทให้คงที่

ภาคผนวก จ

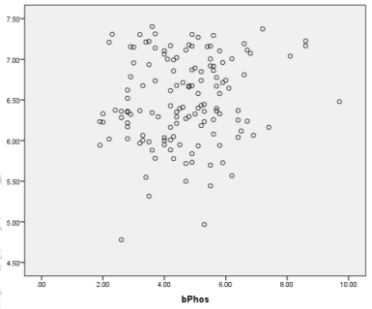
แผนภาพการกระจายของ log PTH_{12} กับปัจจัยที่ศึกษา



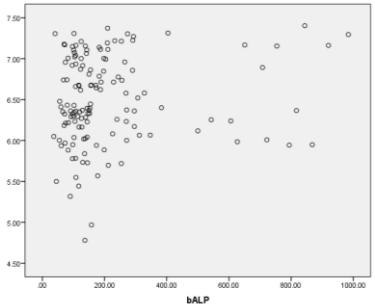
bPTH



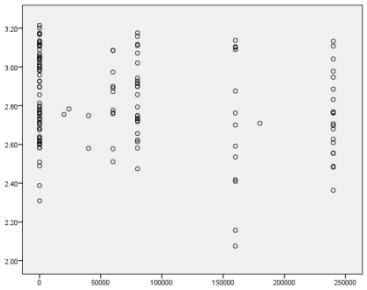
bCal



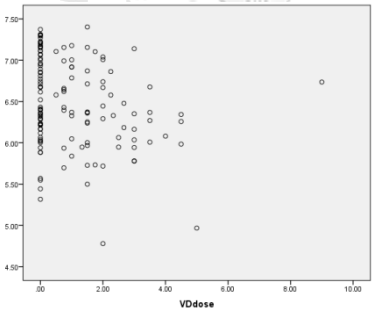
bPhos



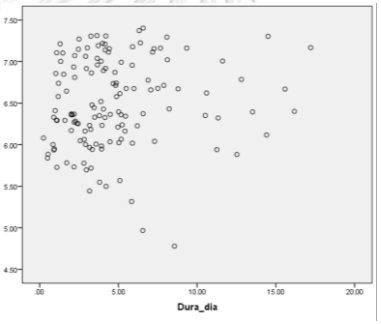
bALP



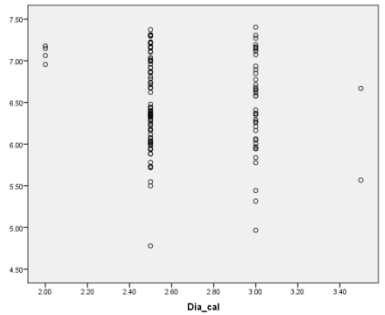
D_2Dose



VDD



Dura_dia



Dia_cal

ภาคผนวก ฉ

ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเปียร์สันของ log PTH_{12} กับปัจจัยที่ศึกษา

	log PTH_{12}	Dura_dia	Dia_cal	CinDose	VDD	calDose	*CASR**AA	bPTH	bCal	bPhos	bALP	D_2Dose
log PTH_{12}	1											
Dura_dia	0.117	1										
Dia_cal	-0.122	-0.083	1									
CinDose	0.041	0.099	0.035	1								
VDD	**-0.259****	-0.129	0.067	0.091	1							
calDose	-0.054	0.278**	0.058	-0.009	0.026	1						
*CASR**AA	**0.298****	-0.063	0.076	-0.049	0.01	-0.149	1					
bPTH	**0.345****	0.09	-0.155	0.055	0.083	-0.144	0.118	1				
bCal	**0.193***	0.093	-0.228**	-0.161	-0.265**	-0.048	0.045	0.168*	1			
bPhos	**0.192***	-0.027	0.13	0.123	0.025	0.284**	0.024	-0.159	-0.28**	1		
bALP	0.128	0.042	0.169	0.215*	0.068	0.148	0.061	0.093	-0.089	0.047	1	
D_2Dose	**-0.210***	-0.125	0.053	-0.074	-0.050	-0.045	0.031	-0.062	-0.020	-0.116	-0.041	1

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า α = 0.05 จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง, ** มีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า α = 0.01 จากการทดสอบสมมติ

ภาคผนวก ช
แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย

Patient ID (อักษรย่อ - ลำดับ)			–			

☐ YES	GFR < 3o ml/min	☐ NO
☐ YES	ได้รับการรักษาด้วยยาซินาแคลเซทเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน	☐ NO
☐ YES	อายุมากกว่า 18 ปี	☐ NO
☐ YES	เชื้อชาติไทย	☐ NO
☐ YES	มีข้อมูลในเวชระเบียนครบถ้วนสมบูรณ์	☐ NO
☐ YES	ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ (พิจารณาจาก Child-Pugh score > 7 คะแนน)	☐ NO
☐ YES	ได้รับยา ketoconazole erythromycin itraconazole clarithromycin voriconazole atazanavir indinavir ritonavir	☐ NO
☐ YES	เคยผ่านการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (Parathyroidectomy)	☐ NO

