

ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ต่อสัดส่วนของระดับความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในผู้ปลูกถ่ายไตชาวไทย

อรรณพ ภูประดิษฐ์, สมฤทัย วัชรวิวัฒน์

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอิทธิพลร่วมกัน (interaction effect) ระหว่างภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ต่อสัดส่วนของระดับความเข้มข้นต่ำสุด (C_0) ต่อขนาดยา (D) tacrolimus (C_0/D) ที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต โดยควบคุมอิทธิพลของอายุ ระดับฮีโมโกลบิน และระดับอัลบูมิน **วิธีการ:** ผู้ปลูกถ่ายไตเข้าร่วมการศึกษา 200 คน ผู้ปลูกถ่ายไตทุกคนจะได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 3 รายการ ซึ่งประกอบด้วย tacrolimus ในรูปแบบออกฤทธิ์ทันที mycophenolate mofetil หรือ sodium และ steroids ต่อเนื่องภายในระยะเวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ในการวิเคราะห์อิทธิพลร่วมกันระหว่างภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ต่อ C_0/D ของยา tacrolimus ใช้สถิติ two-way analysis of covariance ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ประกอบด้วย 2 กลุ่ม คือ CYP3A5 expressers และ non-expresser ขนาดยา steroids ประกอบด้วย 3 กลุ่ม คือ <0.16 , $0.16-0.25$, และ >0.25 มก./กก./วัน **ผลการวิจัย:** ไม่พบอิทธิพลร่วมกันระหว่างภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ต่อ Log C_0/D ของยา tacrolimus ($F(2, 192) = 0.859$, $P = 0.425$, $\eta_p^2 = 0.009$) อย่างไรก็ตาม ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 หรือขนาดยา steroids มีผลต่อ Log C_0/D ของยา tacrolimus เมื่อควบคุมอายุและฮีโมโกลบิน ($F(1, 192) = 48.492$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.202$); $F(2, 192) = 7.695$, $P = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.074$, ตามลำดับ) ค่าเฉลี่ย Log C_0/D ในกลุ่ม CYP3A5 expressers ต่ำกว่า non-expressers (1.806, 2.109 (นาโนกรัม/มล.)/(มก./กก./วัน), $P < 0.001$) ตัวอย่างที่ได้ steroids >0.25 มก./กก./วัน มีค่าเฉลี่ยของ Log C_0/D ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ในขนาด $0.16-0.25$ และ <0.16 มก./กก./วัน ตามลำดับ (1.865, 1.938, 2.069 (นาโนกรัม/มล.)/(มก./กก./วัน), $P = 0.045$, $P = 0.003$, ตามลำดับ) **สรุป:** ณ เวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ไม่พบอิทธิพลร่วมกันระหว่างภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ต่อ Log C_0/D ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 เป็นปัจจัยที่สำคัญมากที่สุดต่อ Log C_0/D ของยา tacrolimus

คำสำคัญ: ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5, ขนาดยา steroids, ผู้ปลูกถ่ายไตชาวไทย, tacrolimus

รับต้นฉบับ: 11 ก.พ. 2561, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 8 มี.ค. 2561, รับผิดชอบพิมพ์: 18 มี.ค. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 E-mail: somratai.v@pharm.chula.ac.th, somratai@gmail.com

Impact of *CYP3A5* genetic polymorphisms and steroids dosing on trough concentration to dose ratio of tacrolimus in Thai kidney transplantation populations

