

การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาเอเวอโรลิมูสเมื่อให้ร่วมกับ
ยาลดไขมันอะทอวาสแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

นางสาวอโนชา วณิชานนท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

Drug Interaction and Pharmacokinetic Assessment of Everolimus when
Coadministered with Atorvastatin in renal transplantation recipient

Miss Anocha Wanitchanont

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2012

Copyright of Chulalongkorn University

อโนชา วณิชชานนท์ : การศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาเอเวโรลิมุสเมื่อให้ร่วมกับยา
ลดไขมันอะทอวาสแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต(DRUG INTERACTION AND
PHARMACOKINETIC ASSESSMENT OF EVEROLIMUS WHEN COADMINISTERED WITH
ATORVASTATIN IN RENAL TRANSPLANTATION RECIPIENT) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.นพ.
ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : อ.นพ.วิวัฒน์ จันเจริญฐานะ, ผศ.เภสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย
วัชรวิวัฒน์, 73 หน้า.

ที่มา: เอเวโรลิมุสเป็นยากดภูมิในกลุ่ม mTOR inhibitors ที่มีการนำมาใช้เป็นยากดภูมิหลักในผู้ป่วยหลังการ
ปลูกถ่ายไตมากขึ้นเรื่อยๆ ผลข้างเคียงที่สำคัญของยาเอเวโรลิมุสคือ ภาวะไขมันในเลือดสูงพบได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย
ที่ได้รับยา ดังนั้น ไขมันจึงเป็นยาที่ถูกส่งจ่ายร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันได้บ่อยในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต ไขมัน
อะทอวาสแตตินเป็นยาที่มีการนำมาใช้ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตมากเนื่องจากเป็นยาที่ปลอดภัย แต่อย่างไรก็ตาม
ยาสองชนิดนี้มีการเมตาบอลิซึมผ่านทางเอนไซม์ CYP3A4 ร่วมกัน อาจทำให้เกิดปฏิกริยาระหว่างยาทั้งสองชนิดได้ ผลต่อ
การรบกวนระดับยาเอเวโรลิมุสเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปฏิเสธไต ดังนั้น จึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้ที่ต้องการศึกษา
ผลของการบริหารยาเอเวโรลิมุสร่วมกับยาอะทอวาสแตตินต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเอเวโรลิมุส

วิธีการศึกษา: รูปแบบการศึกษาเป็น crossover design ผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย ถูกสุ่มเป็น 2
กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาเอเวโรลิมุสและกลุ่มที่ได้รับยาเอเวโรลิมุสร่วมกับยาอะทอวาสแตติน 20 มิลลิกรัมเป็นระยะเวลา
1 เดือน และมีระยะเวลาที่เป็นช่วง wash-out period 1 เดือน ค่าความเข้มข้นยาเอเวโรลิมุสในพลาสมาจำนวน 10 จุด คือ ที่
เวลาก่อนรับประทานยา และที่ 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยาถูกวัดด้วยวิธี homogeneous
particle-enhanced turbidimetric immunoassay เพื่อนำมาคำนวณค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นและเวลา 12 ชั่วโมง (12-
hour AUC)

ผลการศึกษา: ค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นและเวลา 12 ชั่วโมงเมื่อได้รับยาเอเวโรลิมุสชนิดเดี่ยวและ
เมื่อได้รับยาสองชนิดรวมกันเท่ากับ 155.86 ± 41.67 และ 151.33 ± 51.39 นาโนกรัม*ชั่วโมงต่อลิตร ตามลำดับ ซึ่งไม่มี
ความแตกต่างกัน ในผู้ป่วยจำนวน 20 ราย พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ 10 ราย ไม่มีมีการเปลี่ยนของค่า 12-hour AUC ของยา
เอเวโรลิมุส แต่มีผู้ป่วยจำนวน 4 ราย ที่มีค่าเฉลี่ย 12-hour AUC เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการ
เปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ทางคลินิกได้ ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 6 ราย มีค่าเฉลี่ย 12-hour AUC ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่มี
การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ย 12-hour AUC ที่แตกต่างกันนี้น่าจะเป็นผลมาจากยาเอเวโรลิมุสที่มีความผันแปรของระดับยาใน
ผู้ป่วยรายเดียวกันค่อนข้างมาก

สรุปผลการศึกษา: การบริหารยาเอเวโรลิมุสร่วมกับยาลดไขมันอะทอวาสแตตินมีความปลอดภัยและไม่มีผล
รบกวนระดับความเข้มข้นของยาเอเวโรลิมุสในเลือด

ภาควิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา2555..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

##5474172230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : PHARMACOKINETICS/ EVEROLIMUS/ ATORVASTATIN/ RENAL TRANSPLANT ANOCHA WANITCHANONT : DRUG INTERACTION AND PHARMACOKINETIC ASSESSMENT OF EVEROLIMUS WHEN COADMINISTERED WITH ATORVASTATIN IN RENAL TRANSPLANTATION RECIPIENT. ADVISOR : YINGYOS AVIHINGSANON, M.D., CO-ADVISOR : WIWAT CHANCHEROENTHANA, M.D., SOMRATAI VADCHARAVIVAD, PHARM.D., 73 pp.

Background: Everolimus (EVL), an inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR), has been increasingly used in kidney transplant (KT) recipients as the main immunosuppressive drug. Dose-dependent hyperlipidemia induced by EVL commonly occurs up to 50 percent. Therefore, lipid-lowering drugs are common concomitant medication in KT recipients. Drug interaction between EVL and atorvastatin may occur since both drugs share common pharmacokinetics pathways. Interference of EVL drug levels may enhance risks of allograft rejection. Herein, we determine the effects of coadministration of EVL and atorvastatin.

Methods: In this randomized, open-label, crossover study, twenty KT recipients were assigned (1:1) to receive EVL or EVL plus 20 mg atorvastatin for one-month period. One-month washout period was allowed during a crossover treatment. Plasma EVL concentrations were measured by homogeneous particle-enhanced turbidimetric immunoassay. Twelve-hour area under the time concentration curve (AUC₀₋₁₂) of EVL was calculated using 10-point whole blood EVL concentrations (0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, and 12 hours).

Results: The mean AUC₀₋₁₂ of EVL and EVL plus atorvastatin were 155.86 ± 41.67 and 151.33 ± 51.39 ng*hr/L, respectively (p=NS, pair t-test). During coadministration with atorvastatin, 10 patients had unchanged EVL AUC, whereas 6 patients had decreased EVL AUC more than 20 percents which may associated to clinical relevant and 4 patients had increased EVL AUC more than 20 percents. Most of patients AUC were not affected by atorvastatin coadministration, while others have unpredicted change in AUC that may be from high inpatient variability of everolimus

Conclusion: Coadministration of atorvastatin with EVL in KT recipients is safe and does not interfere with the EVL blood levels.

Department.....Medicine.....	Student's Signature
Field of StudyMedicine.....	Advisor's Signature
Academic Year ...2012.....	Co-advisor's Signature.....
	Co-advisor's Signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ยິงยศ อวิหิงสานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
วิทยานิพนธ์ที่คอยอบรมสั่งสอน ตลอดจนช่วยแก้ปัญหาในงานวิจัยชิ้นนี้

ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกศกมลหญิง ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ และ อาจารย์
นายแพทย์ วิวัฒน์ จันเจริญฐานะ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ที่ช่วยแนะนำขั้นตอนต่างๆใน
การทำวิจัย

ขอขอบคุณ คณาจารย์หน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทวิชา

ขอขอบคุณคุณศุภกษร กุลจันทร์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการพิเศษฮอร์โมนวิทยา ที่ช่วยให้
คำปรึกษาและแก้ปัญหาในเรื่องการตรวจวัดระดับยาตลอดการทำวิจัย

ขอขอบคุณคุณสาลิน วัฒนาทร พยาบาลผู้ดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ที่ช่วยทำการนัดหมายและ
ดูแลผู้ป่วย

ขอขอบคุณทีมพยาบาลที่ช่วยดูแลเก็บเลือดผู้ป่วยตลอดการวิจัย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่หน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อื่น ได้แก่ เจ้าหน้าที่ห้องแลป
เจ้าหน้าที่ห้องธุรการ ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ในการทำการวิจัยและช่วยให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ บริษัท Pfizer ที่ช่วยอนุเคราะห์น้ำยาในการตรวจวัดระดับยา everolimus

ขอขอบคุณ ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่
ให้การสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคไตทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือและเป็น
กำลังใจในการทำงานมาโดยตลอด

ขอขอบคุณ บิศา มารดา และครอบครัวผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจในการทำงาน
เสมอ

ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ยอมเสียสละเวลา และให้ความร่วมมือด้วยความเต็ม
ใจ ส่งผลให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 วิธีดำเนินการวิจัย.....	5
1.7 ขอบพิจารณาด้านจริยธรรม.....	6
1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	7
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	7
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	28
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	28
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	28

	หน้า
3.3 การดำเนินการวิจัย.....	30
3.4 การสังเกตและการวัด.....	32
3.5 สิ่งแทรกแซง.....	36
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	38
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	38
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	39
บทที่ 5 อภิปรายผล.....	49
บทที่ 6 สรุปผลและข้อเสนอแนะ.....	52
รายการอ้างอิง.....	53
ภาคผนวก.....	58
ภาคผนวก ก.....	59
ภาคผนวก ข.....	64
ภาคผนวก ค.....	66
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	73

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 เกณฑ์การวินิจฉัยไตวายเรื้อรัง.....	8
ตารางที่ 2.2 การแบ่งระยะไตวายเรื้อรังตามค่าการกรองของไต.....	9
ตารางที่ 2.3 การแบ่งระยะไตวายเรื้อรังตามปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ.....	9
ตารางที่ 2.4 แสดงความชุกของลักษณะทางพยาธิวิทยาตามระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต.....	16
ตารางที่ 2.5 แสดงแนวทางการดูแลผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง.....	24
ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย.....	41
ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC ลดลงมากกว่าร้อยละ 20	44
ตารางที่ 4.3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20	45
ตารางที่ 4.4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC	45
ตารางที่ 4.5 แสดงผลลัพธ์รองเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยา EVL และ เมื่อได้รับยา 2 ตัวร่วมกัน	47
ตารางที่ 4.6 แสดงอาการไม่พึงประสงค์เมื่อได้รับยา EVL และเมื่อได้ยา 2 ชนิดร่วมกัน.....	48

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 2.1 แสดงปัจจัยเสี่ยงตามระยะของภาวะไตวายเรื้อรัง.....	10
รูปที่ 2.2 แสดงภาพจาก light microscope พบมีการสะสมของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจนเกิด การตีบของหลอดเลือดแสดงถึง healed phase จากที่มีการอักเสบมาก่อน.....	13
รูปที่ 2.3 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาในภาวะไตเสื่อม.....	14
รูปที่ 2.4 แสดงโครงสร้างโมเลกุลของยาเอเวอโรลิมุส.....	17
รูปที่ 2.5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดในอวัยวะที่ทำการปลูกถ่าย.....	18
รูปที่ 4.1 แสดงความแตกต่างของค่า 12-hour AUC ของยาเอเวอโรลิมุส.....	43

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 1.1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
แผนภูมิที่ 3.1 แสดงขั้นตอนในการวิจัย	32
แผนภูมิที่ 4.1 แสดงจำนวนผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงสิ้นสุดการศึกษา.....	39

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ACR	Albumin-to-Creatinine Ratio
AER	Albumin Excretion Rate
ALP	Alkaline Phosphatase
AUC	Area Under the Time Concentration Curve
BUN	Blood Urea Nitrogen
CAN	Chronic Allograft Nephropathy
CCr	Creatinine Clearance
C _{max}	Maximal Concentration
CNI	Calcineurin Inhibitor
CKD	Chronic Kidney Disease
CPK	Creatine Phosphokinase
CsA	Cyclosporine
CYP	Cytochrome P450
EM	Electron Microscope
ESRD	End Stage Renal Disease
GFR	Glomerular Filtration Rate
GBM	Glomerular Basement Membrane
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl Coenzyme A
IF/TA	Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy
INR	International Normalize Ratio
LM	Light Microscope
LDL	Low Density Lipoprotein
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
PSI	Proliferative Signal Inhibitor
RRT	Renal Replacement Therapy
SGOT	Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase
SGPT	Serum Glutamate Pyrophosphate Transaminase
TAC	Tacrolimus

TG	Transplant Glomerulopathy
TMA	Thrombotic Microangiopathy
Vd	Volume of Distribution

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา ความสำเร็จในการผ่าตัดปลูกถ่ายไต อัตราความอยู่รอดของผู้รับการผ่าตัด (survival rate) และอัตราการคงอยู่ของอวัยวะ (graft survival rate) สูงขึ้นกว่าเดิมอย่างมาก นับตั้งแต่มีการพัฒนายากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น ยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors (CNI) ซึ่งประกอบด้วย Cyclosporin (CsA), Tacrolimus และยาในกลุ่ม purine biosynthesis inhibitors คือ Mycophenolic acids (MPA) ทำให้อัตราการคงอยู่ของไตหลังการปลูกถ่ายที่ระยะเวลา 1 ปีสูงถึง 90 % แต่เมื่อติดตามต่อไปกลับพบว่า อัตราการคงอยู่ของอวัยวะที่ปลูกถ่ายในระยะยาว เช่นที่ระยะเวลา 10 ปี กลับมีอัตราที่ไม่ดี

ภาวะ chronic allograft nephropathy (CAN) คือ การเสื่อมหน้าที่การทำงานของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย ร่วมกับการพบพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตประกอบด้วย chronic interstitial fibrosis, tubular atrophy, vascular occlusive changes และ glomerulosclerosis ซึ่งภาวะนี้ถือเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการสูญเสียอวัยวะที่ทำการปลูกถ่าย ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CAN ประกอบด้วย การปฏิเสธไตที่ปลูกถ่าย (acute rejection), การใช้ยากดภูมิในกลุ่ม CNI เป็นระยะเวลานาน, การติดเชื้อไวรัสซีเอ็มวี และโรคร่วมอื่นๆของผู้ป่วย เช่น ความดันโลหิตสูงและระดับไขมันในเลือดสูง^{1,2}

พ.ศ. 2546 Nankivell และคณะ ทำการศึกษา prospective study ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจำนวน 120 คน พบว่า CAN เป็นการเสื่อมหน้าที่ของไต และเป็นมากขึ้นตามระยะเวลา โดยจะพบพยาธิวิทยาที่มี tubulointerstitial damage เกิดขึ้นรวดเร็วตั้งแต่ในระยะ 1-2 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายไต ในระยะหลังต่อมาจะพบมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา คือ arteriolar hyalinosis, ischemic glomerulosclerosis และ interstitial fibrosis ที่เป็นมากขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับภาวะความเป็นพิษที่เกิดจากยาในกลุ่ม CNI (CNI toxicity) ดังนั้นถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม CNI จะมีประสิทธิภาพสูงแต่มีผลทำให้ไตเสื่อมเมื่อมีการติดตามไปเป็นระยะเวลา 10 ปี¹

การพัฒนายากดภูมิคุ้มกันในระยะต่อมาจึงมีการมุ่งคิดค้นยาที่มีประสิทธิภาพดี และไม่มีผลต่อการทำงานของไตในระยะยาวเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ CAN โดยยากกลุ่มใหม่คือ proliferative signal inhibitors (PSI) ที่ไปออกฤทธิ์ยับยั้งที่ mammalian target of rapamycin (mTOR inhibitors) ได้แก่ Sirolimus (Rapamune[®]) และ Everolimus (EVL, Certican[®]) กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่มนี้ จะมี

ผลต่อ cell cycle ในระยะหลัง โดยจะไปยับยั้ง proliferation signal ทำให้เซลล์หยุดอยู่ที่ระยะ G1 ไม่เข้าสู่ระยะ S ซึ่งฤทธิ์ antiproliferation นี้ไม่ได้มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันเท่าที่นั่น แต่ยังมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือด (vascular smooth muscle cell) ด้วยเช่นกัน ซึ่งจะมีผลทำให้ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงที่หลอดเลือด (vascular remodeling) ซึ่งถือเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งในการเกิดการเสื่อมหน้าที่การทำงานของอวัยวะปลูกถ่าย³

ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาทางคลินิกหลายการศึกษา พบว่า ยา EVL มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ mycophenolate mofetil เมื่อให้ร่วมกับ CsA และ corticosteroids และการศึกษาต่อมาโดยเปรียบเทียบการใช้ยา EVL ร่วมกับ CsA ในขนาดที่ลดลงกว่าเดิมและ prednisolone กับการให้ EVL ร่วมกับ CsA ขนาดปกติและ prednisolone พบว่า การให้ EVL ร่วมกับขนาดยา CsA ลดไม่ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลงและยังมีผลทำให้หน้าที่การทำงานของไตดีกว่าในกลุ่มที่ได้ EVL และ full-dose CsA^{4,5}

จากการศึกษาทางคลินิก มีข้อมูลแสดงถึงผลข้างเคียงของยาที่พบได้บ่อยและแปรผันตามขนาดยาในกลุ่ม PSI ที่ได้รับ เช่น ระดับไขมันในเลือดสูง ฤทธิ์ในการกดไขกระดูกทำให้เกิดภาวะซีด เกิดเลือดต่ำ อาการบวม ปวดข้อ แผลหายช้า หน้าที่การทำงานของไตไม่ดีและมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ⁴⁻⁶ ผลข้างเคียงจากยาที่พบบ่อยอย่างหนึ่งคือ ระดับไขมันในเลือดสูง ซึ่งจากการศึกษาในยาในกลุ่ม PSI ทั้งสองตัว คือ sirolimus และ EVL พบว่าระดับไขมันที่เปลี่ยนแปลงขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาที่ใช้ sirolimus พบว่าผู้ป่วยประมาณ 30-50% มีระดับไขมันในเลือดสูงจนต้องให้ยาลดไขมัน ในขณะที่ผลการศึกษายา EVL ก็เช่นเดียวกัน คือ ผู้ป่วยจะมีระดับไขมัน cholesterol เพิ่มขึ้นสูงสุดที่ 2 เดือนหลังได้รับยา หลังจากนั้นค่อยๆลดลง ในขณะที่ระดับ triglyceride เพิ่มขึ้นสูงสุดที่ 3 เดือนหลังจากนั้นค่อยๆลดลงซึ่งระดับไขมันที่ลดลงส่วนหนึ่งจากการได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดประมาณ 50% ของผู้ป่วย

EVL เป็นยากดภูมิในกลุ่ม PSI เช่นเดียวกับ sirolimus แต่ได้รับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยาให้มีความเป็นประจุมากขึ้นซึ่งมีผลทำให้ยามีเภสัชจลนศาสตร์ดีกว่า sirolimus คือ มี oral bioavailability เพิ่มขึ้น ดูซึมยาได้รวดเร็วโดยมีระดับความเข้มข้นยาขึ้นสูงสุด (tmax) ในเวลา 1.5 ชั่วโมง ส่วนความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ของยาขึ้นอยู่กับความแตกต่างในการทำงานของ drug efflux pump P-glycoprotein และการเปลี่ยนแปลงของยาผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP) 3 ชนิดคือ CYP3A4, CYP 3A5 และ CYP 2C8 โดยที่เอนไซม์ที่มีบทบาทมากที่สุดและมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาก็คือ CYP 3A4 ดังนั้นหากมีการใช้ยาอื่นที่มีการ metabolism ผ่านทาง

CYP3A4 ไม่ว่าจะมึผลทำให้การทำงานของเอนไซม์เพิ่มขึ้น (enzyme inducer) หรือการทำงานของเอนไซม์ลดลง (enzyme inhibitor or repetitive competition) ร่วมกับยา EVL จะมีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระดับยา EVL^{6,7}

ดั่งที่กล่าวมาแล้วว่าผลข้างเคียงของยา EVL ที่พบได้บ่อยและเกิดได้ตั้งแต่ในช่วงระยะแรกหลังใช้ยาคือ ระดับไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะโคเลสเตอรอล และมีผลให้ผู้ป่วยที่ใช้ยา EVL ถึงร้อยละ 30-50 ต้องใช้ยาลดไขมัน กลุ่มยาลดไขมันในปัจจุบันที่มีผลลดโคเลสเตอรอลได้ดี คือ ยากลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitors ซึ่งยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ อะทอวาสแตติน ซิมวาสแตติน โลวาสแตติน มีการ metabolism ผ่านเอนไซม์เดียวกับ EVL ซึ่งจะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL ได้ ซึ่งหากระดับยา EVL มีการเปลี่ยนแปลงมากอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาได้ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษา^{4,6,7}

1.2. คำถามของการวิจัย (Research Questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

การให้ยาลดไขมัน atorvastatin ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL แล้วมีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงของผู้ป่วยที่คลินิกหลังการปลูกถ่ายไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง 12-hr AUC ของยา EVL หรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

1. การให้ยาลดไขมัน atorvastatin ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นยาสูงสุด (Cmax), ระยะเวลาถึงระดับยาสูงสุด (Tmax) ของยา EVL หรือไม่
2. การให้ยาลดไขมัน atorvastatin ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL มีผลต่ออาการทางคลินิกของผู้ป่วยหรือไม่ เช่น หน้าที่การทำงานของไต (GFR) ระดับไขมันโคเลสเตอรอลในเลือด ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือด
3. การให้ยาลดไขมัน atorvastatin ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL มีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยาหรือไม่ เช่น ปริมาณเกล็ดเลือด ค่าการทำงานตับ ค่าเอนไซม์ของกล้ามเนื้อ (CPK, LDH)

