หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1
บทนำ

ความสำคัญ และ ที่มาของปัญหาการวิจัย

Tacrolimus (FK506; Prograf) เป็นยากดภูมิที่มีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านทางการยับยั้ง calcineurin ยานี้มีประสิทธิภาพดีสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต และ สามารถใช้ทดแทนยา cyclosporin ได้[1] มีรายงานการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus มีอัตราการเกิด acute allograft rejection ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin อย่างมีนัยสำคัญ[2-6] เนื่องจากในผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับประทานยา tacrolimus จะมี oral bioavailability แตกต่างกันมาก และ ยานี้มี therapeutic window แคบ ดังนั้นการติดตามระดับยาในเลือดจึงเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อที่จะช่วยให้มีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งจะช่วยป้องกันการเกิด allograft rejection ในกรณีที่ระดับยาในเลือดต่ำเกินไป หรือ การเกิด toxicity ในกรณีที่ระดับยาในเลือดสูงเกินไป การติดตามระดับยา tacrolimus ทำได้โดยการวัด trough level หรือ การหาพื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยา (area under the concentration time curve, AUC) พบว่า AUC จะบ่งถึงปริมาณยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ และ เป็นดัชนีที่ใช้ในการติดตามระดับยาที่ดีกว่าการวัด trough level[7,8] จากข้อมูลการศึกษาของยา tacrolimus ในอดีตพบว่า trough level มีความสัมพันธ์ที่ดีกับ AUC และ มีข้อแนะนำให้ใช้ trough level ในการติดตามระดับยา[9-12] แต่การศึกษาเหล่านี้ทำในผู้ป่วยช่วงหลังการปลูกถ่ายไตใหม่ๆ ซึ่งผู้ป่วยยังมีอาการไม่คงที่ เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้สามารถเปลี่ยนแปลงไปได้เมื่อเวลาผ่านไปหลังการปลูกถ่ายไต[13-16] และ มีการศึกษาในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตซึ่งมีอาการคงที่ และ ได้รับยานี้มาอย่างน้อย 6 เดือน พบว่า trough level ไม่มีความสัมพันธ์กับ AUC[17] ดังนั้นจึงอาจไม่เหมาะสมที่จะนำ trough level มาใช้ในการติดตามระดับยาในช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการคงที่ ส่วนการหาพื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาแบบเต็ม (completed AUC หรือ AUC_{0-12}) นั้นจะต้องใช้ระดับยา ณ เวลาต่างๆอย่างน้อย 6 จุด เริ่มตั้งแต่ก่อนรับประทานยาจนถึงหลังรับประทานยา 12 ชั่วโมง เพื่อนำมาคำนวณโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมู (linear trapezoidal rule) ทำให้ต้องเจาะเลือดผู้ป่วยหลายครั้งซึ่งไม่สะดวกต่อทั้งผู้ป่วย และ บุคลากรทางการแพทย์ นอกจากนั้นวิธีนี้ยังมีค่าใช้จ่ายสูง ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการนำการหาพื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาแบบย่อ (abbreviated AUC) มาใช้ ซึ่งจะใช้ระดับยาแค่เพียงบางจุด นำมาทำนายค่า completed AUC โดยใช้วิธีวิเคราะห์สมการถดถอย (stepwise multiple linear regression analysis) พบว่าสามารถทำนายค่าได้อย่างแม่นยำ มีความสะดวก และ ประหยัดค่าใช้

จ่าย[18] แต่วิธีดังกล่าวมีข้อเสียคือ สมการถดถอย (regression equation) ที่ได้มาจากข้อมูลหนึ่งนั้นไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับข้อมูลอื่นได้ เนื่องจากค่าสัมประสิทธิ์ (coefficient) และ ค่าคงที่ (constant) ของสมการถดถอยจะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อใช้ข้อมูลชุดใหม่[19] ดังนั้นจึงได้มีผู้นำการหา abbreviated AUC โดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมูมาทำการศึกษาในยา cyclosporin พบว่าวิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมูมีความง่ายกว่า และ จะทำให้สมการมีค่าสัมประสิทธิ์คงเดิมไม่ว่าจะใช้กับข้อมูลชุดใดๆ จึงมีประโยชน์เหนือกว่าวิธีวิเคราะห์สมการถดถอย[20]

เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลของการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต และ ยังคงใช้การวัด trough level ในการติดตามระดับยา การศึกษาครั้งนี้จะให้ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต และ นำข้อมูลที่ได้มาประยุกต์ใช้ในการติดตามระดับยา โดยนำการหา abbreviated AUC ทั้งโดยวิธีวิเคราะห์สมการถดถอย และ วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมูมาใช้ในการทำนายค่า completed AUC ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะช่วยทำให้การติดตามระดับยา tacrolimus มีประสิทธิภาพมากขึ้น

คำถามของการวิจัย

การนำข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาประยุกต์ใช้ในการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือด

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อนำข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาประยุกต์ใช้ในการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือด

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา (cross-sectional descriptive study)

ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษาครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยที่อาสาสมัครจะได้รับคำอธิบายถึงขั้นตอน และ วิธีการในการตรวจหาระดับยา tacrolimus ในเลือด ข้อมูลที่ได้จะไม่ถูกเปิดเผยแก่ผู้อื่นที่ไม่เกี่ยวข้อง และอาสาสมัครไม่ต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายใดๆ ในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต และ ได้รับยา tacrolimus นั้นยังมีไม่มาก ขนาดตัวอย่างจึงเป็นข้อจำกัดในการวิจัย

ผล หรือ ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

2. ทราบถึงการนำข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาประยุกต์ใช้ในการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือด ซึ่งจะช่วยทำให้การติดตามระดับยา tacrolimus มีประสิทธิภาพมากขึ้น