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	
1. เพศ : ☐ หญิง (0) ☐ ชาย (1)	MALE
2. วัน/เดือน/ปีเกิด ...../...../ค.ศ.....	DOB
3. อายุในวันที่เริ่มยา cinacalcet (จำนวนเต็ม) ☐☐ ปี	AGE
4. น้ำหนักในวันที่เริ่มยา cinacalcet ☐☐☐.☐☐ กิโลกรัม	WT
5. ส่วนสูงในวันที่เริ่มยา cinacalcet ☐☐☐.☐☐ เซนติเมตร	HT
6. GFR ในวันที่เริ่มยา cinacalcet ☐☐.☐☐ ml/min/1.73m²	GFR RRT
7. กลุ่มผู้ป่วย ☐ CKD (0) ☐ HD (1) ☐ PD (2)	
8. ประวัติโรคประจำตัว (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ) ☐ Diabetes mellitus ☐ ACS ☐ Dyslipidemia ☐ Cancer ☐ Hypertension ☐ Hepatitis ☐ Cirrhosis	DM, DLP, HTN, CIR, ACS, CAN, HEP
9. การสั่งใช้ยาซินาแคลเซท วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มใช้ยาซินาแคลเซท ...../...../ค.ศ..... ขนาดยาที่ได้รับ เช้า.....มิลลิกรัม เย็น.....มิลลิกรัม (.....มิลลิกรัมต่อวัน)	
10. การได้รับยาในกลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี ☐ ไม่ได้รับ (0) ☐ ได้รับ (1)	VD
ชนิดของวิตามินดีที่ได้รับ ☐ Calcitriol (0) ☐ Alfacalcidol (1)	ALF
ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี .....ไมโครกรัมต่อสัปดาห์	VDD

วัน/เดือน/ปี ...../...../ค.ศ.....

Patient ID (อักษรย่อ - ลำดับ)						
			–			

ข้อมูลผู้ป่วย	
11. การได้รับยากลุ่มแคลเซียม ☐ ไม่ได้รับ (0) ☐ ได้รับ (1)	CAL
12. ขนาดยากลุ่มแคลเซียม.....มิลลิกรัมต่อวัน	CALD
13. ผลตรวจจีโนไทป์ยีน *CASR* rs1042636	
☐ GG genotype (0) ☐ AG genotype (1) ☐ AA genotype (2)	GEN
14. กลุ่มผู้ป่วย	
☐ G-carrier (GG+AG genotype) (0) AA genotype (AA genotype) (1)	AA

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มใช้ยาซินาแคลเซท ...../...../ค.ศ..... ขนาดยาที่ได้รับ.....มิลลิกรัมต่อวัน

	ผลตรวจก่อนได้รับยา		ผลหลังได้รับยา 4 สัปดาห์ ขนาดยา.....		ผลหลังได้รับยา 12 สัปดาห์ ขนาดยา.....	
	วันที่		วันที่		วันที่	
Serum PTH (pg/ml)						
Serum calcium (mg/dl)						
Serum phosphate (mg/dl)						
Serum albumin (g/dl)						
Alkaline phosphatase (U/l)						
Serum creatinine (mg/dl)						
AST/ALT (U/l)						

ข้อมูลขนาดยาซินาแคลเซท

วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มใช้ยาซินาแคลเซท ...../...../ค.ศ..... ขนาดยาที่ได้รับ.....มิลลิกรัมต่อวัน

ขนาดยาซินาแคลเซทหลังเริ่มยา 4 สัปดาห์ .....มิลลิกรัมต่อวัน

ขนาดยาซินาแคลเซทหลังเริ่มยา 12 สัปดาห์ ....มิลลิกรัมต่อวัน

ข้อมูลขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี (☐ Alfacalcidol ☐ Calcitriol)

ขนาดยายากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีที่ได้ในวันที่เริ่มยาซินาแคลเซท .....ไมโครกรัมต่อสัปดาห์

ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีหลังเริ่มยาซินาแคลเซท 4 สัปดาห์ .....ไมโครกรัมต่อสัปดาห์

ขนาดยากลุ่มอนุพันธ์วิตามินดีหลังเริ่มยาซินาแคลเซท 12 สัปดาห์ .....ไมโครกรัมต่อสัปดาห์

Patient ID (อักษรย่อ - ลำดับ)			–			

วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มใช้ยาซินาแคลเซท ...../...../ค.ศ..... ขนาดยาที่ได้รับ.....มิลลิกรัมต่อวัน

รายการยาประจำที่ใช้ทั้งหมดก่อนได้รับยาซินาแคลเซท

วันที่	รายการยา	วิธีใช้

รายการยาประจำที่ใช้ทั้งหมดหลังได้รับยาซินาแคลเซท 4 และ 12 สัปดาห์

วันที่	รายการยา	วิธีใช้

Compliance note .....