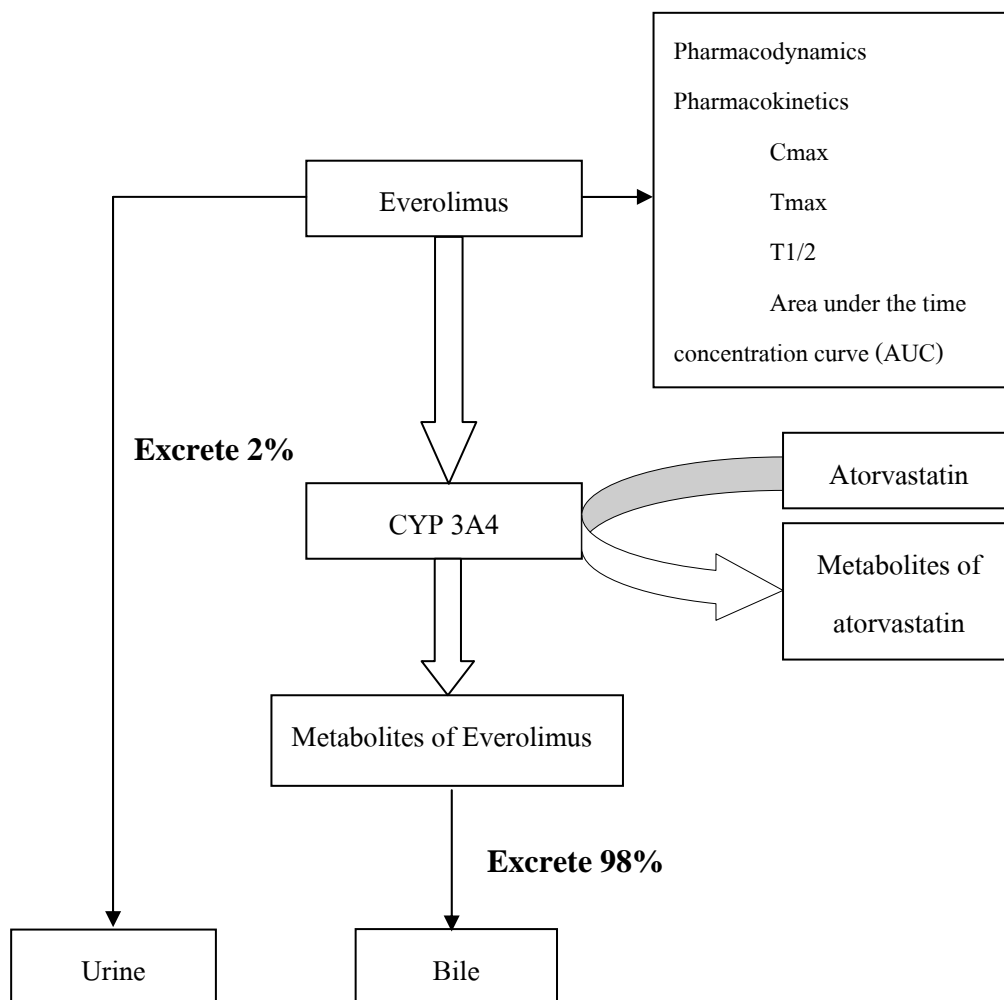
1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาถึงผลของยา atorvastatin ต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ 12-hr AUC ของยากดภูมิคุ้มกัน EVL ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและได้ยากดภูมิคุ้มกัน EVL แล้วมีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง
2. เพื่อศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแล้วได้ยา EVL ร่วมกับ atorvastatin เช่น หน้าที่การทำงานของไต (GFR) ระดับไขมัน โคเลสเตอรอลในเลือด ระดับไขมัน ไตรกลีเซอไรด์ในเลือด
3. เพื่อศึกษาถึงอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้ยาสองชนิดร่วมกัน เช่น ปริมาณเกล็ดเลือด ค่าการทำงานของตับ ค่าเอนไซม์ของกล้ามเนื้อ (CPK, LDH)

1.4. สมมติฐาน (Hypothesis)

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL แล้วมีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง เมื่อได้รับยาลดไขมันในกลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitors คือ atorvastatin แล้วจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างเวลาและความเข้มข้นยา (Area under the time concentration curve; AUC) ของยา EVL เนื่องจากยาทั้งสองชนิดนี้มีการเมตาบอลิซึมผ่านทางเอนไซม์ Cytochrome P450 subfamily 3A4 (CYP 3A4) ร่วมกัน

1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



แผนภูมิที่ 1.1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6. วิธีการดำเนินการวิจัย

- **รูปแบบการวิจัย (research design)** : การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) เป็น two-sample crossover design
- **ประชากรเป้าหมาย (population)** : ผู้ป่วยไทยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต แล้วได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL และมีภาวะไขมันในเลือดสูง
- **ประชากรตัวอย่าง (sample population)** : ผู้ป่วยไทยที่อายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต แล้วได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL และมีภาวะไขมันในเลือดสูง ที่มารับการตรวจรักษาที่คลินิกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

- จำนวนประชากรตัวอย่าง (sample size) : 20 ราย
- การสังเกตและการวัด (observation and measurement) : การวัดระดับยา EVL ที่เวลา ก่อนรับประทานยา และ 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา แล้วนำมาหาค่า 12-hour AUC ด้วยวิธี trapezoidal rule เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยา EVL และ EVL ร่วมกับ atorvastatin
- สิ่งแทรกแซง (intervention) : แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา EVL ก่อน และกลุ่มที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ atorvastatin ก่อน

1.7. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

หลักจริยธรรมพื้นฐาน 3 ข้อของ The Belmont Report ได้แก่

1. **หลักการเคารพในบุคคล (Respect of person)** ผู้ดำเนินการวิจัยจะอธิบายถึงจุดประสงค์และวิธีการที่จะใช้ในการวิจัย ประโยชน์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นขณะทำการวิจัย หรือความไม่สะดวกต่างๆที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการทดลอง ยืนยันที่จะให้ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะถอนตัวออกจากการศึกษาเมื่อไหร่ก็ได้ โดยการถอนตัวนั้นไม่ก่อให้เกิดอคติในการได้รับการดูแลรักษาพยาบาลต่อไป และข้อมูลจากการศึกษาจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ
2. **หลักการให้ประโยชน์** ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence) การวิจัยนี้จะคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีข้อบ่งชี้ที่จำเป็นต้องได้รับยา 2 ชนิดร่วมกัน คือเป็นผู้ป่วยหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา EVL และมีภาวะไขมันโคเลสเตอรอลในเลือดสูงมาเข้าร่วมวิจัย และในระหว่างเข้าร่วมวิจัยจะมีการเจาะตรวจระดับยา EVL ให้อยู่ในช่วงที่กำหนดคือ 3-12 ng/mL ซึ่งเป็นค่าที่มีข้อมูลบ่งชี้ว่าไม่เกิดการปฏิเสธของร่างกายแก่ผู้ป่วย ขนาดยาลดไขมัน atorvastatin ที่ได้รับในการวิจัยนี้กำหนดไว้ที่ 20 mg/day ตลอดการวิจัยเป็นเวลา 3 เดือน ซึ่งหากในผู้ป่วยรายใดที่ต้องมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาเพิ่มขึ้น จะต้องมีการเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาอย่างใกล้ชิด โดยมีการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยเพื่อสังเกตอาการ มีการเจาะเลือดติดตามค่าการทำงานของตับและค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อ (CPK) อย่างไรก็ตามขนาดยานี้เป็นขนาดยาที่ปลอดภัยในผู้ป่วยโรคไต (ขนาดยา atorvastatin ที่มีข้อมูลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตาม KDOQI guideline และ KDIGO guideline for transplantation คือ 10-40 มิลลิกรัมต่อวัน) ส่วนในรายที่มีการปรับขนาดยาลงมีการแนะนำและดูแลในเรื่องการปฏิบัติตัวอย่างใกล้ชิด เช่น การออกกำลังกาย และการรับประทานอาหาร

3. **หลักความยุติธรรม (Justice)** การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นไปตามเกณฑ์การคัดเข้าและออก (inclusion/exclusion criteria) ที่ตั้งไว้อย่างเคร่งครัด หากมีข้อมูลใหม่หรือผลการทดลองที่อาจเกิดอันตรายกับผู้เข้าร่วมวิจัย จะแจ้งให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทราบทันทีโดยไม่ปิดบัง และจะทำการสิ้นสุดการวิจัยทันทีเพื่อความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัย
- การวิจัยนี้ได้รับการลงทะเบียนงานวิจัยใน website: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) รหัสงานวิจัย NCT01780948

1.8. ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

จำนวนผู้ป่วย (number of cases) เนื่องจากยา EVL ยังเป็นยากลุ่มใหม่ที่เริ่มมีการใช้กันมากขึ้น แต่จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยายังไม่มาก จึงแก้ปัญหาคำการวิจัยด้วยการทำการศึกษาเป็นแบบ cross over study ความร่วมมือของผู้ป่วย (patient compliance) เนื่องจากผู้ป่วยต้องมารับการเก็บตัวอย่างเลือดบ่อย และในช่วงที่มีการเก็บเลือดต้องใช้เวลาานาน ซึ่งความสัมพันธ์ที่ติระหว่างแพทย์และผู้ป่วยจะทำให้ปัญหาส่วนนี้ลดลงไปได้

1.9. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

1. ทราบถึงผลของยาลดไขมันโคเลสเตอรอล atorvastatin ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL ซึ่งเป็นยากดภูมิกลุ่ม mTOR inhibitors ที่เริ่มมีการนำมาใช้มากขึ้น เนื่องจากมีผลการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพดีไม่น้อยกว่ายากดภูมิในกลุ่ม CNI และยังสามารถใช้ร่วมกับ CNI เพื่อจะช่วยให้ลดขนาดยา CNI ลงได้ และยังไม่มีการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็นที่รับยา EVL ร่วมกับ atorvastatin
2. ผลของการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของ atorvastatin ต่อ EVL มีผลต่อการพิจารณาใช้ยาทางคลินิกของผู้ป่วยเพื่อให้ได้รับประสิทธิภาพสูงสุดและเกิดผลข้างเคียงที่น้อยที่สุด
3. สามารถนำความรู้ที่ได้จากการวิจัยไปใช้ในการทำงานวิจัยต่อไปในอนาคต

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะไตวายเรื้อรังหรือในปัจจุบันเรียกว่าภาวะไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) คือ ภาวะที่ไตมีการบาดเจ็บเรื้อรังมานานมากกว่า 3 เดือนขึ้นไป ถึงแม้จะทำให้การรักษาที่ถูกต้องแล้วก็ตาม ไตก็ไม่สามารถกลับมาทำงานได้เป็นปกติเนื่องจากการลดลงของจำนวนหน่วยไต (nephron) โดย คำจำกัดความของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ปี พ.ศ. 2555 สามารถ วินิจฉัยการบาดเจ็บนั้นได้จากการตรวจพยาธิวิทยาของไต การตรวจเลือด การตรวจปัสสาวะ ตลอดจนการตรวจทางรังสีวิทยา ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มีค่าการทำงานของไตลดลง (Glomerular filtration rate; $GFR < 60$ มิลลิลิตร/นาที/1.73 m^2)⁸

ตารางที่ 2.1 เกณฑ์การวินิจฉัยไตวายเรื้อรัง

Marker of kidney damage (one or more)	Albuminuria ($AER \geq 30$ mg/24 hours; $ACR \geq 30$ mg/g or ≥ 3 mg/mmol) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorder Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	$GFR < 60$ ml/min/1.73 m ²

2.1. การแบ่งระยะของโรคไตวายเรื้อรัง (Staging of CKD)

ตาม KDIGO clinical practice guideline ปีพ.ศ. 2555 สามารถแบ่งระยะไตวายเรื้อรังใหม่ตามเกณฑ์ค่าการกรองของไต (GFR) และตามปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ดังนี้⁸

ตารางที่ 2.2 การแบ่งระยะไตวายเรื้อรังตามค่าการกรองของไต (GFR)

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

ตารางที่ 2.3 การแบ่งระยะไตวายเรื้อรังตามปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (albuminuria)

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximately equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased

สามารถนำเกณฑ์การแบ่งระยะไตวายเรื้อรังตามค่าการกรองและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมาช่วยในการทำนายปัจจัยเสี่ยงของผลลัพธ์ของภาวะไตวายได้ ดังนี้

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1 Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	A3 Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

รูปที่ 2.1 แสดงปัจจัยเสี่ยงตามระยะของภาวะไตวายเรื้อรัง

สีเขียว: low risk สีเหลือง: moderately increased risk สีส้ม: high risk สีแดง: very high risk

2.3. พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคและภาวะแทรกซ้อนต่างๆจากโรคไตวายเรื้อรัง

ไตมีหน้าที่สำคัญ 3 ประการ คือ

1. Excretion function ได้แก่ การขับของเสีย (waste product) ซึ่งเกิดจาก metabolism ของร่างกายออกมาทางปัสสาวะ เช่น ยูเรีย ครีเอตินีน เป็นต้น
2. Regulatory function ได้แก่ การควบคุมสมดุลของน้ำ กรดต่างและเกลือแร่ต่างๆในร่างกาย โดยการขับสารที่ร่างกายไม่ต้องการออกทางปัสสาวะ และเก็บสารที่ร่างกายต้องการเข้าสู่เส้นเลือด
3. Synthetic function ไตมีหน้าที่ในการสร้างฮอร์โมนต่างๆในร่างกาย อาทิเช่น การเปลี่ยนวิตามินดีให้เป็น active form (1,25 OH vitamin D) สร้างฮอร์โมน erythropoietin เพื่อใช้ในการสร้างเม็ดเลือด และหลั่งสาร rennin เมื่อร่างกายเกิดภาวะขาดสารน้ำ เป็นต้น

ภาวะไตวายเรื้อรัง ทำให้การทำงานของไตบกพร่อง หน้าที่ต่างๆของไตจะลดลง การสูญเสีย excretory function ทำให้มีสารต่างๆคั่งค้างในร่างกาย ส่วนการสูญเสีย synthetic function นั้นทำให้ร่างกายขาดสารต่างๆที่ผลิตจากไต ซึ่งความผิดปกติดังกล่าว อาจจะทำให้เกิดโรคและภาวะแทรกซ้อนต่างๆซึ่งอาจจะเป็นผลโดยตรง หรือเป็นผลโดยอ้อมจากการเปลี่ยนแปลงของระบบต่างๆในร่างกายให้ร่างกายมีการปรับตัว (adaptation) ต่อการสูญเสียการทำงานของไต ทำให้เกิดโรคและภาวะต่างๆตามมาได้เช่นกัน

2.4. การรักษาโรคไตวายเรื้อรัง

การรักษาโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 5 หรือ ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD) สามารถให้การรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต ซึ่งมีอยู่ 3 วิธี คือ

1. การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)
2. การล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis)
3. การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)

2.5. การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)

การปลูกถ่ายไตเป็นการรักษาผู้ป่วย ESRD ที่มีผลการรักษาดีที่สุดเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยวิธีอื่น⁹ เนื่องจากการบำบัดทดแทนไตวิธีนี้สามารถแก้ไขความผิดปกติของหน้าที่ไตได้ทั้ง 3 หน้าที่ คือ excretion, regulatory และ synthetic function มนุษย์ประสบความสำเร็จในการปลูกถ่ายไตครั้งแรกในปี พ.ศ. 2497 โดยเป็นการปลูกถ่ายระหว่าง identical twin หลังจากนั้นได้มีการพัฒนาความรู้ในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมากขึ้นเรื่อยๆ

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่าการปลูกถ่ายไตเป็นการรักษาบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ที่ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและให้คุณภาพชีวิตที่ดีกว่าการทำ RRT ด้วยวิธีอื่น ปีพ.ศ. 2515 ประเทศไทยได้ประสบความสำเร็จในการปลูกถ่ายไตครั้งแรก¹⁰ จากข้อมูลสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2552 มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมดถึงจำนวน 4,449 คน โดยในปี พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยมากถึง 308 คน

ในอดีตที่ผ่านมา ความสำเร็จในการปลูกถ่ายไตยังไม่ดี คือ อัตราการอยู่รอดของ graft ที่ 1 ปี อยู่ที่ร้อยละ 50 อัตราการตายอยู่ที่ร้อยละ 10-20 ในปีพ.ศ. 2523 ได้มีการพัฒนาครั้งสำคัญโดยการค้นพบยา cyclosporine (CSA) ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้ความสำเร็จในการปลูกถ่ายไตดีขึ้นกว่าในอดีตอย่างมีนัยสำคัญ คือ อัตราการอยู่รอดของ graft ที่ 1 ปี มากกว่าร้อยละ 80 อัตราการตายลดลงเมื่อมียากดภูมิที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น มีการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์น้อยลง และมีการดูแลผู้ป่วยทั้งทางอายุรกรรมและศัลยกรรมที่ดีขึ้น สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่เป็นการรักษามาตรฐานคือ การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน 3 ชนิด (triple therapy) คือ cyclosporine, prednisolone และ azathioprine การพัฒนาครั้งสำคัญอีก 2 ครั้ง คือ การค้นพบยากดภูมิคุ้มกัน tacrolimus (TAC) ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitor (CNI) เช่นเดียวกับ CSA ยา tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ถือเป็นทางเลือกที่สามารถใช้ทดแทน CSA ได้เนื่องจากมีการศึกษาที่พิสูจน์ถึงประสิทธิภาพของยา tacrolimus ว่ามีอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยและ graft เทียบเท่ากับ CSA ยากดภูมิคุ้มกันที่สำคัญอีก

ชนิดคือ mycophenolate mofetil (MMF) ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพเหนือกว่า azathioprine คือ สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute rejection) เมื่อให้ร่วมกับยา CSA และ corticosteroids ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มสุดท้ายที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมาในปีพ.ศ. 2542 คือ ยากลุ่ม mammalian target of rapamycin inhibitor (mTOR inhibitor) มียา 2 ชนิดที่อยู่ในกลุ่มนี้คือ sirolimus (SRL) และ everolimus (EVL) ปัจจุบัน เมื่อมียากดภูมิที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นทำให้อัตราการอยู่รอดของ graft ที่ 1 ปีเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 95

แม้ว่าอัตราการอยู่รอดของ graft ที่ระยะเวลา 1 ปี (short term outcome) จะถือว่าดีมาก แต่เมื่อติดตามไปในระยะยาว (long term outcome) กลับพบว่า อัตราการคงอยู่ของอวัยวะที่ปลูกถ่ายในระยะยาว เช่นที่ระยะเวลา 10 ปี กลับมีอัตราที่ไม่ดี สาเหตุหลักของการสูญเสียไตบริจาคหลังการปลูกถ่ายไตไปแล้ว 1 ปี พบลักษณะทางพยาธิวิทยาที่มีท่อไตเสื่อมสภาพและเกิดพังผืดในเนื้อไต (interstitial fibrosis and tubular atrophy) ซึ่งไม่ทราบสาเหตุการเกิดที่แน่นอน มีชื่อเรียกภาวะนี้หลายอย่าง เช่น transplant nephropathy, transplant glomerulopathy, chronic allograft injury, chronic allograft dysfunction และ chronic allograft nephropathy (CAN)¹

2.6. ภาวะการเสื่อมหน้าที่ของไตบริจาค (chronic allograft nephropathy)

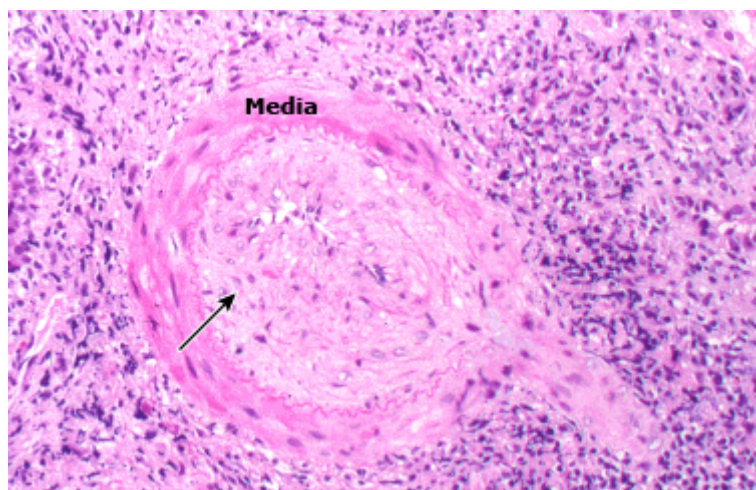
ภาวะ chronic allograft nephropathy (CAN) คือ การเสื่อมหน้าที่การทำงานของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย ร่วมกับการพบพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตประกอบด้วย chronic interstitial fibrosis, tubular atrophy, vascular occlusive changes และ glomerulosclerosis ซึ่งภาวะนี้ถือเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการสูญเสียอวัยวะที่ทำการปลูกถ่าย ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CAN ประกอบด้วย การปฏิเสธไตที่ปลูกถ่าย (Acute rejection), การใช้ยากดภูมิในกลุ่ม CNI เป็นระยะเวลานาน, การติดเชื้อไวรัสซีเอ็มวี และโรคร่วมอื่นๆของผู้ป่วย เช่น ความดันโลหิตสูงและระดับไขมันในเลือดสูง¹¹⁻²⁰