Annop Phupradit, Somratai Vadcharavivad

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkon University

Abstract

Objective: To determine interaction effect of *CYP3A5* genetic polymorphisms and steroids doses on trough concentration (C_0) to dose (D) ratio of tacrolimus (C_0/D) at 1 month after kidney transplantation by adjusting the influences of age, hemoglobin, and albumin. **Methods:** Two hundred adult kidney transplant recipients participated in this study. All patients received triple immunosuppressive regimens consisting of oral immediate tacrolimus, mycophenolate mofetil or sodium, and steroids, for one month after kidney transplantation. Interaction effect between *CYP3A5* genetic polymorphisms and steroid doses was analyzed using two-way analysis of covariance. Polymorphisms of *CYP3A5* was classified into 2 groups: *CYP3A5* expressers and non-expressers. Steroids dose was classified into 3 groups: <0.16 , $0.16-0.25$, and >0.25 mg/kg/day. **Results:** There was no Interaction effect between *CYP3A5* genetic polymorphisms and steroid doses on Log C_0/D of tacrolimus ($F(2, 192) = 0.859$, $P = 0.425$, $\eta_p^2 = 0.009$). However, *CYP3A5* polymorphisms or steroids doses showed a significant association with Log C_0/D of tacrolimus after controlling for ages and hemoglobin ($F(1, 192) = 48.492$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.202$; $F(2, 192) = 7.695$, $P = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.074$, respectively). Mean of Log C_0/D of tacrolimus in *CYP3A5* expressers were lower than those in *CYP3A5* non-expressers (1.806 , 2.109 (ng/ml)/(mg/kg/day), $P < 0.001$). The subjects with steroid dose >0.25 mg/kg/day had a lower level of Log C_0/D of tacrolimus than those with steroid $0.16-0.25$ and <0.16 mg/kg/day, respectively (1.865 , 1.938 , 2.069 (ng/ml)/(mg/kg/day), $P = 0.045$, $P = 0.003$, respectively). **Conclusions:** One month after kidney transplantation, no interaction effect between *CYP3A5* genetic polymorphisms and steroid dose on Log C_0/D of tacrolimus was found. *CYP3A5* polymorphism is the most importance factors affecting Log C_0/D of tacrolimus.

Keywords: *CYP3A5* genetic polymorphisms, steroids dose, Thai kidney transplantation, tacrolimus

บทนำ

Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitor ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั่วโลก เนื่องด้วยยา tacrolimus มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการปฏิเสธไต (1, 2) แต่ tacrolimus เป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และมีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งในบุคคลและระหว่างบุคคลสูง (3) ดังนั้น ในปัจจุบันผู้ปลูกถ่ายไตทุกรายที่ได้รับยา tacrolimus จะต้องได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือด เพื่อนำมาใช้ปรับขนาดยาให้ระดับยาในเลือดอยู่ในเป้าหมายของการรักษา ก่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดจากการใช้ยา และลดความเสี่ยงของการเกิดพิษจากยา (4, 5)

ในปัจจุบันพบรายงานปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อระดับยา tacrolimus ในเลือดหลายปัจจัย อาทิเช่น อายุ ระดับฮีโมโกลบิน ระดับอัลบูมิน การทำงานของเอนไซม์ตับภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม อันตรกิริยาระหว่างยา (3, 6-8) ปัจจัยด้านภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมได้รับความสนใจอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 เป็นภาวะที่ความสัมพันธ์ระดับสูงกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus (9)

single nucleotide polymorphism (SNP) ที่สำคัญของภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 คือ SNP A6986G (rs776746) ที่ intron 3 ณ ตำแหน่ง 6986 ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงเบสจาก adenine (แอลลีน CYP3A5*1) เป็น guanine (แอลลีน CYP3A5*3) ทำให้หยุดการสร้างสาย mRNA และส่งผลให้เอนไซม์ CYP3A5 ไม่ทำงาน (10, 11) หลายการศึกษารายงานว่า กลุ่ม CYP3A5 non-expressers (ผู้ที่มีจีโนไทป์ประกอบด้วย CYP3A5*3 2 แอลลีน) มีค่าการขจัดยาเทียบค่าชีวประโยชน์ (apparent oral clearance) ต่ำกว่ากลุ่ม CYP3A5 expressers (ผู้ที่มีจีโนไทป์ที่ประกอบด้วย แอลลีน CYP3A5*1 อย่างน้อย 1 แอลลีน) ร้อยละ 48 กลุ่ม CYP3A5 expressers จึงต้องใช้ยา tacrolimus ในขนาดที่มากกว่าประมาณ 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม CYP3A5 non-expressers เพื่อให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดอยู่ที่เป้าหมายเดียวกัน (12) ในชาวไทยพบความชุกของ CYP3A5 expressers ร้อยละ 50-60 (13, 14) ซึ่งใกล้เคียงกับชาวเอเชีย แต่จะแตกต่างจากชาวคอเคเซียนซึ่งพบความชุก CYP3A5 non-expressers มากกว่าร้อยละ 80 [15] และชาวแอฟริกันซึ่งพบความชุก CYP3A5 expressers มากกว่าร้อยละ 90 (16)