.....

.....

.....

.....

ภาคผนวก ซ

เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* ต่อการตอบสนองของผู้ป่วยชาวไทยต่อยาซินาแคลเซท

ผู้สนับสนุนการวิจัย ทุน 90 ปีจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ เภสัชกรหญิงจารุวรรณ งามขำ
ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 092-394-9224

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ชื่อ รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์
ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-218-8403 (ที่ทำงาน), 089-980-0694 (มือถือ)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ชื่อ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดร.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์
ที่อยู่ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4251 (ที่ทำงาน), 086-413-7885 (มือถือ)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงที่ได้รับยาลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ชื่อ ซินาแคลเซท ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติมกรุณาซักถามจากผู้วิจัย ซึ่งจะเป็นผู้ที่สามารถตอบคำถามและให้ความชัดเจนแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ซินาแคลเซทเป็นยาลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง เป็นยาที่มีข้อมูลว่ายาจะสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้แตกต่างกันในแต่ละบุคคล และพบว่าการแสดงออกของยีนซีเอเอสอาร์ (*CASR*) เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลกระทบต่อการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เช่น ขนาดยาซินาแคลเซท ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับแคลเซียมก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับฟอสเฟตก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท การได้รับยาในกลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีนซีเอเอสอาร์ (*CASR*) กับการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังได้รับยาซินาแคลเซทโดยพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย ซึ่งผลการศึกษาที่ได้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการติดตามดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง เมื่อพบผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ไม่ลดลงถึงระดับเหมายหลังได้รับยาซินาแคลเซท จะทำให้แพทย์สามารถเลือกแนวทางการรักษาอื่น ๆ ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยรายนั้นได้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์ในการวิจัยครั้งนี้คือ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซทเป็นเวลา 12 สัปดาห์กับการแสดงออกของยีนซีเอเอสอาร์ (*CASR*) โดยพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ขนาดยาซินาแคลเซท ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับแคลเซียมก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท ระดับฟอสเฟตก่อนเริ่มยาซินาแคลเซท การได้รับยาในกลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมในการวิจัยจำนวน 200 คน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับวัตถุประสงค์และวิธีดำเนินการวิจัย และจะขออนุญาตเข้าถึงและเก็บข้อมูลการรักษาของท่านที่โรงพยาบาล ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ รายการยาที่ท่านได้รับ ซึ่งเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาล การเข้าร่วมในการวิจัยนี้ท่านจะได้รับการตรวจเลือด 1 ครั้งเพื่อหาลักษณะของยีนซีเอเอสอาร์ (*CASR*) โดยผู้วิจัยจะขอเก็บเลือดของท่านประมาณ 5 มิลลิลิตร (1 ช้อนชา) ท่านจะได้รับบริการเจาะเลือดโดยผู้เชี่ยวชาญประจำห้องเจาะเลือดของหน่วยไต โดยเป็นการเก็บตัวอย่างเลือดเพิ่มขึ้นจากการเจาะเลือดปกติที่อยู่ในแนวทางการรักษา โดยท่านจะไม่ถูกเชิญให้มาพบแพทย์หรือผู้วิจัยอีกหลังจากนี้ การวิจัยนี้จะเชิญผู้ป่วยทุกรายที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมในการวิจัยโดยไม่มีการสุ่ม

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การวิจัยนี้มีความเสี่ยงทางด้านร่างกาย คือ อาการเจ็บ มีจ้ำเลือด ช้ำบริเวณที่เจาะ แต่มีความเสี่ยงน้อยมากที่จะเกิดการติดเชื้อจากการเจาะเลือด กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

หากเกิดผลไม่พึงประสงค์จากการวิจัย ท่านจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งหากมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบโดยรวดเร็ว

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์ใด ๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัยนี้ แต่ผลของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จะทำให้ผู้วิจัยทราบว่าปัจจัยใดบ้างที่มีความสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงหลังได้รับยาซินาแคลเซท ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อวิชาการส่วนรวม สามารถนำข้อมูลนี้ไปใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงต่อไป