อุบัติการณ์ที่แน่นอนของ CAN นั้นไม่ทราบแน่นอน เนื่องจากในอดีตที่ผ่านมาไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่แน่นอนสำหรับภาวะนี้ การวินิจฉัยภาวะ CAN มักพบในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตไปแล้วมากกว่า 3 เดือน โดยอาศัยลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาจากการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต (allograft biopsy) และไม่พบสาเหตุจากการปฏิเสธไต (acute rejection) ภาวะความเป็นพิษจากระดับยากดภูมิสูง (drug toxicity) โดยเฉพาะยาในกลุ่ม CNI และไม่พบโรคอื่นๆที่อาจเป็นสาเหตุให้ไตเสื่อม ในทางคลินิก จะสงสัยภาวะนี้เมื่อพบมีการลดลงของการทำงานของไตซึ่งตรวจพบจากการที่มีค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นซึ่งโดยส่วนใหญ่ปริมาณโปรตีนจะมากจนเข้า nephritic range proteinuria และมีภาวะความดันโลหิตสูงที่คุมได้ยากขึ้น^{14, 21} แต่

อย่างไรก็ตามการตรวจพบอาการทางคลินิกดังที่กล่าวมามักพบในช่วงหลังของภาวะ CAN และส่วนใหญ่มักนำไปสู่ภาวะการสูญเสียไต (allograft loss)¹⁸

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของภาวะ CAN เกิดขึ้นในทุกส่วนของชิ้นเนื้อไต ดังนี้^{2, 14, 22, 23}

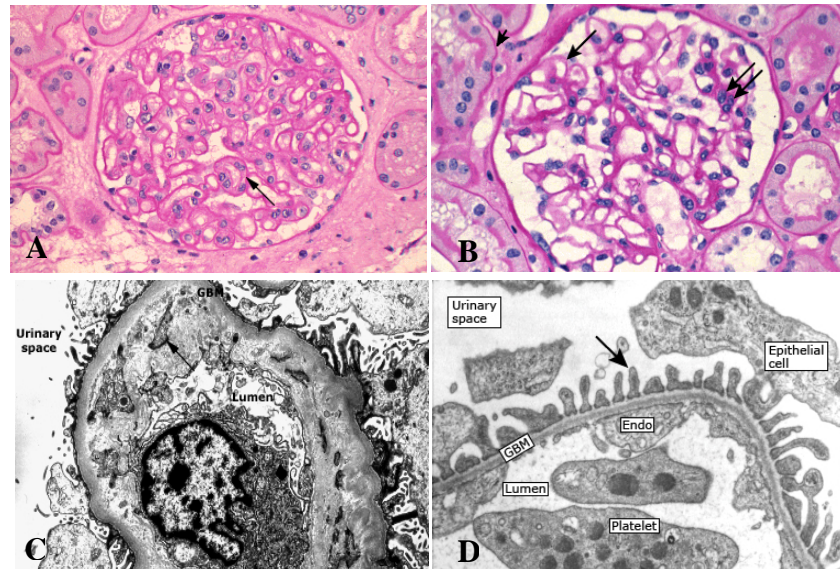
1. ผนังหลอดเลือด (vessel walls) มีการเปลี่ยนแปลงโดยมีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันมาสะสมอยู่ได้ชั้น intimal มีเม็ดเลือดขาว mononuclear cell มาสะสม มีการแบ่งตัวของ myofibroblast และมีการเสียรูปร่างและมีการแบ่งชั้นของผนังหลอดเลือดส่วน internal elastic lamina (disruption and duplication) มีสมมติฐานว่าเกิดการอักเสบและบาดเจ็บของเซลล์ผนังหลอดเลือด (endothelial inflammation) นำมาก่อนแล้วนำไปสู่การหนาตัวและการตีบของหลอดเลือด²³ ดังรูปที่ 2.1 การเปลี่ยนแปลงนี้เหมือนการเกิดภาวะ thrombotic microangiopathy (TMA) เมื่อตรวจดูจากการย้อม immunofluorescence พบมีการติดของ IgG, C3 และ fibrin²⁴



รูปที่ 2.2 แสดงภาพจาก light microscope พบมีการสะสมของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจนเกิดการตีบของหลอดเลือดแสดงถึง healed phase จากที่มีการอักเสบมาก่อน

2. Glomerular capillary walls ผนังหลอดเลือดมีการหนาตัวและมีการแยกเป็น 2 ชั้น (double contour appearance) คล้ายกับที่พบใน membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) แต่ไม่พบ dense deposit การตรวจพบพังศืดในไตและท่อไตฝ่อ (interstitial fibrosis/tubular atrophy) ร่วมกับผนัง glomerular basement membrane (GBM) แยกเป็น 2 ชั้นเป็นลักษณะที่พบบ่อยในภาวะไตเสื่อม(chronic nephropathy) ในเกณฑ์การวินิจฉัยลักษณะทางพยาธิวิทยาตาม BANFF classification system^{2, 25, 26} ลักษณะ glomeruli จะใหญ่และมีลักษณะเป็น lobular pattern หรือ segmental/global sclerosis จาก electron microscope มี mesangial cell interposition และ

subendothelial accumulation of electron-lucent material (ดังรูปที่ 2.2) ปัจจุบัน ใช้คำว่า “transplant glomerulopathy” (TG) ในการอธิบายลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบ MPGN โดยที่ตรวจไม่พบ immune complex



รูปที่ 2.3 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาในภาวะไตเสื่อม A) ภาพ light microscope พบ MPGN pattern ที่มีผนัง glomerular capillary หนาและแยกเป็น 2 ชั้น B) light microscope แสดง glomeruli ปกติ C) electron microscope ในภาวะ TG พบมี amorphous, electron-lucent material สะสมในผนัง capillary จนทำให้ vascular lumen ตีบแคบ D) EM ของ glomeruli ปกติ

3. Interstitial เกิดพังผืดในเนื้อไตและมีเซลล์อักเสบ mononuclear และ plasma cell เข้าไป อยู่ในเนื้อไตเป็นหย่อมๆ ร่วมกับการตรวจพบมีท่อไตฝ่อและเซลล์บุท่อไตหลุดลอก ซึ่งเป็นลักษณะที่ไม่จำเพาะ สามารถตรวจพบได้ในภาวะผิดปกติอื่น เช่น ความเป็นพิษจากยา CNI (CNI nephrotoxicity)²⁷

4. Peritubular capillary basement membrane splitting and lamination พบได้ในผู้ป่วยร้อยละ 60 จากการตรวจ EM¹⁴

ปัจจุบัน ใช้เกณฑ์ของ BANFF classification 2009^{26, 28} ในการแบ่งความรุนแรงของภาวะไตเสื่อม โดยดูลักษณะการเปลี่ยนแปลงและความรุนแรงของ interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA) ดังนี้

Grade I: mild interstitial fibrosis (6-25 % ของ cortical area) และ mild tubular atrophy (< 25 % ของ area of cortical tubules) อาจจะมีหรือไม่มีเปลี่ยนแปลงของ glomeruli และ vascular

Grade II: moderate interstitial fibrosis (25-50 % ของ cortical area), moderate tubular atrophy (26-50% ของ area of cortical tubules)

Grade III: severe interstitial fibrosis (> 50% ของ cortical area), severe tubular atrophy (> 50% ของ area of cortical tubules)

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ CAN

สามารถแบ่งปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ CAN เป็น 2 ชนิด คือ

1. Immunologic factors

- ภาวะปฏิเสธไต (acute rejection)²⁹⁻³³
- Immunosuppressive drugs การได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่เพียงพอเป็นการป้องกันไตเสื่อมจากภาวะปฏิเสธไต แต่ในขณะเดียวกัน ยากดภูมิบางชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง calcineurin inhibitors มีผลต่อผลลัพธ์ของไตที่ปลูกถ่ายในระยะยาว (long-term graft outcome)³⁴

2. Nonimmunologic factors^{11, 12, 35-37}

- ภาวะความดันโลหิตสูง
- Glomerular hyperfiltration and hypertrophy
- Superimposed recurrent or de novo renal parenchymal disease
- Delayed graft function
- Hyperlipidemia

พ.ศ. 2546 Nankivell และคณะ¹ ได้ทำการศึกษาที่เป็น prospective study ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจำนวน 120 คน โดยผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็น CNI คือ cyclosporine/tacrolimus , prednisolone และ azathioprine/mycophenolate mofetil (MMF) พบว่า CAN เป็นการเสื่อมหน้าที่ของไต และเป็นมากขึ้นตามระยะเวลา โดยจะพบพยาธิวิทยาที่มี tubulointerstitial damage เกิดขึ้นรวดเร็วตั้งแต่ในระยะ 1-2 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายไตซึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงในระยะแรกคือ immunologic factors ในระยะหลัง 1 ปีหลังการปลูกถ่ายไต จะพบมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา คือ arteriolar hyalinosis, ischemic glomerulosclerosis และ interstitial fibrosis ที่เป็นมากขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับภาวะความเป็นพิษที่เกิดจากยาในกลุ่ม CNI

(CNI toxicity) ที่ระยะเวลา 10 ปีหลังการปลูกถ่ายไต ดังตารางที่ 4 ดังนั้นแนวทางการรักษาภาวะไตเสื่อมขึ้นอยู่กับระยะเวลาหลังได้รับการปลูกถ่ายไต คือ การป้องกันการปฏิเสธไตในช่วง 1-2 ปีแรก และการจำกัดการได้ยากกลุ่ม CNI ในระยะหลังการปลูกถ่ายไต 1 ปีไปแล้ว

ตารางที่ 2.4 แสดง prevalence ของลักษณะทางพยาธิวิทยาตามระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต

Histologic Diagnosis	1 Yr	5 Yr	10 Yr
		<i>percent</i>	
Chronic allograft nephropathy			
Banff grade I	94.2	100.0	100.0
Banff grade II or III	24.7	65.9	89.8
Calcineurin-inhibitor nephrotoxicity	76.4	93.5	96.8
Arteriolar hyalinosis	62.0	90.3	100.0
Striped fibrosis	33.2	68.3	87.3
Tubular microcalcification	42.7	67.2	78.5

การพัฒนาขาดภูมิคุ้มกันในระยะต่อมาจึงมีการมุ่งคิดค้นยาที่มีประสิทธิภาพดี และไม่มีผลต่อการทำงานของไตในระยะยาวเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ CAN โดยยากกลุ่มใหม่คือ proliferative signal inhibitors (PSI) ที่ไปออกฤทธิ์ยับยั้งที่ mammalian target of rapamycin (mTOR inhibitors) ได้แก่ Sirolimus และ EVL กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่มนี้ จะมีผลต่อ cell cycle ในระยะหลัง โดยจะไปยับยั้ง proliferation signal ทำให้เซลล์หยุดอยู่ที่ระยะ G1 ไม่เข้าสู่ระยะ S ซึ่งฤทธิ์ antiproliferation นี้ไม่ได้มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันเท่านั้น แต่ยังมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือด (vascular smooth muscle cell) ด้วยเช่นกัน ซึ่งจะมีผลทำให้ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงที่หลอดเลือด (vascular remodeling) ซึ่งถือเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งในการเกิดการเสื่อมหน้าที่การทำงานของอวัยวะปลูกถ่าย

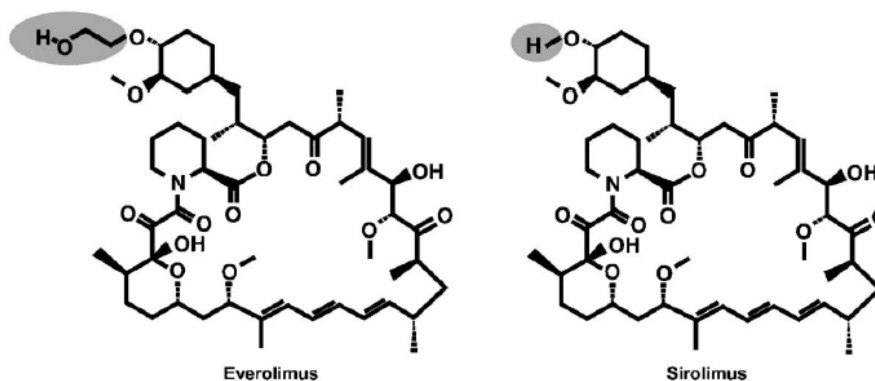
2.7. ยากดภูมิคุ้มกัน everolimus

ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มที่ไปจับกับตัวรับทำให้ไม่เกิดการแบ่งเซลล์ (proliferative signal inhibitors) ประกอบด้วยยา 2 ชนิด คือ sirolimus และ EVL

Sirolimus เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มแมคโครไลด์ซึ่งผลิตมาจากเชื้อราแอสดีโนมัยซีต (Actinomycete) และนำมาใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยยาจะไป

ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ตรงตำแหน่งจากระยะ G1 ไปสู่ระยะ S ในวงจรการแบ่งตัวของเซลล์³

EVL เป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (antiproliferative inhibitors) เช่นเดียวกับ sirolimus โดยการดัดแปลงโครงสร้างของยา sirolimus โดยการเติม 2-hydroxyethyl chain เข้าไปที่ตำแหน่งที่ 40 ของ sirolimus (รูปที่ 2.4) ผลของการดัดแปลงโครงสร้างของยา ทำให้ EVL เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่มีประสิทธิภาพดีมาก และใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ มีข้อดีคือ มีความคงตัวของยาและมีคุณสมบัติในการละลายดีกว่า sirolimus ซึ่งทำให้ยามีเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีขึ้น ทำให้ยา EVL ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประเทศยุโรปบางประเทศตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003 และได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปีค.ศ. 2004³⁸

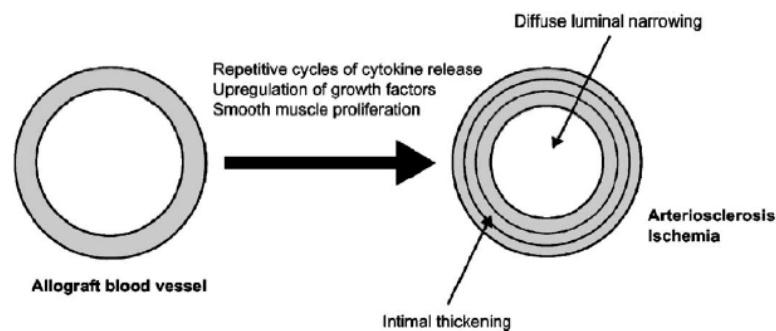


รูปที่ 2.4 แสดงโครงสร้างโมเลกุลของของ everolimus ที่ได้จากการดัดแปลงโครงสร้างของ sirolimus โดยการเติมสาย 2-hydroxyethyl เข้าไปที่ตำแหน่งที่ 40

ยา EVL ผลิตโดยบริษัท โนวาร์ติส ในชื่อผลิตภัณฑ์ Certican® มีน้ำหนักโมเลกุล 957 ดาลตัน มีประจุมากกว่า sirolimus สามารถละลายได้ในแอลกอฮอล์ อีเทอร์ อะซีโตไนไตรล์และ halogenated hydrocarbons ไม่ละลายในน้ำและ aloghatic hydrocarbons แสงและอุณหภูมิมีผลต่อการคงตัวของยา EVL พบว่า เมื่อเก็บตัวอย่างเลือดไว้ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส ระดับยาในเลือดจะคงตัวอยู่ได้นาน 8 เดือน

กลไกการออกฤทธิ์ของยา EVL คือ ในระดับเซลล์ ยา EVL จะไปจับกับโปรตีนในเซลล์ไซโตพลาสซึม FKBP-12 เกิดเป็นโมเลกุล EVL-FKBP-12 complex ซึ่งจะไปจับและรบกวนการทำงานของ mammalian target of rapamycin (mTOR) ซึ่งโปรตีน mTOR นี้มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการเมตาบอลิซึม การแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังนั้นเมื่อยาไปรบกวนการทำงานของ

โปรตีน mTOR นี้ทำให้เซลล์หยุดการทำงานที่ระยะ G1 ในวงจรการแบ่งตัวของเซลล์ จึงมีผลทำให้ไม่เกิดการแบ่งตัวของ T cell lymphocyte เมื่อถูกกระตุ้นจาก antigen กลไกการออกฤทธิ์ของยา EVL นี้ไม่ได้เกิดขึ้นแต่เฉพาะ T-cell เท่านั้น แต่ยังมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์เม็ดเลือดและการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด การยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดเมื่อเกิดการบาดเจ็บต่อผนังหลอดเลือด³⁹ ทำให้ไม่เกิดการหนาตัวของผนังหลอดเลือดนี้มีบทบาทสำคัญในการลดการเสื่อมหน้าที่ของอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่าย (progressive allograft dysfunction)⁴⁰ (รูปที่ 2.5)



รูปที่ 2.5 แสดงการเกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือด (Vascular remodeling) ในอวัยวะที่ทำการปลูกถ่ายซึ่งเป็นกุญแจสำคัญทำให้เกิดการเสื่อมหน้าที่ของอวัยวะที่ปลูกถ่าย

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา everolimus พบว่า^{6,38}

1. การดูดซึมยา (Absorption) เมื่อบริหารยาโดยการรับประทานจะมีสัดส่วนยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดคิดเป็น 16% ของปริมาณยาเริ่มต้น (Bioavailability) ความเข้มข้นยาขึ้นสูงสุด (tmax) ที่ 1-2 ชั่วโมง หลังการบริหารยาโดยการรับประทาน ระดับความเข้มข้นยาสูงสุด (Cmax) ขึ้นกับขนาดยาที่รับประทาน การบริหารยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงมีผลลดระดับความเข้มข้นยาสูงสุด (Cmax) และลดพื้นที่ใต้กราฟระหว่างเวลาและความเข้มข้นยา (AUC) ลง 60% และ 16% ตามลำดับ ดังนั้นเพื่อเป็นการลดความผันแปรของระดับความเข้มข้นยานี้แนะนำให้บริหารยาแบบเดี่ยวต่อเนื่องไปตลอด กล่าวคือ หากบริหารยาร่วมกับอาหารก็ให้ทำเช่นนั้นตลอดทุกครั้งที่ยบริหารยา

2. การกระจายตัวของยา (Distribution) พบว่า ร้อยละ 75 ของยาสะสมอยู่ในเม็ดเลือดแดง และร้อยละ 75 ของส่วนที่อยู่ในพลาสมาจะจับกับโปรตีนในพลาสมา ปริมาตรการกระจายยา (Volume of distribution; Vd) ในผู้ป่วยผ่าตัดปลูกถ่ายไต คือ 342 ± 107 ลิตร

3. การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism) ยา EVL ถูกเปลี่ยนแปลงที่ลำไส้และตับเป็นหลัก โดยผ่านการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A4, 3A5, 2C8 และ P-glycoprotein ค่าครึ่ง

ชีวิตของยาเอเวโรลิมูสอยู่ในช่วง 18-35 ชั่วโมง (ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 28 ชั่วโมง) ในขณะที่ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยา sirolimus คือ 62 ชั่วโมง เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตที่สั้นกว่าทำให้ต้องบริหารยาเอเวโรลิมูสวันละ 2 ครั้ง ในขณะที่บริหารยา sirolimus เพียงวันละครั้งเดียว

4. การกำจัดยาออกจากร่างกาย (Excretion) ร้อยละ 98 ของยาเอเวโรลิมูสถูกขับออกทางน้ำดี ในรูปของยาที่ผ่านการเมตาบอลิซึมแล้ว (metabolites) ส่วนอีกร้อยละ 2 ถูกขับออกทางปัสสาวะ

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเมื่อเข้าสู่ระดับคงที่ (steady state) พบว่า ยาเอเวโรลิมูสจะเข้าสู่ระดับคงที่ใช้เวลาเท่ากับ 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา คือ 4 วัน ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นยาขึ้นสูงสุด (tmax) เท่ากับ 1-2 ชั่วโมงหลังจากการบริหารยา ในการศึกษาโดยบริหารยาขนาด 0.75 mg วันละสองครั้งและ 1.5 mg วันละสองครั้ง พบว่า ความเข้มข้นยาสูงสุดเฉลี่ย (Cmax average) อยู่ที่ 11.1±4.6 ng/ml และ 20.3±8.0 ng/ml ตามลำดับ ระดับความเข้มข้นยาล่าสุดเฉลี่ยก่อนบริหารยามื้อถัดไป (Cmin, predose trough level) เท่ากับ 4.1±2.1 ng/ml และ 7.1±4.6 ng/ml ตามลำดับ พื้นที่ใต้กราฟระหว่างเวลาและความเข้มข้นของยาเฉลี่ย (mean AUC) เท่ากับ 75±31 ng·hr/ml และ 131±59 ng·hr/ml ตามลำดับ ระดับความเข้มข้นยาล่าสุด (Cmin) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับพื้นที่ใต้กราฟระหว่างเวลาและความเข้มข้นของยา (AUC) โดยมีสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์อยู่ระหว่าง 0.86-0.94 (ระดับความสัมพันธ์ที่มากกว่า 0.8 แสดงถึงความสัมพันธ์ต่อกันมาก) ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาเท่ากับ 28±7 ชั่วโมง^{6,38}