ปัจจัยทางคลินิกที่สำคัญอีกปัจจัย คือ อันตรกิริยาระหว่างยา ในทางปฏิบัติผู้ปลูกถ่ายไตทุกรายต้องได้รับยากลุ่ม steroids ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งพบรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus ที่มีระดับนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 2 (17) ยากลุ่ม steroids จะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP3A ทำให้ tacrolimus ถูก metabolism เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดลดลง (3) การศึกษาผลของอันตรกิริยาระหว่างยา tacrolimus และ steroids ในผู้ปลูกถ่ายไต พบการเพิ่มขึ้นของระดับยา tacrolimus ในเลือดหลังจากลดขนาดยา steroids (18) หรือหยุดยา (19) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษาอิทธิพลร่วม (interaction effect) ของยากลุ่ม steroids ในผู้ปลูกถ่ายไตที่มีภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ที่แตกต่างกัน ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus เมื่อควบคุมปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ

ดังนั้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอิทธิพลร่วมกันของภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และยา steroids ต่อสัดส่วนของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดต่อขนาดยา (C_0/D) ในผู้ปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต โดยควบคุมปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อ C_0/D ของยา tacrolimus

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้ดำเนินการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล (เลขที่โครงการรหัส ID 10-59-17 ว) วันที่รับรอง 19 ตุลาคม พ.ศ.2559

ตัวอย่าง

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytical study) โดยเก็บข้อมูลจากผู้ปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา tacrolimus และได้รับการติดตามการรักษาในคลินิกผู้ปลูกถ่ายไต ณ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2552 ถึงเดือน เมษายน พ.ศ.2559 เกณฑ์คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย คือ ผู้ปลูกถ่ายไตทุกคนที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และได้รับยา tacrolimus รูปแบบออกฤทธิ์ทันที ในสูตรยากดภูมิคุ้มกันเริ่มต้นร่วมกันยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม antiproliferative (mycophenolate mofetil หรือ mycophenolate sodium) และยา methylprednisolone หรือ prednisolone และ

ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาและลงนามในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ

เกณฑ์คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการงานวิจัย คือ ผู้ปลูกถ่ายไตที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าหนึ่งอวัยวะ ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับแข็ง มะเร็งตับ หรือภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน ได้รับยา anti-thymocyte globulin (ATG) ในสูตรยา induction มีเปลี่ยนแปลงสูตรยากดภูมิคุ้มกันในช่วง 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต มีภาวะตับแข็ง/ไวรัสตับอักเสบ หรือภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus โดยผ่านการกระตุ้นหรือยับยั้ง metabolism ของ CYP3A และ/หรือ P-glycoprotein ที่มีระดับนัยสำคัญทางคลินิก 1 และ 2 โดยอ้างอิงตาม Drug Interaction Facts พ.ศ.2558 (17) ดังตารางที่ 1 ยกเว้นยา methylprednisolone หรือ prednisolone และ omeprazole มีบันทึกประวัติความไม่ร่วมมือในการใช้ยาในเวชระเบียน และเสียชีวิตก่อนเริ่มทำการศึกษารายงาน

การคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป G*Power 3.1.9.2 (23) โดยกำหนดขนาดอิทธิพล (effect size) เท่ากับ 0.25 (ขนาดปานกลาง) ระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) เท่ากับ 0.05 อำนาจในการทดสอบ (power; $1 - \beta$) เท่ากับ 0.80 จำนวนตัวแปรต้น

รวม 2 ตัวแปร และตัวแปรร่วมรวม 3 ตัวแปร โดยขนาดตัวอย่างขั้นต่ำในการศึกษานี้ คือ 158 คน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ปลูกถ่ายไตที่เข้าร่วมงานวิจัย เก็บรวบรวมจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล โดยเก็บรวบรวมข้อมูล ณ เวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ข้อมูลระดับยา tacrolimus ในเลือดที่นำมาวิเคราะห์ คือ ระดับยา tacrolimus ในเลือดต่ำสุดก่อนรับประทานยามื้อเช้า (trough concentration, C_0) ณ เวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต โดยผู้ปลูกถ่ายไตต้องได้รับยา tacrolimus ในขนาดที่คงที่ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 7 วัน ก่อนตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในเลือด