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยแล้ว หากเกิดผลไม่พึงประสงค์จากการวิจัย ท่านจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้วิจัยคือ เภสัชกรหญิงจารุวรรณ งามขำ เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้ 092-3949224 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางเพื่อชดเชยในการสูญเสียรายได้หรือความไม่สะดวกสบายในการมาพบผู้วิจัย ครั้งละ 300 บาทต่อครั้ง จำนวน 1 ครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้วท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่านจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย ผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมายสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้ จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอมโดยส่งไปที่ เภสัชกรหญิงจารุวรรณ งามขำ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถ.พญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ขอเก็บตัวอย่างที่ได้จากเลือดที่เหลือจากการตรวจลักษณะของยีนข้างต้นไว้เป็นเวลา 2 ปี นับจากวันที่เก็บตัวอย่าง เพื่อศึกษาเกี่ยวกับลักษณะของยีนอื่น ๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาซินาแคลเซท โดยการใช้ตัวอย่างเพื่อการวิจัยในอนาคต ผู้วิจัยจะยื่นโครงการวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยพิจารณาให้การรับรองทุกครั้ง โดยท่านมีสิทธิ์จะตอบรับหรือปฏิเสธการวิจัยต่อเนื่องนี้ได้อย่างอิสระ ซึ่งจะมีการระบุว่าตัวอย่างนี้เป็นของท่าน โดยเก็บไว้ที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยทีมผู้ทำวิจัยเท่านั้นที่จะสามารถเข้าถึงตัวอย่างได้

ทางเลือกอื่นในกรณีที่อาสาสมัครไม่เข้าร่วมในการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้เป็นการเก็บข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลัง แม้จะมีการขออนุญาตเก็บตัวอย่างเลือดจากท่านเพื่อวิเคราะห์ลักษณะของยีนซีเอเอสอาร์ (*CASR*) ก็ตาม แต่ผลการศึกษาจะไม่ส่งผลกระทบใด ๆ ต่อการรักษาของท่านในปัจจุบัน ดังนั้นแม้ว่าท่านตัดสินใจไม่เข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ ท่านก็จะได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เช่นเดิม

การให้คำแนะนำหลังทราบผล (genetic counselling)

เมื่อทราบผลลักษณะของยีนซีเอเอสอาร์ (*CASR*) ของตัวท่านแล้ว แม้จะไม่ส่งผลถึงการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงของท่านในปัจจุบัน แต่อาจใช้เป็นข้อมูลเพื่อประกอบการตัดสินใจของแพทย์ในการเลือกวิธีการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในอนาคต เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพและเหมาะสมกับตัวท่านมากที่สุด

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษาในกรณีที่พบภาวะแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับ ข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานนัทมหิดล ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอมไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ฌ
เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วม โครงการสำหรับอาสาสมัคร	AF 09-05/5.0 หน้า 1/2

การวิจัยเรื่อง ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานของยีน *CASR* ต่อการตอบสนองของผู้ป่วยชาวไทยต่อยาซินาแคลเซท

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว..... ที่อยู่

.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือ จากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจจึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
IRB No. 679 / 61
Date of Approval 26 พ.ย. 2561

Version1.0 Date 19 October 2018

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วม โครงการสำหรับอาสาสมัคร	AF 09-05/5.0 หน้า 2/2

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

☐ มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ☐ ยินยอม

☐ ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย อาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(เภสัชกรหญิงจารุวรรณ งามขำ)

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยานตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
IRB No. 672 , 61
Date of Approval 26 พ.ย. 2561

Version1.0 Date 19 October 2018

ภาคผนวก ญ
เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

COA No. 1348/2019

IRB No. 672/61

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 : ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานของยีน CASR ต่อการตอบสนองของผู้ป่วยชาวไทยต่อยาซินาแคลเซท

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นางสาวจารุวรรณ งามขำ

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีทบทวน : แบบเร่งด่วน

วันประชุม : 12 ธันวาคม 2562

เอกสารที่ได้รับการทบทวน :

1. โครงร่างการวิจัย Version 2.0 Date 18 November 2018
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ Version 1.0 Date 19 October 2018
3. เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 2.0 Date 18 November 2018
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร Version 1.0 Date 19 October 2018
5. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย Version 1.0 Date 19 October 2018

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

6. Curriculum Vitae and GCP Training
   - Miss Jaruwan Ngamkam
   - Assoc.Prof. Somratai Vadcharavivad, Pharm.D., BCP
   - Assoc.Prof. Paweena Susantitaphong, M.D., Ph.D.
7. Progress Report

ลงนาม .....
(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์)
ประธาน
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม .....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงพฐู ตัณฑโพโรจน์)
กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทนเลขานุการ
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 26 พฤศจิกายน 2562 (First Extension)
วันหมดอายุ : 25 พฤศจิกายน 2563

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	น.ส. จารุวรรณ งามขำ
วัน เดือน ปี เกิด	26 มกราคม 2531
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	ปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ที่อยู่ปัจจุบัน	บ้านเลขที่ 1 ซอยเฉลิมพระเกียรติร.9 57 ถนนเฉลิมพระเกียรติ แขวงดอกไม้ เขตประเวศ กรุงเทพมหานคร 10250

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University