ผู้ที่มีความผิดปกติในการทำงานของไต (renal impairment) โดยที่ค่าการกำจัดครีเอตินินอยู่ระหว่าง 11-107 ml/min ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเอเวโรลิมูส ดังนั้นไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ในผู้ที่มีความผิดปกติของการทำงานของตับ (hepatic impairment) พบว่า การศึกษาในผู้ที่มีการทำงานของตับผิดปกติระดับ Child-Pugh class B มีพื้นที่ใต้กราฟระหว่างเวลาและความเข้มข้นของยาเฉลี่ย (mean AUC) เพิ่มขึ้น 2 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่แข็งแรง ไม่มีความผิดปกติของตับ โดย AUC ที่เปลี่ยนแปลงนี้มีความสัมพันธ์กับระดับบิลิรูบินที่สูงมากกว่า 34 mmol/L INR > 1.3 และระดับอัลบูมินที่น้อยกว่า 35 g/dL ดังนั้น ในผู้ที่มีความผิดปกติการทำงานของตับระดับ Child-Pugh A และ B ต้องมีการปรับลดขนาดยาครั้งหนึ่ง และต้องมีการเจาะตรวจระดับยาอย่างใกล้ชิด ส่วนใน Child-Pugh C นั้นไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ปัจจัยทางด้านอายุ เพศและน้ำหนักตัวในผู้ใหญ่พบว่า ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาเอเวโรลิมูส ปัจจัยทางด้านเชื้อชาติพบว่า ในคนผิวดำมีอัตราการขจัดยามากกว่าเชื้อชาติอื่นร้อยละ 20³⁸

จากการศึกษาพบว่า ยาเอเวอโรลิมุสมีความผันแปรทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล (interindividual variability) สูงถึงร้อยละ 85.4 และความผันแปรในระหว่างบุคคลเมื่อทำที่เวลาต่างกัน (intraindividual interoccasional variability) สูงถึงร้อยละ 40.8 จึงแนะนำให้มีการเจาะตรวจติดตามระดับยา (Therapeutic drug monitoring) โดยการตรวจระดับความเข้มข้นยาค่ำสุดก่อนการบริหารยามื้อถัดไป (Cmin) เนื่องจากค่านี้มีความสัมพันธ์สูงกับพื้นที่ใต้กราฟของยา (AUC) ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น³⁸

ระดับความเข้มข้นยาที่เหมาะสมนั้นพบว่า มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา EVL โดยเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นยาค่ำสุด (Cmin, trough level) ในช่วงน้อยกว่า 3 ng/mL, 3-8 ng/mL และมากกว่า 8 ng/mL ติดตามการรักษาเป็นเวลา 12 เดือน พบว่า ในด้านประสิทธิภาพนั้นเมื่อเปรียบเทียบจากอัตราการเกิดการปฏิเสธไตจากการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต (biopsy proven acute rejection; BPAR) พบว่าเท่ากับร้อยละ 45.3, ร้อยละ 16.8 และร้อยละ 8.4 ตามลำดับ อัตราการสูญเสียอวัยวะ (graft loss) ร้อยละ 20.3, ร้อยละ 4.4 และร้อยละ 2.8 ตามลำดับ ในด้านความปลอดภัยนั้น วัดจากอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ระดับไขมัน โคเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เกิดเลือดดำ พบว่า อัตราการเกิดไขมันโคเลสเตอรอลในเลือดสูงคิดเป็นร้อยละ 78.9, ร้อยละ 84.3 และร้อยละ 83.8 ตามลำดับ อัตราการเกิดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงคิดเป็นร้อยละ 18.2, ร้อยละ 21.2 และร้อยละ 26.7 ตามลำดับ อัตราการเกิดเกล็ดเลือดต่ำคิดเป็นร้อยละ 5.5, ร้อยละ 4.0 และร้อยละ 6.6 ตามลำดับ ดังนั้นระดับยาที่เหมาะสมในการศึกษานี้คือ Cmin 3-8 ng/mL จากการศึกษาแสดงว่าระดับความเข้มข้นยาที่สูงมีประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้นแต่อย่างไรก็ตามระดับสูงสุด(upper limit)ของความเข้มข้นยาที่ถูกจำกัดจากผลข้างเคียงของยา จากการศึกษาแนะนำให้ใช้ระดับความเข้มข้นยาที่เหมาะสมคือ 3-8 ng/mL

ในด้านประสิทธิภาพของยามีการศึกษาที่สนับสนุน ดังนี้

พ.ศ. 2547 Nashan และคณะ⁴¹ ทำการศึกษา phase II ของการพัฒนา ยา EVL ชื่อการศึกษา B 156 ระยะเวลา 3 ปี ทำการศึกษาในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตจำนวน 111 ราย โดยสุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ทั้งสองกลุ่มจะได้รับยา EVL 3 มิลลิกรัมต่อวัน corticosteroid และ Basiliximab ซึ่งเป็น anti interleukin-2 receptor ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 53 ราย จะได้รับยา CsA ขนาดปกติ โดยระดับยา CsA อยู่ในช่วง 125-250 ng/mL (full-dose cyclosporine) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 58 ราย ได้รับยา CsA ขนาดลดลงโดยให้ระดับยา CsA อยู่ในช่วง 50-100 ng/mL (reduce-dose cyclosporine) วัดผลต่อความล้มเหลวทางด้านประสิทธิภาพโดยวัดจากอัตราการปฏิเสธไตที่วินิจฉัยจากการเจาะตรวจชิ้น

เนื้อ (Biopsy proven acute rejection; BPAR) การสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่าย อัตราการตาย และไม่มาติดตามการรักษาที่ 6 เดือน 12 เดือนและ 36 เดือน พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ reduce-dose CsA มีผลต่อความล้มเหลวทางด้านประสิทธิภาพน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา full-dose CsA ในทุกช่วงเวลา และค่าการทำงานของไตที่ปลูกถ่ายดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ reduce-dose CsA โดยวัดค่าการทำงานของไตจากระดับครีเอตินินในเลือด ค่าการกำจัดครีเอตินิน (creatinine clearance; CLCr) จากการศึกษานี้แสดงถึงการเสริมฤทธิ์กันของยา EVL และ CsA ทำให้สามารถลดขนาดยา CsA ลงได้โดยไม่ทำให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาอวัยวะที่ปลูกถ่ายและทำให้ค่าการทำงานของไตดีขึ้น

พ.ศ. 2548 การศึกษาใน phase III ของยา EVL จำนวน 2 การศึกษา คือ การศึกษาของ Stefan Vitko และคณะ^{5,42} และการศึกษาของ Lorber MI และคณะ⁴³ ทำในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายใหม่จำนวน 583 รายและ 588 รายตามลำดับโดยผู้ป่วยทุกรายได้รับยา CsA ขนาดปกติและ corticosteroid จากนั้นแบ่งกลุ่มโดยการสุ่มเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา EVL 1.5 mg/day กลุ่มที่ 2 ได้รับยา EVL 3 mg/day กลุ่มที่ 3 ได้รับยากดภูมิเป็น mycophenolate mofetil 2 g/day ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 2 ปี วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือ เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดความล้มเหลวในประสิทธิภาพการรักษาโดยวัดผลจากการเกิดการปฏิเสธไตที่วินิจฉัยจากการเจาะตรวจชิ้นเนื้อ (Biopsy proven acute rejection; BPAR) การสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่าย อัตราการตาย และไม่มาติดตามการรักษาที่ระยะเวลา 12 และ 36 เดือน ผลการศึกษารองที่ต้องการศึกษาคือ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการคงอยู่ของอวัยวะที่ปลูกถ่าย พบว่า ประสิทธิภาพของยาโดยวัดจากความล้มเหลวของการรักษาไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม และพบว่าอุบัติการณ์ของการปฏิเสธไตชนิด antibody-mediated ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา EVL แต่ในกลุ่มที่ได้รับ EVL มีค่าครีเอตินินในเลือดสูงกว่า แต่เมื่อติดตามไปที่เวลา 12 เดือนแล้วทำการลดขนาดยา CsA ลงให้ได้ระดับยาต่ำสุดก่อนบริหารยามื้อถัดไป (trough blood level) อยู่ในช่วง 50-75 ng/mL และคงระดับยา EVL ไว้ที่อย่างน้อย 3 ng/mL พบว่าระดับครีเอตินินค่อยๆลดลงแสดงให้เห็นว่ายา EVL เองไม่ได้มีผลให้การทำงานของไตแย่ลง แต่เป็นผลจากการที่ยา EVL ไปทำให้ยา CsA เกิดพิษต่อไตมากขึ้น ซึ่งเคยมีการศึกษาถึงผลเช่นเดียวกันนี้ในผู้ที่ได้รับยา CsA ร่วมกับยา sirolimus ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับ EVL นั่นเอง

จากการศึกษาที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่ายา EVL เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต และจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์โดยมีผลต่อ

T cell lymphocyte และ non immune cell คือ เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดทำให้ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อหลอดเลือดซึ่งเป็นกุญแจสำคัญที่ป้องกันการเกิดภาวะไตเสื่อมในระยะยาว (CAN) ปัจจุบันจึงมีการใช้ยากดภูมิในกลุ่มนี้มากขึ้นเพื่อพยายามจะลดขนาดการใช้ยากดภูมิกลุ่ม CNI ลงโดยหวังผลต่อการทำงานของไตในระยะยาว มีการศึกษาถึงผลการใช้ยา EVL เพื่อลดขนาดยากดภูมิกลุ่ม CNI ลงและผลต่อค่าการทำงานของไตหลายการศึกษาพบว่า มีผลดีต่อค่าการทำงานของไตทั้งในกลุ่มที่เริ่มให้ยา EVL ตั้งแต่หลังการปลูกถ่ายไตและกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ CAN แล้วจึงเปลี่ยนมาใช้ยา EVL ดังนี้

พ.ศ. 2547 Stefan Vitko และคณะ⁴⁴ ได้ทำการศึกษาเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมของ EVL และ CsA โดยการตรวจวัดระดับยา (Therapeutic drug monitoring) CsA ทำการสุ่มผู้เข้าร่วมทดลองเป็น 2 กลุ่ม ทั้ง 2 กลุ่มได้รับยา corticosteroid ร่วมกับยา CsA โดยปรับขนาดยาให้ได้ระดับยา CsA ที่ชั่วโมงที่ 2 หลังการบริหารยา (C2 monitoring) อยู่ในช่วงที่กำหนด และให้ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับยา EVL 1.5 mg/day ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยา EVL 3 mg/day วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือ ค่าการทำงานของไตวัดจากค่าการกรองของไต (Glomerular filtration rate; GRF)และการกำจัดครีเอตินินทางปัสสาวะ (creatinine clearance; CLCr) หรือระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) พบว่าการให้ยา EVL ร่วมกับ CsA ในขนาดที่ลดลงมีผลให้ค่าการทำงานของไตดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ให้ CsA ขนาดปกติและอุบัติการณ์ของความล้มเหลวในการรักษาก็ไม่ได้เพิ่มมากกว่าการใช้ CsA ขนาดสูง จากการศึกษาพบว่า เมื่อให้ยา 2 ชนิดร่วมกันสามารถลดขนาดยา CsA ลงได้ถึงร้อยละ 57 โดยไม่ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลง แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีตัวเลขระดับยา CsA ที่แน่นอนว่าลดลงได้ถึงเท่าไรจึงจะปลอดภัยและยังคงประสิทธิภาพการรักษาไว้ได้ดี

พ.ศ. 2552 Cataneo-Davilla และคณะ⁴⁵ ทำการศึกษาผลการทำงานของไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยากดภูมิในกลุ่ม CNI คือ CsA หรือ Tacrolimus (CNI-based immunosuppression regimen) และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเสื่อมหน้าที่ของไต (CAN) จากการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต จากนั้นเริ่มให้ยากดภูมิ EVL ทำการสุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ค่อยๆลดขนาดยากดภูมิ CNI ลงร้อยละ 80 ของขนาดยาตั้งต้น ภายใน 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ค่อยๆลดขนาดยากดภูมิ CNI ลงจนหยุดภายใน 8 สัปดาห์และเริ่มยากดภูมิ mycophenolate mofetil หรือ azathioprine โดยในระหว่างการศึกษามีการปรับขนาดยา EVL เพื่อให้ได้ระดับยาอยู่ในช่วงที่เหมาะสมคือ 3-8 ng/mL วัดผลการทำงานของไตโดยดูจากระดับครีเอตินินในเลือดและค่าการกรองของเสียจากไต (estimated GFR) พบว่า เมื่อติดตามไปที่ระยะเวลา 12 เดือนค่าการทำงานของไตจาก

เดิมที่มีแนวโน้มค่อยๆลดลงกลับเริ่มคงที่และในบางรายค่อยๆดีขึ้น โดยที่มีความปลอดภัย และความเสถียรต่อการเกิดการปฏิเสธไตต่ำ ดังนั้นสูตรยากดภูมิที่มี EVL ยืนพื้นและพยายามลดการใช้ยากดภูมิ CNI ลงในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ CAN น่าจะมีผลดีต่อการทำงานของไตในระยะยาว

พ.ศ. 2554 Novoa PA และคณะ⁴⁶ ทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายใหม่จำนวน 114 ราย โดยทุกรายได้รับยากดภูมิ EVL (ระดับยาอยู่ในช่วง 3-8 ng/mL) CsA และ corticosteroid จากนั้นทำการสุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ค่อยๆลดขนาดยา CsA ลงจนหยุดที่ 4-6 เดือน ร่วมกับปรับระดับยา EVL ให้อยู่ในช่วง 6-12 ng/mL กลุ่มที่ 2 ปรับลดขนาดยา CsA ลง ผลการศึกษาเปรียบเทียบค่าการทำงานของไตจากระดับครีเอตินินในเลือดและค่าการกรองของเสียจากไต พบว่า ค่าการทำงานของไตในกลุ่มที่หยุดยา CsA ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ลดขนาดยาลง และความล้มเหลวด้านประสิทธิภาพการรักษาไม่แตกต่างกัน

จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา^{6, 38, 47, 48} พบว่า มีผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ (adverse drug events) หลายอย่างที่เกิดขึ้นร่วมกันในยากดภูมิกลุ่มยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (class effect) และการเกิดขึ้นกับขนาดยากดภูมิที่ได้รับ ผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อย คือ ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ความผิดปกติในการเมตาบอลิซึมของไขมันมีหลักฐานว่ามีความสัมพันธ์กับการทำงานของเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส (lipoprotein lipase) และการลดลงของการสลาย VLDL apolipoprotein B100 มีการศึกษาเกี่ยวกับยา sirolimus พบอัตราการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติร้อยละ 30 ถึง 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้และขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ จากการศึกษาในยา EVL คือ การศึกษาของ Stefan Vitko และคณะในปีพ.ศ. 2547 (A2306 และ A2307 study) ที่กล่าวมาแล้วข้างต้นพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ขนาดยา 1.5 มิลลิกรัมต่อวันและ 3.0 มิลลิกรัมต่อวัน มีผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและต้องได้รับยาลดไขมันซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่มสแตตินถึงร้อยละ 58.9 และร้อยละ 66.4 ตามลำดับ ส่วนในการศึกษาที่ A2307 ก็ไม่แตกต่างกันคือ มีผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจนต้องได้รับการรักษาด้วยยาถึงร้อยละ 66.7 และร้อยละ 72.7 ตามลำดับ ในส่วนของ EVL นั้นเชื่อว่ายาไปมีผลต่อการเพิ่มการแสดงออกของยีนส์ apo CIII ซึ่งเป็นปัจจัยที่ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส และยา EVL ยังมีผลเพิ่มความเข้มข้นของกรดไขมันในร่างกายขึ้นร้อยละ 42 ซึ่งเป็นผลจากการที่ยาไปกระตุ้นการสังเคราะห์กรดไขมันในตับ

2.8. แนวทางการดูแลรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต

พ.ศ. 2546 กองทุนโรคไตแห่งชาติ(National Kidney Foundation ; NKF-KDOQI)ในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ตีพิมพ์แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตในด้านภาวะไขมันในเลือดสูง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงมาก และในปีพ.ศ.2552 ได้มีการตีพิมพ์แนวทางการดูแลรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตของ KDIGO clinical practice guideline คือ ถ้าผู้ป่วยมีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมีระดับ LDL-cholesterol มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ต้องได้รับการรักษาโดยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (Lifestyle modification) ทั้งในเรื่องการรับประทานอาหารและการออกกำลังกาย และถ้าระดับไขมันยังสูงต้องได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 2.5 แสดงแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

Dyslipidemia	Goal	Initiate	Increase	Alternative
TG \geq 500 mg/dL	TG <500 mg/dL	TLC	TLC + Fibrate or Niacin	Fibrate or Niacin
LDL 100-129 mg/dL	LDL <100 mg/dL	TLC	TLC + low dose Statin	Bile acid seq. or Niacin
LDL \geq 130 mg/dL	LDL <100 mg/dL	TLC + low dose Statin	TLC + max. dose Statin	Bile acid seq. or Niacin
TG \geq 200 mg/dL and non-HDL \geq 130 mg/dL	Non-HDL <130 mg/dL	TLC + low dose Statin	TLC + max. dose Statin	Fibrate or Niacin

To convert mg/dL to mmol/L, multiply triglycerides by 0.01129, and cholesterol by 0.02586.

Abbreviations: TG, triglycerides; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; TLC, therapeutic lifestyle changes.

ผู้ป่วยที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงต้องได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันที่ไปยับยั้งเอนไซม์ HMG Co-A reductase ยาในกลุ่มนี้ เช่น simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin, pravastatin ส่วนใหญ่ต้องได้รับการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต มีเพียง atorvastatin (ATV) ที่ไม่ต้องมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต ซึ่งในปัจจุบันนี้พบ ATV เป็นยาที่มีการสั่งจ่ายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพราะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการลดโคเลสเตอรอล และสามารถให้ในผู้ที่มิโรคไตเรื้อรังได้

2.9. ยา Atorvastatin

Atorvastatin หรือชื่อการค้า Lipitor[®] เป็นยาในกลุ่ม statin ใช้ในการลดระดับไขมันโคเลสเตอรอลในเลือด ช่วยในกระบวนการ stabilized plaque และป้องกันภาวะหลอดเลือดสมอง (stroke) ผ่านกลไกด้านการอักเสบ (anti-inflammatory) ATV ได้รับการสังเคราะห์ขึ้นในปี ค.ศ. 1985 โดยบริษัท Pfizer

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action) ของยา พบว่า ATV เป็น competitive inhibitor ของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ในภาวะปกติ เอนไซม์นี้มีหน้าที่ในการกระตุ้นปฏิกิริยาในการเปลี่ยนจาก 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) ไปเป็น mevalonate ซึ่งเป็น metabolites ที่สำคัญในกระบวนการสังเคราะห์ไขมันโคเลสเตอรอลในตับ ดังนั้น การไปยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ไปลดการสังเคราะห์ไขมันโคเลสเตอรอลจากตับ ช่วยเพิ่มตัวจับไขมัน LDL ที่เซลล์ตับ (LDL receptor on hepatocyte) ทำให้มีการขนส่งไขมัน LDL เข้าสู่เซลล์ตับมากขึ้น ระดับไขมัน LDL ในเลือดจึงลดลง ในขณะเดียวกัน ยังสามารถช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และช่วยเพิ่มระดับไขมัน HDL ได้เล็กน้อย

เภสัชจลนศาสตร์ของยา atorvastatin

1. การดูดซึม (Absorption) หลังรับประทานยาไป ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว เวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุด (Tmax) คือ 1-2 ชั่วโมง ค่า bioavailability ของยาร้อยละ 14 ยาจะผ่านการขจัดทางลำไส้และ first pass metabolism อาหารรบกวนการดูดซึมยา ATV โดยทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือด (Cmax) ลดลง ร้อยละ 25 และมีการลดลงของค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างเวลาและความเข้มข้นของยา (Area under the time concentration curve; AUC) ร้อยละ 9 แต่อย่างไรก็ตามอาหารไม่ได้มีผลต่อประสิทธิภาพการลดระดับไขมัน LDL ในเลือดของยา ATV

2. การกระจายยา (Distribution) ยา ATV มีการจับกับอัลบูมินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 98 ปริมาตรการกระจายยา (Vd) ของ atorvastatin acid คือ 381 ลิตร ซึ่งปริมาตรการกระจายยาที่สูงมากกว่าปริมาตรน้ำในร่างกายบ่งชี้ว่า ยามีการจับตัวกับ peripheral tissue ได้ดีมาก

3. Metabolism ยา ATV มีการเมตาบอลิซึมผ่านทาง cytochrome P450 3A4 hydroxylation (CYP3A4) เพื่อเปลี่ยนจากยา ATV ไปเป็น active metabolites คือ ortho- and parahydroxylated metabolites ซึ่ง metabolites ตัวนี้มีความสำคัญในการทำหน้าที่ในการออกฤทธิ์ถึงร้อยละ 70 ของปริมาณยาทั้งหมด (HMG-CoA reductase activity) จากการที่ยา ATV เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 หากผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นตัวยับยั้ง (inhibitor) หรือตัวกระตุ้น (inducer) ของเอนไซม์ CYP3A4 ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระดับยา ATV ในเลือดเพิ่มขึ้นและลดลง ตามลำดับ และขณะเดียวกันพบว่า metabolites ของ ATV ก็เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เช่นกัน

4. การขจัดยา (Elimination) ยาถูกขจัดทาง hepatic biliary excretion เป็นส่วนใหญ่ มีเพียงส่วนน้อย คือ น้อยกว่าร้อยละ 2 ที่ถูกขจัดออกทางปัสสาวะ ยา ATV มีค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life; T_{1/2}) 14 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของ HMG-CoA reductase inhibitory activity คือ 20-30 ชั่วโมง ซึ่งน่าจะเป็นผลจากของ active metabolites นอกจากนี้ ATV ยังเป็น substrates ของ

intestinal P-glycoprotein efflux transporter ซึ่งทำงานในการขนส่งยา ATV กลับสู่ลำไส้ในช่วงที่มีการดูดซึมยา⁴⁹

ในผู้ป่วยที่มีโรคตับ ระดับความเข้มข้นยาในเลือดมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติ ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง child A มีการเพิ่มขึ้นของ Cmax และ AUC 4 เท่า และในผู้ป่วย child B มีการเพิ่มขึ้นของ Cmax 16 เท่า และมีการเพิ่มขึ้นของ AUC 11 เท่า

พบว่า pharmacogenetic มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงยา ATV มี genetic polymorphisms หลายชนิดมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงจากยา ATV ที่เพิ่มสูงขึ้น ปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นมีสมมติฐานว่าสัมพันธ์กับระดับ active metabolites ที่สูงขึ้นในเลือด เช่น atorvastatin lactone และ p-hydroxyatorvastatin จึงมีข้อเสนอแนะว่าควรมีการติดตามระดับยา ATV และ active metabolites ในผู้ที่มี gene susceptibility⁵⁰

2.10 การบริหารยาเอเวอโรลิมูสร่วมกับยาอะทอวาสแตติน

พ.ศ. 2544 John M. Kovarik และคณะ^{4, 51} ได้ศึกษาผลของเชื้อชาติและยาที่ได้รับต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตไปเป็นระยะเวลา 6 เดือนจำนวน 673 ราย แล้ววัดผลของเชื้อชาติและยาอื่น ๆ ต่อการขจัดยา EVL ออกจากร่างกายและระดับยา พบว่า ในกลุ่มชนผิวดำจะมีค่าการขจัดยา (clearance) สูงกว่าประชาชนกลุ่มอื่นร้อยละ 20 ในขณะที่ยาที่ถูกเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 จะไปลดการขจัดยา EVL และทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น โดยยาที่มีผลในการศึกษานี้คือ erythromycin, fluconazole, itraconazole และ verapamil ส่วนยา HMG-CoA reductase inhibitors นั้นมีข้อมูลว่าไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL แต่ผลของยา EVL ต่อยา statin นั้นไม่ทราบเนื่องจากไม่ได้มีการวัดระดับยา จึงควรมีการศึกษาถึงผลของยา EVL ต่อยา statin ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและต้องได้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่อง

พ.ศ. 2545 Kovarik และคณะ⁵² ได้ศึกษาผลของการให้ยากดภูมิคุ้มกัน EVL ร่วมกับยาลดไขมัน 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors คือ ATV และ Pravastatin แล้วดูผลกระทบบางอย่างต่อกันในด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ศึกษาในผู้ชายที่มีสุขภาพแข็งแรง 24 ราย โดยผู้เข้าร่วมทั้ง 24 รายจะได้รับ single-dose oral treatment 3 อย่าง คือ EVL 2 mg, ATV 20 mg หรือ Pravastatin 20 mg และ EVL 2 mg + ATV 20 mg/ Pravastatin 20 mg และทำการเก็บเลือดก่อนและหลังรับประทานยาแล้วหาค่าระดับความเข้มข้นยาสูงสุด (Peak concentration; Cmax) เวลาที่ยาถึงระดับความเข้มข้นสูงสุด (time to reach the peak; tmax) ค่าครึ่ง

ชีวิต (half-life; $t_{1/2}$) และ area under the concentration-time curve(AUC) พบว่า การให้ยา EVL ร่วมกับ ATV หรือ Pravastatin ไม่ส่งผลกระทบต่อยา EVL คือ C_{max} ของ EVL ลดลงเพียงร้อยละ 9 และร้อยละ 10 ตามลำดับ ส่วน AUC of EVL ลดลงเพียงร้อยละ 5 และร้อยละ 6 ตามลำดับ ในขณะที่ผลของยา EVL ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ATV/Pravastatin ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ HMG-Co A reductase inhibitors ไม่เกินร้อยละ 16 ซึ่งไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดของยาที่ให้ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาในคนสุขภาพแข็งแรง และศึกษาผลของยาที่ได้รับเพียงครั้งเดียว การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและได้รับยาต่อเนื่องจึงต้องได้รับการศึกษาต่อไป

เป็นที่มาของงานวิจัยนี้ ที่ต้องการทราบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและได้รับยากดภูมิ EVL แล้วมีภาวะไขมันในเลือดสูง เมื่อได้รับยา ATV แล้วจะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL หรือไม่เนื่องจากยาทั้งสองชนิดมีการเมตาบอลิซึมผ่านทางเอนไซม์ตัวเดียวกัน

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1. รูปแบบงานวิจัย (research design)

Experimental, two-sample crossover clinical trial

3.2. ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

3.2.1. ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (Population) คือ ผู้ป่วยไทยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต แล้วได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL และมีภาวะไขมันโคเลสเตอรอลในเลือดสูง

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือ ผู้ป่วยไทยที่อายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต แล้วได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL และมีภาวะไขมันในเลือดสูง ที่มารับการตรวจรักษาที่คลินิกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยมีกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษาและตัดออกจากการศึกษาดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้หญิงหรือผู้ชายที่มีอายุมากกว่า หรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต และได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL อยู่แล้วหรือมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยา EVL คือ มีผลพยาธิวิทยาจากการเจาะชิ้นเนื้อไต เข้าได้กับภาวะไตเสื่อมจากภาวะเป็นพิษจากยากดภูมิคุ้มกัน calcineurin inhibitor (CNI intoxication) และได้รับการปรับยา EVL จนได้ระดับยาอยู่ในช่วง 3-12 ng/mL เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์
3. ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต แล้วได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL และมีภาวะไขมันโคเลสเตอรอลในเลือดสูง คือ LDL cholesterol \geq 70 mg/dL หรือได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันอยู่แล้ว
4. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
5. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

2. ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต แล้วได้รับยากดภูมิคุ้มกัน EVL แต่ไม่มีภาวะไขมัน โคเลสเตอรอลในเลือดสูง

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับผลข้างเคียงรุนแรงจากการวิจัย

3.2.2. เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling techniques)

ในการศึกษานี้ทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา EVL ก่อน และกลุ่มที่ได้รับยา EVL ร่วมกับยา ATV ก่อน โดยผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors หรือ statin อยู่แล้วจะถูกแบ่งเข้ากลุ่มที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงแต่ยังไม่ได้รับลดไขมันในเลือดจะถูกแบ่งเข้ากลุ่มที่ได้รับยา EVL อย่างเดียวก่อน เนื่องจากต้องคำนึงถึงการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงของผู้ป่วยร่วมด้วย

3.2.3. การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.64$ (two-tailed)

$\beta = 0.2$, power = $1 - \beta = 0.8$, $Z_{\beta} = 0.84$

จากสูตร two-sample crossover sample size determination คือ

$$N = \frac{[Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}]^2 \sigma_m^2}{2\delta^2}$$

σ_m^2 = variance of difference เป็นค่าความแปรปรวนของความแตกต่างของประชากรในกลุ่มที่ได้รับยา EVL อย่างเดียวและประชากรที่ได้รับยา EVL ร่วมกับยา ATV

จากการรวบรวมวรรณกรรมที่ผ่านมายังไม่เคยมีการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา EVL ร่วมกับยาลดไขมัน ATV จึงไม่มีค่า variance of difference ที่แท้จริง แต่เนื่องจากประชากรที่ได้รับยาในทั้งสองกลุ่มเป็นประชากรที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเช่นเดียวกัน จึงเชื่อว่า variance of difference น่าจะมีค่าเท่ากับความแปรปรวนของกลุ่มประชากรที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและได้รับยา EVL จนอยู่ใน steady state โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ที่ได้รับยา EVL ขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จะมีค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาและเวลา คือ 81 และ 34 ไมโครกรัม ชั่วโมงต่อลิตรตามลำดับ

$$\text{ดังนั้น } \sigma_m^2 = SD^2 = (34)^2$$

δ = Mean reference group – mean test group

จากการรวบรวมวรรณกรรมดังกล่าวแล้วว่ายังไม่เคยมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ EVL ร่วมกับ ATV มาก่อน แต่จากการปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ (expert opinion) ให้ความเห็นว่า ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย AUC ที่ 20 เปอร์เซ็นต์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกได้ ดังนั้น

$$\square = 0.2 \times \text{mean AUC in everolimus group} = 0.2 \times 81$$

$$N = \frac{[1.96 + 0.84]^2 (34)^2}{2(0.2 \times 81)^2}$$

$$= 17.27 \approx 18 \text{ คน}$$

คิด drop out rate 10% = 2 คน

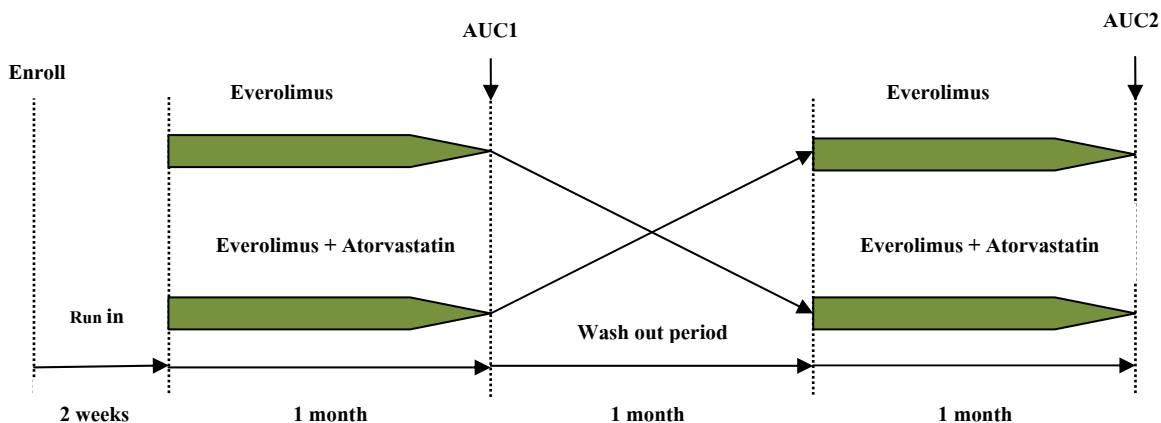
ดังนั้น ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้เท่ากับ 20 ราย (กลุ่มละ 10 ราย)

3.3. การดำเนินการวิจัย

3.3.1. วิธีการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และผู้เข้าร่วมวิจัยมีสิทธิที่จะปฏิเสธหรือถอนตัวจากการทดลองเมื่อใดก็ได้โดยไม่มีผลต่อการดูแลรักษา
2. ขอความยินยอมจากผู้เข้าร่วมวิจัยก่อนเริ่มดำเนินการวิจัย
3. ชักประวัติ ตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้เพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน เข้าได้กับ inclusion criteria และไม่มี exclusion criteria
4. ทำการตรวจวัดระดับยา EVL ของผู้ป่วยและปรับยาให้ระดับยาอยู่ในช่วง 3-12 ng/ml เป็น เวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มเข้าสู่การวิจัย (run-in period)
5. ผู้วิจัยทำการจัดกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัย EVL โดยถ้าเป็นผู้ป่วยรายใหม่หรือไม่ได้รับยา ATV ให้จัดเข้ากลุ่มที่ได้รับยา EVL อย่างเดียว แต่ถ้าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาตลอดมาอยู่แล้วให้จัดเข้ากลุ่มที่ได้รับยา EVL และ ATV 20 mg
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาเป็นเวลา 1 เดือน โดยจะมีการเก็บเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยา EVL level ให้อยู่ในช่วง 3-12 ng/ml
7. เมื่อได้รับยาจนครบ 1 เดือน จะทำการบรรจุผู้เข้าร่วมวิจัยเข้านอนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเวลา 1 วันที่ศูนย์ CRC (clinical research center) ที่ตึกอปร. ชั้น 7 ในวันที่มาเก็บข้อมูลการศึกษาวิจัย 12 ชั่วโมง ทำการเก็บเลือด whole blood 3 ml ใน EDTA coated collection tube และนำไปวัดระดับความเข้มข้นของยา EVL ที่เวลาก่อนรับประทานยา และหลังรับประทานยา 0.5,

- 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12 ชั่วโมง และตรวจเลือดเพื่อวัดค่าการทำงานของไต ดับ และค่าเอนไซม์ของกล้ามเนื้อ (serum BUN, creatinine, electrolyte, SGOT, SGPT, creatine phosphokinase;CPK,LDH)
8. หลังการเก็บตัวอย่างเลือดครั้งที่ 1 ให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้ง 2 กลุ่มรับประทานยา EVL อย่างเดียวเป็นเวลา 1 เดือน โดยมีการตรวจวัดระดับยา EVL level ให้อยู่ในช่วง 3-12 ng/ml (Wash out period)
 9. ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เคยได้รับยา EVL อย่างเดียวจะถูกสลับมาให้ยา EVL ร่วมกับ ATV 20 mg และกลุ่มที่ได้รับ EVL ร่วมกับ ATV 20 mg มาก่อนจะถูกสลับมาให้ยา EVL อย่างเดียว โดยให้เป็นระยะเวลา 1 เดือน
 10. เมื่อได้รับยาจนครบ 1 เดือน จะทำการบรรจุผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าอนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเวลา 1 วันที่ศูนย์ CRC (clinical research center) ที่ตึกอปร. ชั้น 7 ในวันที่มาเก็บข้อมูลการศึกษาวิจัย 12 ชั่วโมง ทำการเก็บเลือด whole blood 3 ml ใน EDTA coated collection tube และนำไปวัดระดับความเข้มข้นของยา EVL ที่เวลาก่อนรับประทานยา และหลังรับประทานยา 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12 ชั่วโมง และตรวจเลือดเพื่อวัดค่าการทำงานของไต ดับ และค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อ (serum BUN, creatinine, electrolyte, SGOT, SGPT, creatine phosphokinase;CPK,LDH)
 11. เมื่อครบกำหนด 12 ชั่วโมง จำหน่ายผู้เข้าร่วมวิจัยออกจากโรงพยาบาล นัดมาตรวจติดตามผลวันที่ 7 เจาะเลือดตรวจระดับยา EVL ก่อนรับประทานยา (Co EVL) วัดค่า serum BUN, creatinine, SGOT, SGPT, CPK หลังจากนั้นนัดตรวจติดตามผู้ป่วยตามความเหมาะสม
 12. นำค่าระดับความเข้มข้นยาที่จุดเวลาต่างๆที่ตรวจวิเคราะห์ไปทำการหาค่าเฉลี่ย 12-hour AUC โดยใช้ trapezoidal rule เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับยา ATV 20 mg และผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL เพียงอย่างเดียว



แผนภูมิที่ 3.1 แสดงขั้นตอนวิธีการวิจัย

3.3.2. ตัวแปรในงานวิจัย

- พื้นที่ใต้กราฟระหว่างเวลาและระดับความเข้มข้นของยา EVL หลังบริหารยา 12 ชั่วโมง (Area under the time concentration curve, 12-hour AUC)
- ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา EVL (Cmax)
- ระยะเวลาถึงระดับความเข้มข้นยาสูงสุด (Tmax)
- Renal function : serum creatinine, estimated GFR, 24 hour urine creatinine clearance
- Lipid profile : total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL
- Liver function test : albumin, total bilirubin, direct bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase
- Complete blood count
- Creatine phosphokinase (CPK)
- 24 hour urine protein

3.4. การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

3.4.1. การวัด

ผู้ป่วยแต่ละรายจะทำการเก็บเลือด 2 ครั้ง คือ หลังได้รับยา 1 เดือนและ 3 เดือน แต่ครั้งจะมีการเก็บตัวอย่างดังนี้

- เก็บเลือดจากเส้นเลือดดำส่วนปลายครั้งละ 3 มิลลิลิตร เพื่อส่งตรวจวัดระดับความเข้มข้นยา everolimus ก่อนรับประทานยา และ 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, 12 หลังรับประทานยา โดยเก็บเป็น whole blood ใสในหลอด EDTA tube
- เก็บเลือดจากเส้นเลือดดำส่วนปลายส่งตรวจ CBC, BUN, serum creatinine, liver function test, lipid profile
- เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (24 hour urine) ส่งตรวจ protein, creatinine clearance
- นำตัวอย่างเลือดและปัสสาวะที่เก็บส่งตรวจ ถ้าเลือดยังไม่ได้รับการตรวจทันที ให้เก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส สามารถเก็บไว้ได้เป็นเวลา 3 วัน แต่ถ้าการตรวจวิเคราะห์ทำหลังจาก 3 วัน ต้องเก็บรักษาตัวอย่างเลือดที่อุณหภูมิต่ำกว่า -10 องศาเซลเซียส สามารถเก็บไว้ได้ 28 วัน

3.4.2. เครื่องมือและวิธีการวัดระดับความเข้มข้นยา Everolimus

3.4.2.1. ห้องปฏิบัติการ

ห้องปฏิบัติการพิเศษฮอร์โมนวิทยา ตึกอำนวยการมหิดล ปรมราชาธิราช (อปร.) ชั้น 11
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.4.2.2. เครื่องวัด

CDx90 Analyzer โดยเครื่องสามารถทดสอบตัวอย่างได้ครั้งละ 10 ตัวอย่าง

3.4.2.3. เทคนิคในการวัดระดับความเข้มข้นยา everolimus

วิธี homogeneous particle-enhanced turbidimetric immunoassay (QMS[®] EVEROLIMUS Immunoassay, Thermo Fisher Scientific Inc.)

3.4.2.4. น้ำยาที่ใช้ในการทดลอง

- Reagent Kit ประกอบด้วย

Reagent 1	Anti-Everolimus Polyclonal Antibody (Rabbit)
	Preservatives : sodium azide
Reagent 2	Everolimus-coated Microparticles
	Preservatives : sodium azide
Precipitation reagent	Sodium azide
- Calibrator การทดสอบ QMS Everolimus assay ต้อง calibrate เครื่องทุกครั้งที่เปิดใช้น้ำยากลับใหม่ โดยทำการทดสอบ 6 จุด โดยแต่ละจุดถูกทำซ้ำ 2 ครั้งเพื่อเปรียบเทียบกัน รวม

เป็น 12 จุด และต้องทำร่วมกับน้ำยา control อย่างน้อย 2 ระดับ หากค่าน้ำยา control ตกอยู่นอกช่วง (acceptable range) ต้องทำการ calibrate ใหม่

- น้ำยา Control มี 3 ระดับ

Control 1 ควบคุมค่าระดับต่ำ mean 3.93 ng/mL

Control 2 ควบคุมค่าระดับกลาง mean 8.20 ng/mL

Control 3 ควบคุมค่าระดับสูง mean 14.90 ng/mL

- น้ำยาทำละลาย Dilution

ใช้น้ำยา QMS Everolimus Calibrator A (Cal A) ซึ่งมีค่า 0.0 ng/mL ในการทำละลาย ตัวอย่างเลือดที่มีค่าสูงกว่าช่วงค่าที่กำหนดของเครื่อง

3.4.2.5. การเตรียมสารตัวอย่าง (Extraction procedure for samples)

1. เตรียม microcentrifuge tubes ที่กำหนดหมายเลขไว้บนหลอดเพื่อป้องกันการสับเปลี่ยน ตัวอย่างเลือดจำนวนเท่ากับจำนวนตัวอย่างเลือดและ control

2. พลิกหลอดตัวอย่างเลือดไปมาเพื่อให้เม็ดเลือดและน้ำเลือดรวมตัวกัน

3. ใช้ปิเปตดูดตัวอย่างเลือดจากหลอด EDTA tube 300 ไมโครลิตร ใส่หลอด microcentrifuge tube ที่มีหมายเลขตรงกัน

4. ใช้ปิเปตดูด methanol 350 ไมโครลิตรใส่ลงในหลอด microcentrifuge tube

5. ใช้ปิเปตดูดน้ำยา precipitation reagent 50 ไมโครลิตร ใส่ในหลอด microcentrifuge tube

6. ปิดฝาหลอด microcentrifuge tube ทันทีเพื่อป้องกันการระเหย จากนั้นทำการผสมสารให้เข้ากัน (mixing) โดยใช้เครื่องผสม mix/vortex ที่ความเร็วสูงสุด เป็นเวลา 10 วินาที ขั้นตอนนี้ต้องแน่ใจว่าสารละลายผสมเข้ากันดีแล้ว คือ หลังจากผสมกันสารละลายจะเปลี่ยนจากสีแดงเป็นสารละลายเนื้อเดียวกันสีน้ำตาล

7. นำหลอด microcentrifuge tube ใส่ในเครื่อง micro-centrifuge ทำการปั่นที่ความเร็ว 13,400 g เป็นเวลาอย่างน้อย 8 นาที

8. หลังจากทำการปั่นแยก ใช้ปิเปตดูดส่วนน้ำใสด้านบนอย่างน้อย 350 ไมโครลิตร ลงในหลอดทดลองใส แล้วนำไปใส่ในเครื่องวัด

3.4.2.6. ช่วงค่าของระดับยา

เครื่องวัดสามารถวัดระดับความเข้มข้นยาได้ในช่วง (assay range) 1.5 – 20 ng/mL หากค่าสูงหรือต่ำกว่านี้ เครื่องวัดจะแสดงผลว่า ผิดพลาด (error) ถ้าค่าระดับยามากกว่า 20 ng/mL ต้องทำการ dilute ตัวอย่างเลือดเพื่อให้สามารถอ่านค่าได้

3.4.2.7. ขั้นตอนการเจือจางตัวอย่างเลือด (Manual dilution protocol)

ทำการเจือจางตัวอย่างเลือดในกรณีตัวอย่างเลือดมีระดับความเข้มข้น EVL มากกว่า 20 ng/mL ทำการเจือจางตัวอย่างเลือดด้วย CAL A (0.0 ng/mL) ก่อนที่จะนำตัวอย่างไปผ่านขั้นตอนเตรียมสารตัวอย่าง หลังได้ระดับความเข้มข้นยา EVL แล้วต้องคำนวณค่าระดับยาจริงโดยการคูณด้วย manual dilution factor ดังนี้

Final sample concentration = Reported concentration x Manual dilution factor

$$\text{Manual Dilution Factor} = \frac{(\text{Volume of sample} + \text{Volume of CAL A})}{\text{Volume of sample}}$$

3.4.2.8. การควบคุมคุณภาพ (Quality control)

เครื่องวัดสามารถตรวจวัดตัวอย่างเลือดได้ครั้งละ 10 ตัวอย่าง ในการตรวจวัดแต่ละรอบต้องมีการทำ control 1 ระดับด้วยเสมอและในการทำ 1 วัน ต้องมีการตรวจวัดค่า control ทั้ง 3 ระดับเสมอ ค่า control ที่อยู่นอกช่วงค่าที่ยอมรับได้จะต้องทำการตรวจวัดใหม่

3.4.2.9. ค่าความไว ความเที่ยงตรงของเครื่องวัด

- Sensitivity: QMS everolimus immunoassay มี lower limit of quantification เท่ากับ 1.3 นาโนกรัม/มล.
- Precision: Intra-assay variability และ inter-assay variability ที่ระดับความเข้มข้นของ everolimus 3.8, 8 และ 14.4 นาโนกรัม/มล. มีค่า coefficient of variation (CV%) น้อยกว่า 10% คือ 8.3, 6.1 และ 7.1 % ตามลำดับ
- Accuracy: ที่ระดับความเข้มข้นของ everolimus 2.23, 4.46, 8.93, 11.16, 13.39, 15.63, 17.86 และ 20.09 นาโนกรัม/มล. มีค่า mean recovery เท่ากับ ร้อยละ 100 (90-110)

3.4.3. เครื่องมือที่ใช้ในการวัดตัวแปรอื่น

- Serum creatinine วัด โดยวิธี enzymatic
- Estimated GFR (eGFR) โดยใช้สูตร Thai MDRD equation คำนวณจากเพศ อายุ ครีเอตินีน
- Creatinine clearance คำนวณจากค่า 24 hour urine creatinine, urine volume และ serum creatinine

3.5. สิ่งแทรกแซง (Intervention)

ขอความยินยอมจากอาสาสมัครและ inform consent ก่อนเริ่มงานวิจัย แบ่งการศึกษาเป็น 3 ระยะ คือ ระยะก่อนแบ่งกลุ่ม, ระยะหลังการแบ่งกลุ่มและระยะหลังจบการศึกษา

1. ระยะก่อนการแบ่งกลุ่ม (pre-randomization period, run-in period)

หลังคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษาแล้ว แจ้งข้อมูลและขอความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย โดยปรับขนาดยา EVL ให้ระดับความเข้มข้นยาก่อนรับประทานยา (C_o everolimus level) อยู่ในช่วง 3-12 ng/mL เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ซึ่งระดับยานี้เป็นระดับที่ปลอดภัย มีความเสี่ยงในการเกิดการปฏิเสธไตน้อย โดยผู้ป่วยจะคงขนาดยา EVL ที่รับประทานนี้ไปจนจบการศึกษา

2. ระยะหลังการแบ่งกลุ่ม (post-randomization period)

จำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันอยู่แล้วจะได้รับการจัดเข้ากลุ่มที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV 20 mg ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงแต่ยังไม่ได้เริ่มรับประทานยาลดไขมัน จะถูกจัดเข้ากลุ่มที่ได้รับยา EVL ก่อน ดังนี้

กลุ่มที่ 1 : ผู้ป่วยได้รับยา EVL อย่างเดียว แล้วจึงสลับให้ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV 20 mg รับประทานพร้อม EVL มื้อเช้า 08.00 น.

กลุ่มที่ 2 : ผู้ป่วยได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV 20 mg พร้อม EVL มื้อเช้า 08.00น. แล้วจึงสลับให้ได้รับยา EVL อย่างเดียว

ผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลา 1 เดือน แล้วทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อหาค่า area under the time concentration curve ครั้งที่ 1 (AUC1) จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยา EVL อย่างเดียวเป็นเวลา 1 เดือน (wash out period) จากนั้นจึงได้รับการรักษาที่ 2 เป็นเวลา 1 เดือน จึงเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อหาค่า AUC ครั้งที่ 2 (AUC2) และในช่วงระหว่างการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับยาร่วมชนิดอื่นเหมือนเดิม

3. ระยะหลังจบการศึกษา (post—study period)

หลังสิ้นสุดการวิจัย ผู้วิจัยจะปรับยา EVL เพื่อให้ระดับ C_o EVL level อยู่ในช่วง 3-12 ng/mL และ ปรับยา ATV เพื่อให้ระดับ LDL cholesterol ต่ำกว่า 70 mg/dL

การประเมินความปลอดภัย

- สอบถามอาการที่เป็นผลข้างเคียงจากยา (adverse events)
- ตรวจร่างกายและวัดสัญญาณชีพ (vital signs)

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ : lipid profile, SGOT, SGPT, CPK, CBC, serum creatinine

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นและแนวทางป้องกันแก้ไข

ยา ATV มีข้อมูลที่แสดงถึงผลข้างเคียงจากยาที่พบได้ ดังนี้

- Musculoskeletal จากรายงานของ FDA พบผลข้างเคียงในระบบกล้ามเนื้อมากที่สุด ประมาณร้อยละ 10 มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) ส่วนภาวะกล้ามเนื้อสลายจากยา (Drug-induced rhabdomyolysis) Lipitor นั้นมีเพียงรายงานเคสเท่านั้น โดยความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นในผู้หญิง อายุมาก ตัวเล็ก มีภาวะที่ตับหรือไตทำงานลดลง โรคเบาหวาน ใช้แอลกอฮอล์ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ
- Hepatic พบมีค่าเอนไซม์ตับขึ้นได้ hepatitis, cholestatic jaundice, fulminant hepatic failure โดยค่า SGOT, SGPT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า ควรหยุดยา
- Gastrointestinal พบได้ร้อยละ 4 มีอาการท้องเสีย ท้องผูก ท้องอืด ปวดท้อง ซึ่งอาการส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและเป็นเพียงชั่วคราว
- อาการทางระบบอื่นที่พบได้แต่ไม่บ่อย เช่น อาการทางระบบประสาท อาจมีอาการปวดศีรษะ อ่อนเพลีย เวียนหัว
- Hypersensitivity มีอาการตั้งแต่ใช้ หนาวสั่น ผื่นลมพิษ (urticaria) angioedema จนถึงรุนแรงเป็น anaphylaxis

แนวทางการป้องกันแก้ไขมีดังนี้

1. แจ้งข้อมูลแก่ผู้ร่วมวิจัยก่อนทำการวิจัย
2. กรณีมีอาการผิดปกติใดๆ ผู้ร่วมวิจัยสามารถติดต่อผู้ทำการวิจัยได้ตามเบอร์โทรศัพท์และที่อยู่ที่แนบในเอกสารชี้แจง
3. หากมีความเสียหายใดๆอันเกิดจากยาหรืองานวิจัย ผู้ทำการวิจัยยินดีชำระค่าใช้จ่ายทั้งหมด

การถอนตัวจากงานวิจัย

- ผู้ป่วยมีความต้องการถอนตัว
- ผู้ป่วยไม่มาตรวจติดตาม
- ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการได้รับยาระหว่างการวิจัย ได้แก่ แพ้ยา รุนแรง ภาวะกล้ามเนื้อสลาย

- เกิดภาวะการปฏิเสธไต

Compliance improving strategies

- อธิบายการปฏิบัติตัวและการกินยา
- มีฉลากแจ้งการกินยาชัดเจน โดยเฉพาะ ATV ที่กินพร้อม EVL มื้อเช้า
- มีการโทรศัพท์ติดตามการกินยาของผู้ป่วย
- ให้คำชมเชยสำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยาสม่ำเสมอ

3.6. การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้เก็บข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.7. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

3.7.1. การสรุปข้อมูล : ข้อมูลเชิงปริมาณ วัดผลเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.7.2. การนำเสนอข้อมูล : ตารางและกราฟเปรียบเทียบ

3.7.3. การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูล :

ผู้ป่วยต่างกลุ่ม : unpaired t-test

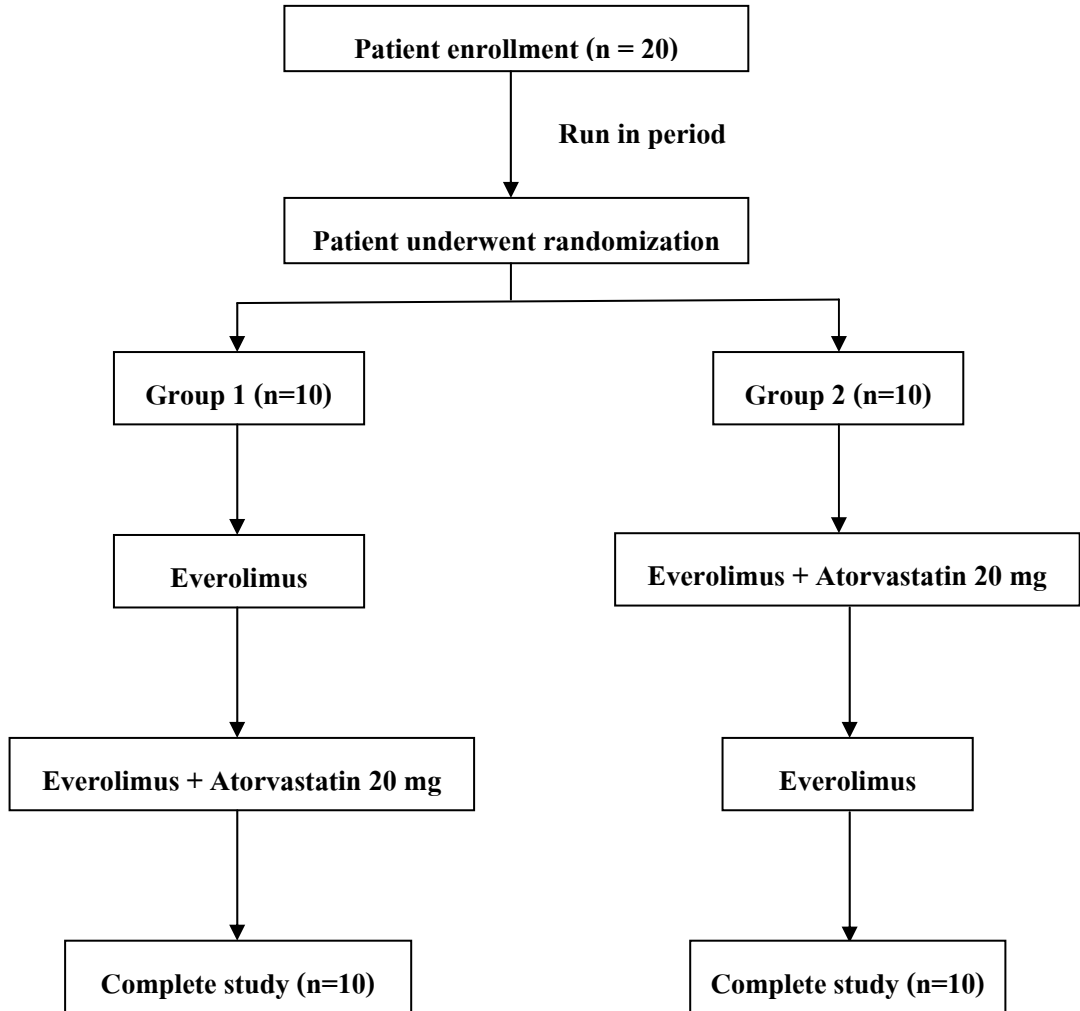
ผู้ป่วยคนเดียวกัน : paired t-test

กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

การคำนวณทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS version 17.0

บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมศึกษา



แผนภูมิที่ 4.1: แสดงจำนวนผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงสิ้นสุดการศึกษา

การศึกษานี้เริ่มต้นเก็บข้อมูลผู้ป่วยตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2555 สิ้นสุดเดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2556 จากผู้ป่วยที่คลินิกผู้ป่วยนอกหลังการปลูกถ่ายไต (post-kidney transplantation clinic) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตที่เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาศึกษาทั้งหมด 20 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ 1 ได้รับยา EVL ก่อน 10 ราย และกลุ่มที่ 2 ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV ก่อน 10 ราย ไม่มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาก่อนกำหนด ผู้ป่วยทั้งหมด 20 รายสามารถเข้าร่วมจนถึงสิ้นสุดการวิจัย (แผนภูมิที่ 3)

4.2. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

ผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 20 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วยยา EVL และ EVL ร่วมกับ ATV แต่กลุ่มที่ 1 จะได้รับยา EVL ก่อน และกลุ่มที่ 2 ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV ก่อน พบว่า ผู้ป่วยเป็นเพศชาย 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 65 เพศหญิง 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 35 อายุเฉลี่ย 49.8 ปี ผู้ป่วยรับไตบริจาค 10 ราย (ร้อยละ 50) และผู้ป่วยรับไตจากญาติ 10 ราย (ร้อยละ 50) ระยะเวลาเฉลี่ยหลังการปลูกถ่ายไตก่อนเข้าร่วมในการวิจัย 29.2 เดือน ค่าเฉลี่ย HLA mismatch เท่ากับ 1.65 ค่าเฉลี่ย Panel reactive antibody ร้อยละ 1.5 ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยา EVL ก่อนเข้าร่วมในการวิจัย 17.1 เดือน ขนาดยา EVL เฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 2.06 mg ขนาดยา EVL เฉลี่ยต่อน้ำหนักตัว คือ 0.035 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

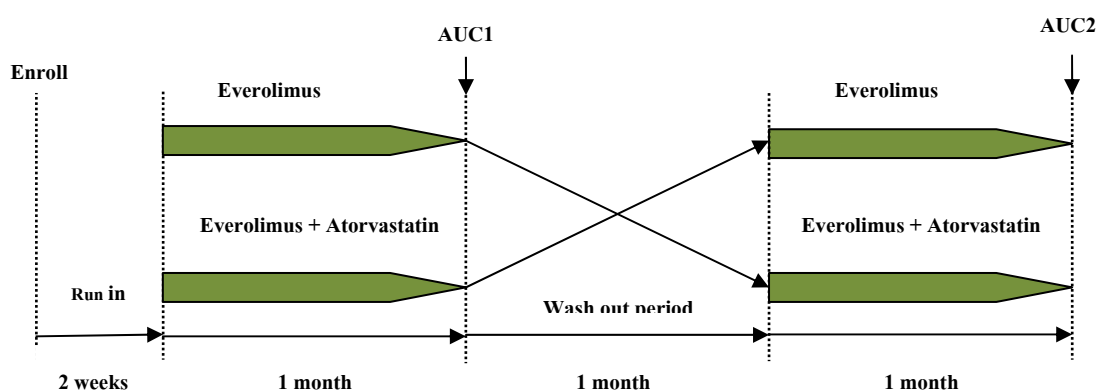
ก่อนเข้าร่วมการวิจัยผู้ป่วยมีค่าครีเอตินินเฉลี่ย 1.07 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่าเฉลี่ยการทำงานของไต (estimated GFR; eGFR) 79.16 มล/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบิน 12.6 กรัม/เดซิลิตร ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นเลือด (hematocrit) ร้อยละ 39.4 ค่าเฉลี่ยระดับไขมันในเลือด คือ โคลเลสเตอรอล 227.2 มก/คค ไตรกลีเซอไรด์ 138.9 มก/คค HDL-cholesterol 67.85 มก/คค LDL-cholesterol 140.75 มก/คค ระดับอัลบูมินเฉลี่ย 4.25 มก/คค อัตราการขจัดของเสียครีเอตินินเฉลี่ย (creatinine clearance) 69.57 มล/นาที ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ย 0.46 กรัมต่อวัน ดังแสดงในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย

Characteristics	Mean	Standard deviation (SD)
Age -yr	49.85	9.39
Duration of KT (months)	29.20	32.93
HLA mismatch	1.65	1.34
PRA (%)	1.50	3.95
Duration of everolimus (months)	17.10	21.50
Dose of everolimus (mg)	2.06	0.68
Dose of everolimus (mg/kg)	0.035	0.013
Baseline laboratory		
● Creatinine (mg/dl)	1.07	0.26
● eGFR (ml/min/1.73m ²)	79.16	18.67
● Hemoglobin (g/dl)	12.64	1.81
● Hematocrit (%)	39.40	5.17
● Total cholesterol (mg/dl)	227.20	52.60
● Triglyceride (mg/dl)	138.90	55.51
● HDL-C (mg/dl)	67.85	23.14
● LDL-C (mg/dl)	140.75	38.49
● Albumin (g/dl)	4.25	0.32
● 24 hour CCr (ml/min)	69.57	20.54
● 24 hour urine protein (g/day)	0.46	0.29

4.3. ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา everolimus

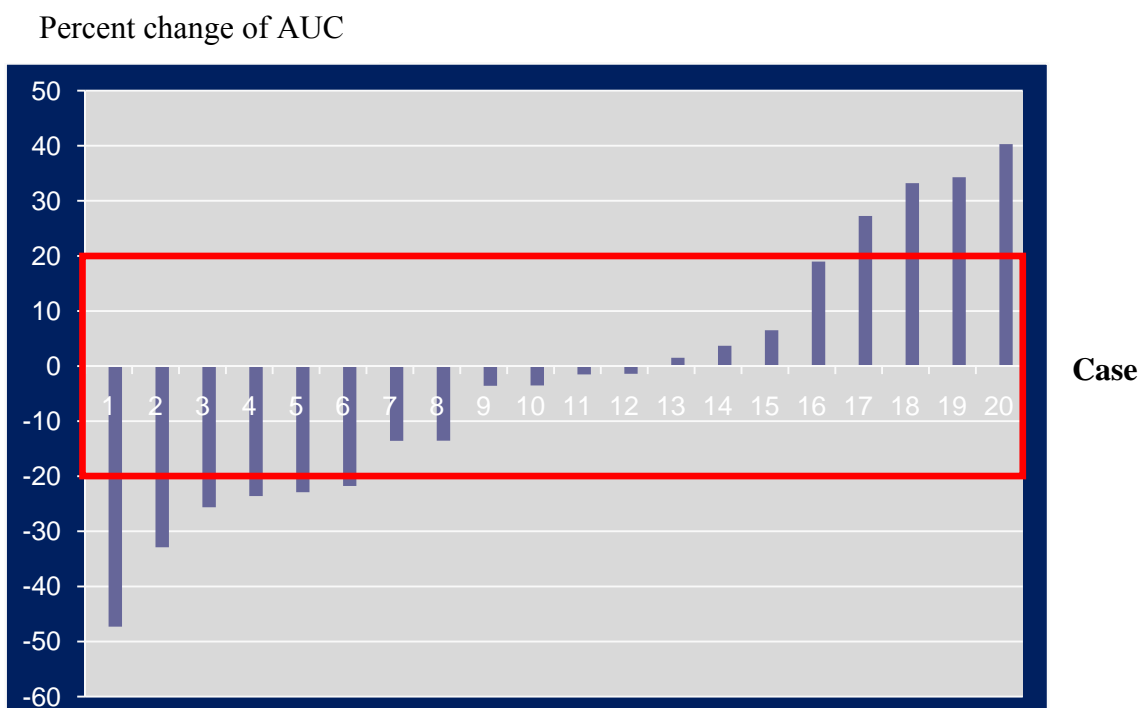
4.3.1. ผลลัพธ์หลัก (primary outcome)



ทำการเปรียบเทียบค่าพื้นที่ใต้กราฟของค่าความเข้มข้นยาและเวลาของยา EVL (area under the time concentration curve : AUC) เมื่อให้ยา EVL และ เมื่อให้ EVL ร่วมกับ ATV พบว่า เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย AUC ครั้งที่ 1 (AUC1) ของกลุ่มที่ 1 ที่ได้รับยา EVL กับกลุ่มที่ 2 ที่ให้ยา EVL ร่วมกับ ATV พบว่า มีความแตกต่างกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (157.09 ± 42.68 vs. 150 ± 42.91 ; $p = 0.74$) และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย AUC ครั้งที่ 2 (AUC2) ของกลุ่มที่ 1 ที่ให้ยา EVL ร่วมกับ ATV กับกลุ่มที่ 2 ที่ให้ยา EVL พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน (152.05 ± 61.10 และ 154.63 ± 42.91 ; $p = 0.91$) จากการเปรียบเทียบการรักษา 2 ชนิด ที่แต่ละช่วงเวลา คือ ที่ 1 และ 3 เดือนผลไม่แตกต่างกัน แสดงว่าไม่มีผลของช่วงเวลามาเกี่ยวข้อง (period effect)

เมื่อพิจารณาผลในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย AUC ที่ 1 เดือนหลังได้รับยา EVL (AUC1) และที่ 1 เดือนหลังให้ยา EVL ร่วมกับ ATV (AUC2) พบว่า ค่าเฉลี่ย AUC หลังได้รับยา 2 ครั้ง มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (157.09 ± 42.68 vs. 152.05 ± 61.10 ; $p = 0.70$) ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย AUC หลังได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV และที่ 1 เดือนหลังกลับมาให้ยา EVL อย่างเดียว พบว่า ค่าเฉลี่ย AUC มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ (150.61 ± 42.91 vs. 154.63 ± 42.91 ; $p = 0.65$) จากผลการเปรียบเทียบ AUC ดังกล่าวแสดงว่าไม่ว่าจะให้ยาใดก่อนหรือหลังก็ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า AUC คือไม่มีผลจากลำดับของการรักษา (sequence effect)

ผลการศึกษาที่พบว่าไม่มีผลของช่วงเวลาและลำดับการรักษามาเกี่ยวข้อง ทำให้สามารถนำค่า AUC ของยา EVL และ AUC ของ EVL เมื่อให้ร่วมกับ ATV มาเปรียบเทียบกันได้ พบว่า ค่าเฉลี่ย AUC ของยา EVL เมื่อให้ร่วมกับ ATV ลดลงเมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ย AUC เมื่อให้ยา EVL อย่างเดียวแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (4.52 ± 33.20 ; $p = 0.55$)



รูปที่ 4.1 แผนภูมิแท่งแสดงความแตกต่างของค่า 12-hour AUC ของยาเอเวอโรลิมูส

เมื่อดูรูปที่ 4.1 แสดงการกระจายตัวของค่าผลต่าง 12-hour AUC เมื่อได้ยา EVL เปรียบเทียบกับได้ยา EVL ร่วมกับ ATV ในผู้ป่วยทั้ง 20 ราย พบว่า ค่าความแตกต่างของ 12-hour AUC มีการกระจายตัวตั้งแต่เปลี่ยนแปลงลดลงประมาณร้อยละ 40 จนถึงมีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 40 แต่ในทางเภสัชวิทยา ค่าการเปลี่ยนแปลงของ 12-hour AUC ที่อยู่ในช่วงเพิ่มขึ้นหรือลดลงไม่เกินร้อยละ 20 ของค่า AUC เดิม ถือว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงผลการรักษา ดังนั้น สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ถือว่าค่า 12-hour AUC ไม่มีการเปลี่ยนแปลงจำนวน 10 ราย มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นเกินร้อยละ 20 จำนวน 4 รายและมีการเปลี่ยนแปลงลดลงเกินร้อยละ 20 จำนวน 6 ราย แสดงว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ ร้อยละ 50 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงค่า 12-hour AUC ของยา EVL เมื่อบริหารยาสองชนิดร่วมกัน

เมื่อมาพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 เมื่อบริหารยา EVL ร่วมกับ ATV จำนวน 6 ราย พบว่า ค่าอายุอยู่ในช่วง 42-62 ปี ค่ากลาง (median) เท่ากับ 52 ปี ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วง 4-115 เดือนค่ากลางอยู่ที่ 18.5 เดือน ระยะเวลาที่ได้รับยาเอเวอโรลิมูสอยู่ในช่วง 2-42 เดือน ค่ากลางที่ 7.5 เดือน ขนาดยา EVL อยู่ในช่วง 1-3 มิลลิกรัม ค่ากลาง 1.5 มิลลิกรัม ค่าการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC ของยา EVL อยู่ในช่วงลดลงร้อยละ 21.77-47.30 ดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC ลดลงมากกว่าร้อยละ 20

	Min	Max	Median
Age (years)	42	62	52
Duration of KT (months)	4	115	18.5
Duration of EVL (months)	2	42	7.5
Dose of EVL (mg)	1	3	1.5
Percent change AUC	21.77	47.30	23.25

เมื่อมาพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 เมื่อบริหารยา EVL ร่วมกับ ATV จำนวน 4 ราย พบว่า ค่าอายุอยู่ในช่วง 37-54 ปี ค่ากลาง (median) เท่ากับ 46.5 ปี ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วง 5-92 เดือนค่ากลางอยู่ที่ 9.5 เดือน ระยะเวลาที่ได้รับยา EVL อยู่ในช่วง 1-72 เดือน ค่ากลางที่ 6 เดือน ขนาดยา EVL อยู่ในช่วง 1.75-2.5 มิลลิกรัม ค่ากลาง 2.25 มิลลิกรัม ค่าการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC ของยา EVL อยู่ในช่วงเพิ่มขึ้นร้อยละ 27.26-40.31 ค่ากลางเท่ากับร้อยละ 33.70 ดังตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20

	Min	Max	Median
Age (years)	37	54	46.5
Duration of KT (months)	5	92	9.5
Duration of EVL (months)	1	72	6
Dose of EVL (mg)	1.75	2.50	2.25
Percent change AUC	27.26	40.31	33.70

เมื่อมาพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC เมื่อบริหารยา EVL ร่วมกับ ATV จำนวน 10 ราย พบว่า ค่าอายุอยู่ในช่วง 27-68 ปี ค่ากลาง (median) เท่ากับ 50.5 ปี ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วง 9-99 เดือนค่ากลางอยู่ที่ 20.5 เดือน ระยะเวลาที่ได้รับยา EVL อยู่ในช่วง 2-74 เดือน ค่ากลางที่ 10 เดือน ขนาดยา EVL อยู่ในช่วง 1-3 มิลลิกรัม ค่ากลาง 2.25 มิลลิกรัม ค่าการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC ของยา EVL อยู่ในช่วงลดลงร้อยละ 13.56 จนถึงเพิ่มขึ้นร้อยละ 18.97 ดังตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC

	Min	Max	Median
Age (years)	27	68	50.5
Duration of KT (months)	9	99	20.5
Duration of EVL (months)	2	74	10
Dose of EVL (mg)	1	3	2.25
Percent change AUC	-13.56	18.97	-1.45

4.3.2. ผลลัพธ์รอง (secondary outcome)

4.3.2.1. ระดับความเข้มข้นยาสูงสุด (Cmax)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL มีค่าเฉลี่ยระดับยาสูงสุด 28.26 ± 7.72 ng/dl ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV มีค่าเฉลี่ยระดับยาสูงสุด 25.93 ± 10.30 ng/dl เมื่อเปรียบเทียบกัน พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับยาสูงสุดมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (2.33 ± 7.68 ; $p = 0.19$)

4.3.2.2. ระยะเวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุด (Tmax)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุด 0.79 ± 0.50 ชั่วโมง ขณะที่ผู้ป่วยที่ไ้ยา EVL ร่วมกับยา ATV มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุด 0.83 ± 0.37 ชั่วโมง เมื่อนำค่าเฉลี่ย Tmax เมื่อไ้ยา EVL และเมื่อไ้ยา 2 ชนิดร่วมกันมาเปรียบเทียบกัน พบว่า ค่าเฉลี่ย Tmax มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.04 ± 0.51 ; $p = 0.72$)

4.3.2.3. ค่า serum creatinine

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL มีค่าเฉลี่ยครีเอตินีน 1.04 ± 0.23 mg/dl ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV มีค่าเฉลี่ยครีเอตินีน 1.03 ± 0.24 mg/dl เมื่อนำค่าเฉลี่ยครีเอตินีนเมื่อไ้ยา EVL และเมื่อไ้ยา 2 ชนิดร่วมกันมาเปรียบเทียบกันพบว่า ค่าเฉลี่ยครีเอตินีนมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (0.01 ± 0.11 ; $p = 0.67$)

4.3.2.4. ค่าการทำงานของไต (eGFR)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL มีค่าเฉลี่ย eGFR 80.04 ± 16.58 ml/min/1.73m² ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับยา ATV มีค่าเฉลี่ย eGFR 82.02 ± 15.50 ml/min/1.73m² พบว่า ค่าเฉลี่ย eGFR เมื่อไ้ยา EVL และเมื่อไ้ยา 2 ชนิดร่วมกัน มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (-1.97 ± 9.87 ; $p = 0.38$)

4.3.2.5. ค่า 24-hour creatinine clearance (24-hour CCr)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL มีค่าเฉลี่ย 24-hour CCr 77.25 ± 21.64 ml/min ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับยา ATV มีค่าเฉลี่ย 24-hour CCr 71.07 ± 22.03 ml/min พบว่า ค่าเฉลี่ย 24-hour CCr เมื่อไ้ยา EVL มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไ้ยา 2 ชนิดร่วมกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (3.19 ± 10.04 ; $p = 0.17$)

4.3.2.6. ค่า 24-hour urine protein

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL มีค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะ 0.54 ± 0.52 g/day ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV มีค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะ 0.44 ± 0.23 g/day พบว่า ค่าเฉลี่ยโปรตีนใน

ปัสสาวะเมื่อได้รับยา EVL ชนิดเดียวมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ยา 2 ชนิดร่วมกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (0.095 ± 0.34 ; $p = 0.22$)

4.3.2.7. ระดับไขมันในเลือด

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV มีค่าเฉลี่ยระดับไขมันโคเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยา EVL เท่านั้น แสดงให้เห็นว่า แม้ผู้ป่วยจะรับประทานยา ATV ตอนเช้าก็มีผลลดระดับไขมันได้ดีเช่นกัน

ตารางที่ 4.5 แสดงผลลัพธ์ร่องเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยา EVL และเมื่อได้ยา 2 ตัวร่วมกัน

	EVL alone	EVL coadministered	p - value
Cmax (ng/dl)	28.26 ± 7.72	25.93 ± 10.30	0.19
Tmax (hour)	0.79 ± 0.50	0.83 ± 0.37	0.72
Creatinine (mg/dl)	1.04 ± 0.23	1.03 ± 0.24	0.67
eGFR (ml/min/1.73m ²)	80.04 ± 16.58	82.02 ± 15.50	0.38
24-hour CCr (ml/min)	77.25 ± 21.64	71.07 ± 22.03	0.17
24-hour urine protein (g/day)	0.54 ± 0.52	0.44 ± 0.23	0.22

4.4. อาการไม่พึงประสงค์ (adverse events)

4.4.1. ปริมาณเกล็ดเลือด

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL มีค่าเฉลี่ยปริมาณเกล็ดเลือด $223,450 \pm 58,197 /\text{mm}^3$ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV มีค่าเฉลี่ยปริมาณเกล็ดเลือด $219,000 \pm 53,736/\text{mm}^3$ พบว่า ค่าเฉลี่ยปริมาณเกล็ดเลือดเมื่อได้ยาชนิดเดียวและเมื่อได้ยา 2 ชนิดร่วมกันมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($4,450 \pm 29,251$; $p = 0.50$)

4.4.2. ค่าเอนไซม์ตับ

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV มีค่าเฉลี่ย SGOT เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ EVL อย่างเดียวแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (34.30 ± 28.45 vs. 28.95 ± 19.57 ; $p = 0.11$) และค่าเฉลี่ย SGPT เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (33.15 ± 28.08 vs. 28.75 ± 33.16 ; $p = 0.21$)

4.4.3. ค่า creatine phosphokinase (CPK)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV มีค่าเฉลี่ย CPK 167.75 ± 107.34 mg/dl เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา EVL ตัวเดียวมีค่าเฉลี่ย CPK 144.45 ± 92.13 mg/dl พบว่า ค่าเฉลี่ย CPK เมื่อได้ยา EVL ร่วมกับ ATV เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (23.30 ± 56.45 ; $p = 0.08$)

ตารางที่ 4.6 แสดงอาการไม่พึงประสงค์เมื่อได้รับยา EVL และเมื่อได้ยา 2 ชนิดร่วมกัน

	EVL	EVL+Lipitor	p-value
Platelet count	$223,450 \pm 58,197$	$219,000 \pm 53,736$	0.50
SGOT	28.95 ± 19.57	34.30 ± 28.45	0.11
SGPT	28.75 ± 33.16	33.15 ± 28.08	0.21
CPK	144.45 ± 92.13	167.75 ± 107.34	0.08

การศึกษานี้ไม่พบอาการจากผลข้างเคียงของยาในกลุ่มที่ได้รับยา EVL ร่วมกับ ATV และจากการเฝ้าระวังความผิดปกติอื่นๆ โดยดูจากผลเลือดประกอบ ไม่พบความผิดปกติของค่าเอนไซม์จากตับและภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตในระหว่างการวิจัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม CNI เป็นยากดภูมิคุ้มกันตัวหลักที่ใช้มานาน แต่การใช้ยาในระยะยาวพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเป็นพิษจากยากดภูมิคุ้มกัน CNI (CNI toxicity) และนำไปสู่การเกิด chronic allograft nephropathy และทำให้เกิดการสูญเสียไตที่ปลูกถ่ายในระยะหลัง (late allograft loss) ในปัจจุบันมีความพยายามที่จะนำยากดภูมิคุ้มกันใหม่มาใช้แทนยากดภูมิคุ้มกัน CNI เพื่อลดการเกิด CAN ซึ่งยาที่มีการนำมาใช้คือ ยากลุ่ม mTOR inhibitors ประกอบด้วย sirolimus และ EVL โดยยาในกลุ่มใหม่นี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะไขมันในเลือดสูงทำให้ผู้ป่วยเกือบร้อยละ 50 ต้องได้รับยาลดไขมันในกลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitors หรือ statin ซึ่งยาในกลุ่มนี้ต้องมีการเมตาบอลิซึมผ่านทางเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

เคยมีการศึกษาการใช้ยา CsA ร่วมกับยาลดไขมันหลายตัวในกลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitors พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อและการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์กล้ามเนื้อ CPK และในบางรายงานพบมีภาวะกล้ามเนื้อสลายอย่างรุนแรง (severe rhabdomyolysis) และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามมาแต่ในอดีตยังไม่ทราบความสัมพันธ์ที่แน่นอนของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา เพียงแต่สันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจากการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นยาลดไขมันและ metabolite ของยา ต่อมาการศึกษาของ Dressler และคณะ ถึงข้อมูลการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ ค่าเฉลี่ย AUC ของยาลดไขมันกลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitors หลายตัวเมื่อให้ร่วมกับยาที่ไปยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 (CYP3A4 inhibitors) คือ CsA พบว่า ค่าเฉลี่ย AUC ของยา simvastatin และ lovastatin เพิ่มขึ้น 4-20 เท่า ค่าเฉลี่ย AUC ของยา ATV และ cerivastatin เพิ่มขึ้น 2.5-4 เท่า ส่วน fluvastatin และ pravastatin ไม่ค่อยมีผลจาก CYP3A4 inhibitors คือมีการเปลี่ยนแปลงไม่ถึง 2 เท่า โดยผลการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ตามลำดับที่กล่าวมายังสามารถช่วยในการทำนายผลข้างเคียงจากการใช้ยาลดไขมันตัวนั้นร่วมกับ CsA ด้วย ยา pravastatin และ ATV เป็นยาลดไขมันกลุ่ม statin ที่มีการใช้กันมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตและเป็นยาที่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยดีที่สุดในเรื่องอาการปวดกล้ามเนื้อและภาวะ rhabdomyolysis ในการรวบรวมวรรณกรรมที่ผ่านมาพบว่า มีรายงานเพียง 1 รายที่เกิดภาวะ rhabdomyolysis หลังได้ยา ATV ร่วมกับ CsA จากผลการศึกษาของ Dressler และคณะ ซึ่งชี้ให้เห็นว่า

การให้เพียง single dose ของยา statin ร่วมกับ CsA ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ AUC ของยา statin ถือเป็นข้อควรระวังเมื่อต้องให้ยา CsA ร่วมกับยา statin

ปัจจุบันเมื่อมีการใช้ยากลุ่ม mTOR inhibitors มากขึ้นแทนที่ยากลุ่ม CNI และยากดภูมิกลุ่มใหม่นี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะไขมันในเลือดสูง ยา mTOR inhibitors ที่นำมาศึกษาในการวิจัยนี้ คือ EVL ซึ่งมีการเมตาบอลิซึมผ่านทางเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก และผ่านเอนไซม์อื่นอีกคือ CYP3A5 และ intestinal P-glycoprotein ส่วนยา statin ที่นำมาศึกษาคือ ATV มีการเมตาบอลิซึมผ่านทาง CYP3A4 เช่นเดียวกับ EVL อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาและนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้ง 2 ชนิดได้ ในปีพ.ศ. 2545 Kovarik และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ที่มียาสุขภาพแข็งแรงจำนวน 24 ราย เมื่อบริหารยาแบบ single-dose ของ everolimus ร่วมกับยา statin ที่มีการใช้ในผู้ป่วยหลังการเปลี่ยนไตมากคือ ATV และ pravastatin พบว่า ไม่มีการเพิ่มขึ้นของยา ATV ในเลือด ไม่พบผลของ EVL ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า AUC ของยา ATV แต่มีการเพิ่มขึ้นของค่า Cmax ของยา ATV ร้อยละ 11 ส่วนส่วนผลของยา ATV ต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของค่า Cmax ของยา EVL ร้อยละ 9 และมีการเปลี่ยนแปลงค่า AUC ของยา EVL ร้อยละ 5 จากการศึกษาพบว่า การบริหารยา EVL ร่วมกับยา ATV แบบ single-dose ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL และ ATV และไม่มีผลจำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อมีการบริหารยา 2 ชนิดร่วมกัน ในปีพ.ศ. 2544 Kovarik และคณะมีการศึกษาที่เป็นเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) ของยา EVL ในประชากรตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตรายใหม่จำนวน 673 ราย เป็นระยะเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยจำนวน 133 ราย ถูกแบ่งให้ได้รับยา ATV, pravastatin หรือ simvastatin โดยเชื่อว่า AUC ของยา EVL เป็นตัวแปรที่สำคัญที่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยหลังการเปลี่ยนไต พบว่า โดยปกติ ค่าเฉลี่ย AUC ของยา EVL มีการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยคนเดียวกัน (within-patient variability) ร้อยละ 24.3 การเปลี่ยนแปลง AUC ของยา EVL ร้อยละ 5-6 เมื่อบริหารยาร่วมกับยา ATV ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิก

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลของยาลดไขมัน ATV ต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL โดยผลการศึกษาหลักคือ การเปลี่ยนแปลง 12-hour AUC ของยา EVL ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตทั้งสิ้น 20 ราย และถือว่าการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ย AUC ที่ไม่เกินร้อยละ 20 ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ย 12-hour AUC ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 4 ราย มีการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ย AUC

เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 6 รายมีการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ย AUC ลดลงมากกว่าร้อยละ 20 โดยผลรวมแสดงให้เห็นว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ย 12-hour AUC ของยา EVL เมื่อบริหารยาร่วมกับยา ATV แต่ในส่วนของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งเพิ่มขึ้นและลดลง แต่เป็นส่วนใหญ่ น่าจะเป็นผลมาจากการที่ยา EVL มีความแปรปรวนของระดับยา everolimus ในผู้ป่วยได้มาก (Inpatient variability)

การศึกษานี้ทำเป็น two-sample crossover study ซึ่งมีข้อดีคือ เป็นการเปรียบเทียบผลในผู้ป่วยคนเดียวกัน และในระหว่างการวิจัยผู้ป่วยได้รับยาชนิดอื่นเหมือนเดิมตลอดช่วงการวิจัย เป็นการลดผลของการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL จากปัจจัยอื่นออกไป อย่างไรก็ตาม ยังมี ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมของเอนไซม์ cytochrome P450 ที่เริ่มมีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากการศึกษาพบว่า cytochrome P450 polymorphisms มีผลต่อระดับเอนไซม์ในร่างกายของผู้ป่วยแต่ละราย และมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของยาแต่ละชนิด ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดเดียวกันและขนาดเดียวกัน มีผลลัพธ์ทางคลินิกต่างกัน ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องมีการออกแบบการศึกษานี้ต่อไปในอนาคต

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

6.1. สรุปผลการวิจัย

การบริหารยา EVL ร่วมกับยาลดไขมัน ATV ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ย 12-hour AUC ของยา EVL แต่อย่างไรก็ตาม แนะนำว่าเมื่อบริหารยาสองชนิดร่วมกัน ต้องมีการติดตามระดับความเข้มข้นยาอย่างใกล้ชิดเนื่องจาก ในการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงค่า 12-hour AUC ของผู้ป่วยทั้ง 20 ราย มีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 50 ที่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งเพิ่มขึ้นและลดลงมากกว่าร้อยละ 20 ของค่า 12-hour AUC ของยา EVL

6.2. ข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้ศึกษาถึงผลของการบริหารยา 2 ชนิดร่วมกันต่อผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL แต่ในความเป็นจริงเนื่องจากยาทั้ง 2 ชนิดมีการเมตาบอลิซึมผ่านทางเอนไซม์ CYP3A4 ร่วมกัน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาผลของการบริหารยาาร่วมกันต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ATV ด้วย เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ATV อาจให้ข้อมูลในด้านความปลอดภัยของยาเพิ่มขึ้น เช่น หากค่า 12-hour AUC ของยา ATV มีค่าเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นหรือลดลง อาจมีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงทำให้มีอาการปวดกล้ามเนื้อ rhabdomyolysis หรือ อาจมีผลทำให้การควบคุมระดับไขมันโคเลสเตอรอลได้ผลไม่ดีตามลำดับ

ปัจจุบันมีการศึกษาเรื่อง cytochrome P450 polymorphisms มากขึ้น โดยพบว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเพียงจุดเดียว (Single nucleotide polymorphism) อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของเอนไซม์ ดังที่กล่าวแล้วว่า ยา EVL มีการเมตาบอลิซึมผ่านทางเอนไซม์ 3 ชนิด คือ CYP3A4 เป็นตัวหลัก CYP3A5 และ intestine P-glycoprotein ที่ผ่านมาเคยมีการศึกษาถึงผลของการเกิด CYP3A5 polymorphism คือ CYP3A5*1/*3 alleles พบว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL แต่อย่างไรก็ตาม คงต้องมีการศึกษาถึงผลของ CYP3A4 polymorphism ต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา EVL ต่อไปในอนาคต

รายการอ้างอิง

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
2. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23.
3. Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Haberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation* 1997;64:36-42.
4. Kovarik JM, Kahan BD, Kaplan B, Lorber M, Winkler M, Rouilly M, et al. Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:48-56.
5. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78:1532-40.
6. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:83-95.
7. Calne RY, Collier DS, Lim S, Pollard SG, Samaan A, White DJ, et al. Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet* 1989;2:227.
8. Chronic kidney disease: New KDIGO CKD Clinical Practice Guideline published. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:126.
9. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, et al. Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant* 2005;5:1405-14.
10. Benyajati C PC, Sitprija V, Suvannapha R, Bunyaratavej P, Satitpunwaycha P, et al. Early experience in renal transplantation in Thailand. *J Med Assoc Thai* 1973;56:398-403.
11. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994;46:266-79.
12. Carpenter CB. Long-term failure of renal transplants: adding insult to injury. *Kidney Int Suppl* 1995;50:S40-4.
13. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:167-81.

14. Monaco AP, Burke JF, Jr., Ferguson RM, Halloran PF, Kahan BD, Light JA, et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis* 1999;33:150-60.
15. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int* 1999;56:783-93.
16. Suri DL, Tomlanovich SJ, Olson JL, Meyer TW. Transplant glomerulopathy as a cause of late graft loss. *Am J Kidney Dis* 2000;35:674-80.
17. Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 2005;68:1-13.
18. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3015-26.
19. Afzali B, Taylor AL, Goldsmith DJ. What we CAN do about chronic allograft nephropathy: role of immunosuppressive modulations. *Kidney Int* 2005;68:2429-43.
20. Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2008;8:492-6.
21. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004;65:2360-70.
22. Kasiske BL, Kalil RS, Lee HS, Rao KV. Histopathologic findings associated with a chronic, progressive decline in renal allograft function. *Kidney Int* 1991;40:514-24.
23. Goulesbrough DR, Axelsen RA. Arterial endothelialitis in chronic renal allograft rejection: a histopathological and immunocytochemical study. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:35-40.
24. Wang Y, Pratt JR, Hartley B, Evans B, Zhang L, Sacks SH. Expression of tissue type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor, and persistent fibrin deposition in chronic renal allograft failure. *Kidney Int* 1997;52:371-7.
25. Gough J, Yilmaz A, Miskulin D, Gedeon I, Burama A, Yilmaz S, et al. Peritubular capillary basement membrane reduplication in allografts and native kidney disease: a clinicopathologic study of 278 consecutive renal specimens. *Transplantation* 2001;71:1390-3.
26. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010;10:464-71.


27. Roos-van Groningen MC, Scholten EM, Lelieveld PM, Rowshani AT, Baelde HJ, Bajema IM, et al. Molecular comparison of calcineurin inhibitor-induced fibrogenic responses in protocol renal transplant biopsies. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:881-8.
28. Sis B, Jhangri GS, Bunnag S, Allanach K, Kaplan B, Halloran PF. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant* 2009;9:2312-23.
29. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993;55:752-6; discussion 6-7.
30. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, et al. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993;55:993-5.
31. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 1994;57:857-9.
32. Humar A, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ. Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:2357-60.
33. Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D, Tufveson G, Persson H, Persson NH. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993;56:307-15.
34. Keith DS, DeMattos A, Golconda M, Prather J, Cantarovich M, Paraskevas S, et al. Factors associated with improvement in deceased donor renal allograft function in the 1990s. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1512-21.
35. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995;59:313-8.
36. Watschinger B, Sayegh MH. Endothelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996;27:151-61.
37. Bia MJ. Nonimmunologic causes of late renal graft loss. *Kidney Int* 1995;47:1470-80.
38. AG NP. Certican summary of product characteristics. Novartis Pharma AG 2003.
39. Schuurman HJ, Pally C, Weckbecker G, Schuler W, Bruns C. SDZ RAD inhibits cold ischemia-induced vascular remodeling. *Transplant Proc* 1999;31:1024-5.
40. Neumayer HH. Introducing everolimus (Certican) in organ transplantation: an overview of preclinical and early clinical developments. *Transplantation* 2005;79:S72-5.

41. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T, et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004;78:1332-40.
42. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005;5:2521-30.
43. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005;80:244-52.
44. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004;4:626-35.
45. Cataneo-Davila A, Zuniga-Varga J, Correa-Rotter R, Alberu J. Renal function outcomes in kidney transplant recipients after conversion to everolimus-based immunosuppression regimen with CNI reduction or elimination. *Transplant Proc* 2009;41:4138-46.
46. Novoa PA, Grinyo JM, Ramos FJ, Errasti P, Franco A, Aldana G, et al. De novo use of everolimus with elimination or minimization of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2011;43:3331-9.
47. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997;63:331-8.
48. Kirk JK, Dupuis RE. Approaches to the treatment of hyperlipidemia in the solid organ transplant recipient. *Ann Pharmacother* 1995;29:879-91.
49. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:343-70.
50. Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, McKeigue PM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). *J Lipid Res* 2012;53:1000-11.
51. Kovarik JM, Hsu CH, McMahon L, Berthier S, Rordorf C. Population pharmacokinetics of everolimus in de novo renal transplant patients: impact of ethnicity and comedications. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:247-54.

52. Kovarik JM, Hartmann S, Hubert M, Berthier S, Schneider W, Rosenkranz B, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of HMG-CoA reductase inhibitors when coadministered with everolimus. *J Clin Pharmacol* 2002;42:222-8.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

	<p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Information sheet for research participants)</p>
---	--	--

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาเอเวอโรลิมุสเมื่อให้ร่วมกับยาเอเวอโรลิมุสและมีภาวะไขมันโคเลสเตอรอลในเลือดสูง ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ แพทย์หญิงอโนชา วนิชชานนท์
ที่อยู่ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 0897797478

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ชื่อ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์อภัยศ อวิหิงสานนท์
ที่อยู่ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4251 ต่อ 204

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม


ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์
ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 0-2218-8303

ชื่อ อาจารย์นายแพทย์วิวัฒน์ จันเจริญฐานะ
ที่อยู่ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4251

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาเอเวอโรลิมุสและมีภาวะไขมันโคเลสเตอรอลในเลือดสูง มีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับการรักษาภาวะโคเลสเตอรอลสูงด้วยยาอะทอวาสแตติน มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามก่อนที่จะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติม กรุณาซักถามจากผู้วิจัยหรือทีมงานของผู้ทำการวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Information sheet for research participants)</p>
---	---


เหตุผลความเป็นมา

การปลูกถ่ายไต เป็นวิธีบำบัดทดแทนไตของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายวิธีหนึ่ง ที่ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น จากข้อมูลสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2552 มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมดถึงจำนวน 4,449 คน โดยในปี พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยมากถึง 308 คน ความสำเร็จในการผ่าตัดปลูกถ่ายไต และอัตราการคงอยู่ของอวัยวะ (graft survival rate) สูงขึ้นกว่าเดิมอย่างมาก นับตั้งแต่มีการพัฒนายากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น ยาในกลุ่มcalcineurin inhibitors(CNI) แต่เมื่อติดตามไปในระยะยาวพบว่า การใช้ยากดภูมิในกลุ่ม CNI ทำให้เกิดภาวะการเสื่อมหน้าที่ของไต(chronic allograft nephropathy) ยาเอเวโรลิมูสเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้สำหรับป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย ผ่านการรับรองโดยสำนักงานอาหารและยาสหรัฐอเมริกาเมื่อเดือนเมษายน พ.ศ.2553 การใช้ยาเอเวโรลิมูสสำหรับป้องกันภาวะปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ยานี้ไปออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (proliferative signal inhibitor; PSI) ซึ่งไปออกฤทธิ์ต่อทั้งระบบภูมิคุ้มกันและต่อการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือด(vascular smooth muscle cell)ซึ่งจะมีผลทำให้ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงที่หลอดเลือด(vascular remodeling) ซึ่งถือเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งในการป้องกันการเสื่อมหน้าที่การทำงานของอวัยวะปลูกถ่าย

เนื่องจากผลข้างเคียงของยาเอเวโรลิมูสที่พบได้บ่อยและเกิดได้ตั้งแต่ในช่วงระยะแรกหลังใช้ยาคือ ระดับไขมันโคเลสเตอรอลในเลือดสูง และมีผลให้ผู้ป่วยที่ใช้ยาเอเวโรลิมูสถึงร้อยละ30-50 ต้องใช้ยาลดไขมัน กลุ่มยาลดไขมันในปัจจุบันที่มีผลลดโคเลสเตอรอลได้ดี คือ ยากลุ่มHMG Co-A reductase inhibitors ยาลดไขมันกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์ cytochrome P450เช่นเดียวกับยาเอเวโรลิมูสซึ่งผลจากการที่ต้องผ่านเอนไซม์ตัวเดียวกันนี้อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเอเวโรลิมูส และนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิกได้ การศึกษาวิจัยที่มี ณ ปัจจุบันเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยาเอเวโรลิมูสเมื่อให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitors มีเพียงผลการศึกษาในอาสาสมัครที่สุขภาพแข็งแรง ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาถึงปฏิกริยาระหว่างยาและการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อให้ยาเอเวโรลิมูสร่วมกับยาอะทอวาสแตตินในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาเอเวโรลิมูสแล้วมีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง สาเหตุที่เลือกใช้ยาลดไขมันอะทอวาสแตตินเนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและไม่ต้องปรับขนาดตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพื่อจะได้นำความรู้ไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาถึงผลของยาลดไขมันอะทอวาสแตติน ต่อการเปลี่ยนแปลงยากดภูมิคุ้มกันเอเวโรลิมูสในร่างกายโดยการตรวจวัดระดับยาเอเวโรลิมูสในเลือดหลังรับประทานยาแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของยา (12-hr AUC) ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อประสิทธิภาพในการรักษาและผลข้างเคียงยาที่อาจเกิดขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและได้ยากดภูมิคุ้มกัน เอเวโรลิมูส แล้วมีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงร่วมกับศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแล้วได้ยา เอเวโรลิมูสร่วมกับ ยาลดไขมันอะทอวาสแตติน เช่น หน้าที่การทำงานของไต(GFR) ระดับไขมันโคเลสเตอรอลในเลือด ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดและศึกษาอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้ยาสองชนิด

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Information sheet for research participants)</p>
---	---

ร่วมกัน เช่น ปริมาณเกล็ดเลือด ค่าการทำงานตับ ค่าเอนไซม์ของกล้ามเนื้อ(CPK,LDH) จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้คือ 20 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้พบแพทย์ 2 ครั้ง เพื่อประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ บันทึกประวัติการใช้ยา และท่านจะได้รับการเจาะเลือดโดยใช้วิธีการคาสายในหลอดเลือดดำบริเวณแขน เพื่อดูเลือดที่เวลาก่อนรับประทานยาทาโครลิสมือเช้า และที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8 และ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา โดยใช้เลือดปริมาณครั้งละ 3 มล. (มากกว่าครึ่งช้อนชาเล็กน้อย) เพื่อนำไปตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาเอเวอโรลิสมุส แต่ที่เวลาก่อนรับประทานยามือเช้าจะเจาะเลือดปริมาณ 9 มล.(ประมาณ 2 ช้อนชา) เพื่อแบ่งตัวอย่างเลือดปริมาณ 6 มล. ไปประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น การทำงานของไต และระดับเม็ดเลือดแดง ดังนั้นท่านจะเสียเวลาประมาณ 1 วัน(ใช้ระยะเวลาการตรวจทั้งสิ้น 12 ชั่วโมง) เพื่อได้รับการเจาะเลือดตามเวลาที่กำหนดไว้ โดยในระหว่างการมาตรวจเก็บตัวอย่างเลือดจะมีทีมแพทย์ผู้วิจัยและพยาบาลผู้เก็บตัวอย่างเลือดให้การดูแล

ตัวอย่างเลือดจะถูกนำไปวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาเอเวอโรลิสมุสทุกหลอดพร้อมกัน ที่ห้องปฏิบัติการพิเศษรวม ดิก อปร ชั้น 11 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตามขั้นตอนการวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาเอเวอโรลิสมุสของบริษัทผู้ผลิตเครื่องวัดระดับยา ในส่วนตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการวิเคราะห์ระดับยาจะถูกทำลายทิ้งทั้งหมด ไม่มีการนำไปใช้ตรวจวิเคราะห์ใดๆเพิ่มเติมนอกเหนือจากงานวิจัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน ให้ปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วักซิน อาหารเสริมสมุนไพร ตลอดจนใช้ยาอื่น นอกเหนือไปจากรายการยาที่แพทย์สั่ง เนื่องจากอาจมีผลต่อระดับยาเอเวอโรลิสมุสที่ตรวจวัดได้ และขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย


ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

งานวิจัยนี้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษาหรือการได้รับยาใดๆของท่าน แต่ท่านจะได้รับการเจาะเลือด ซึ่งมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดซึ่งพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Information sheet for research participants)</p>
---	---

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง แต่ท่านจะได้ทราบระดับความเข้มข้นของยาเอเวโรลิมูสในเลือดของท่าน โดยผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านได้ทราบ ท่านจะได้รับการติดตามการรักษาจากแพทย์ในเรื่องการปรับระดับยา หน้าที่การทำงานของไตและการเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการให้ยาเอเวโรลิมูสร่วมกับยาลดไขมันอะทอวาสแตติน และผลการรักษาที่ได้จะเป็นประโยชน์ในอนาคตต่อผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เนื่องจากทำให้ทราบการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ การดูดซึมยา การกระจายยาในร่างกาย การเปลี่ยนแปลงยาและการขับยาออกจากร่างกาย รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงระดับยาต่อผลการรักษาทางคลินิกของยาเอเวโรลิมูสเมื่อได้รับการบริหารยาร่วมกับยาอะทอวาสแตตินจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ซึ่งจะมีประโยชน์ในการติดตามการให้ยาเอเวโรลิมูสที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้นไป

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ท่านไม่ควรใช้ยาอื่นนอกเหนือจากรายการยาที่แพทย์สั่ง และขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย คือ แพทย์หญิงอโนชา วณิชชานนท์ เบอร์โทรศัพท์ 0900049448 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการใดๆในงานวิจัย ผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ค่าเดินทางสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวกในการมาพบแพทย์ครั้งละ 800 บาท รวมทั้งสิ้น 2 ครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิด ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ แพทย์หญิงอโนชา วณิชชานนท์ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 0900049448

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้


1. ท่านจะได้รับทราบถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีของการวิจัย
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงที่อาจจะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
6. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ ทั้งสิ้น
7. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
8. ท่านมีสิทธิ์ตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับข่มขู่หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

ภาคผนวก ข

	<p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย</p>
---	---	--

การวิจัยเรื่อง การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาเอเวอ โรลิมุสเมื่อให้ร่วมกับ

ชาลดไขมันอะทอวาสแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่
อยู่.....ได้อ่านรายละเอียด

จากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม พร้อมด้วย
เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการ
อธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจ
เกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อ
สงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้า
พอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการ
บอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป


ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการ
ยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงาน
คณะกรรมการอาหารและยา อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำ
ไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้
ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของข้าพเจ้าเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม
โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัว
ข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิก
การให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ
ผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ
การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคต
หรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็ม
ใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย
---	---

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
 (.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
 (.....พญ.อโนชา วนิชชานนท์.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
 (.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ค

โครงการวิจัยเรื่อง ปฏิบัติการระหว่างยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาเอเวอโรลิมุสเมื่อให้ร่วมกับยาลดไขมันอะทอวาสแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

แบบบันทึกข้อมูลประวัติผู้ป่วย

Patient ID (*อักษรย่อ **ลำดับ)	*	*	-	**	**	**
--------------------------------	---	---	---	----	----	----

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	หมายเหตุ
1. วัน/เดือน/ปีที่ปลูกถ่ายไต	KT DATE
2. เพศ: <input type="checkbox"/> (0) ชาย <input type="checkbox"/> (1) หญิง	GENDER
3. เชื้อชาติ: <input type="checkbox"/> (0) ไทย <input type="checkbox"/> (1) อื่นๆ	RACE
4. วัน/เดือน/ปีเกิด	DOB
5. อายุ:	AGE KT
6. น้ำหนัก:	BW TAC
7. ส่วนสูง:	Height
8. BMI:	BMI
9. IBW:	IBW
10. ประวัติโรคไต	ESRD
<input type="checkbox"/> (0) Diabetic nephropathy	<input type="checkbox"/> (7) Analgesic nephropathy
<input type="checkbox"/> (1) Lupus nephritis	<input type="checkbox"/> (8) IgA nephropathy
<input type="checkbox"/> (2) Congenital cystic disease	<input type="checkbox"/> (9) Chronic glomerulonephritis
<input type="checkbox"/> (3) Ischemic nephropathy	<input type="checkbox"/> (10) Hypertensive nephropathy
<input type="checkbox"/> (4) Membranous nephropathy	<input type="checkbox"/> (11) Nephrotic syndrome
<input type="checkbox"/> (5) Membranoproliferative GN	<input type="checkbox"/> (12) Unknown
<input type="checkbox"/> (6) Obstructive uropathy	<input type="checkbox"/> (13) Other
11. ประวัติโรคประจำตัว (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)	
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Hepatitis B antigenemia
<input type="checkbox"/> Dyslipidemia	<input type="checkbox"/> Anti HCV +ve
<input type="checkbox"/> Hypertension	<input type="checkbox"/> AST > 120 / ALT > 150 U/L
<input type="checkbox"/> Cirrhosis	<input type="checkbox"/> Hepatocellular carcinoma
12. วิธีบำบัดทดแทนไตก่อนปลูกถ่ายไต	DM, DLD, HT, HBV, HCV, HIGH LFTs, Cirrhosis, HCC RRT
<input type="checkbox"/> (0) Hemodialysis	<input type="checkbox"/> (2) No RRT
<input type="checkbox"/> (1) CAPD	<input type="checkbox"/> (3) Other.....

Patient ID	*	*	-	**	**	**
วันที่ปลูกถ่ายไต...../...../.....	วันที่เริ่ม EVL...../...../.....					

วัน เดือน ปี...../...../พ.ศ.....

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ระดับยา everolimus		ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
ขนาดยา everolimus (มก.)	เข้า.....เย็น	Scr (0.6-1.3 mg/dl)		TB (< 1.4 mg/dl)	
วันที่เริ่มรับขนาดยา EVL		eGFR (ml/min/1.73m ²)		DB (< 0.4 mg/dl)	
ระดับยา everolimus C0		CCr		SGOT (AST) (5-40 U/l)	
BW (kg)		Urine protein (g/day)		SGPT (ALT) (10-50 U/l)	
		CPK		ALP (30-130 U/l)	

รายการยาที่ได้รับ

การให้ยากดภูมิคุ้มกัน			การให้ยาที่อาจเกิดปฏิกิริยา		
รายการยา	ขนาดยา (มก./วัน)	วันที่เริ่มรับยา	รายการยา	ขนาดยา (มก./วัน)	วันที่เริ่มรับยา
Methylprednisolone			Verapamil		
Simulect			Fluconazole		
Zenapax			Ketoconazole		
ATG			Itraconazole		
ALG			Posaconazole		
MM F			Voriconazole		
Myfortic			Clarithromycin		
AZA			Erythromycin		
Prednisolone			Telithromycin		
Sirolimus			Ritonavir		
			Indinavir		
			Nelfinavir		
			Indinavir		
			Saquinavir		
			Atazanavir		
			Nefazodone		
			Phenytoin		
			Carbamazepine		
			Rifampicin		
			Rifabutin		
			Rifapentine		
			Phenobarbitol		

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นางสาว อโนชา วณิชชานนท์

วัน เดือน ปีเกิด 18 มีนาคม พ.ศ. 2523 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นักศึกษาแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2544-2549
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลชลบุรี	2549-2550
แพทย์พี่เลี้ยงสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลชลบุรี	2550-2553
กำลังศึกษาอายุรศาสตร์ต่อยอดสาขาวิชาโรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2554-ปัจจุบัน

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2549
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2553

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย
- สมาชิกแพทยสภา