สูตรยากดภูมิคุ้มกัน

ผู้ปลูกถ่ายไตทุกคนจะได้รับสูตรยากดภูมิคุ้มกัน 3 รายการ ประกอบด้วย tacrolimus, mycophenolate mofetil หรือ mycophenolate sodium และ methylprednisolone ตามด้วย prednisolone ตามลำดับ ผู้ปลูกถ่ายไตทุกคนจะได้รับยา tacrolimus รูปแบบ immediate release (Prograf®; Astellas, Ireland) ขนาด 0.1 มก./กก./วัน ก่อนได้รับการปลูกถ่ายไต 2 ชั่วโมงตามด้วย 0.05 มก./กก./

ตารางที่ 1. รายชื่อยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus ที่มีระดับนัยสำคัญทางคลินิก 1 และ 2 (17)

กลุ่มยา	รายชื่อยา
azole antifungals ²	clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
anticonvulsants ²	amobarbital, butababital, butalbital, carbamazepine, fosphenytoin, pentobarbital, phenobarbital, phenytoin, primidone
calcium channel blockers ²	diltiazem, nifedipine, verapamil
macrolide antibiotics ²	azithromycin, clarithromycin, erythromycin, telithromycin
HCV protease inhibitors ¹	boceprevir, telaprevir
HIV protease inhibitors ²	amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
proton pump inhibitors ²	esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole
rifamycins ¹	rifabutin, rifampicin
others ¹	mifepristone, sirolimus, st.john's wort

1: ระดับนัยสำคัญทางคลินิก 1 คือ มีการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรกิริยาแน่นอนหรือมีความเป็นไปได้สูง และผลของอันตรกิริยามีความรุนแรงมาก

2: ระดับนัยสำคัญทางคลินิก 2 คือ มีการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรกิริยาแน่นอนหรือมีความเป็นไปได้สูง และผลของอันตรกิริยามีความรุนแรงปานกลาง

วัน แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง และปรับขนาดยา tacrolimus ตามผลการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดต่ำสุด โดยเป้าหมายในช่วง 1 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต คือ 4-8 นาโนกรัม/มล. ขนาดของยาอื่น ๆ มีดังนี้ ยา mycophenolate mofetil (Cellcept®; F Hoffmann- La Roche Ltd., Switzerland) 1000-2000 มก./วัน หรือยา mycophenolate sodium (Myfortic®; Novartis Pharma Stein, Switzerland for Novartis AG, Switzerland) ขนาด 720-1440 มก./วัน และ methylprednisolone (Solu-medrol®; Pfizer Manufacturing Belgium NV, Belgium) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 500, 250 และ 125 มก./วัน ในวันที่ 1, 2, และ 3 หลังการปลูกถ่ายไตตามลำดับ ตามด้วยยา prednisolone ขนาด 60 มก./วัน ในวันที่ 4 ถึง 6 หลังการปลูกถ่ายไต ขนาด 40 มก./วัน ในวันที่ 7 ถึง 9 หลังการปลูกถ่ายไต หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ปรับขนาดยา prednisolone ลงเหลือ 5-10 มก./วัน ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา

วิธีวิเคราะห์ระดับยาในเลือด

การตรวจวิเคราะห์ระดับยา tacrolimus ต่ำสุด ใช้ whole blood โดยเก็บเลือดจากผู้ป่วยปริมาณ 5 มล. ในหลอด EDTA และนำมาวิเคราะห์ด้วยเครื่อง ARCHITECT system® i2000SR (Abbott, Abbott Diagnostic, USA) โดยมีหลักการตรวจวิเคราะห์ คือ Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) และมีข้อมูลการตรวจสอบความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ (method validation) ดังนี้ 1).ความไว (sensitivity) มี lower limit of quantification เท่ากับ 0.8 นาโนกรัม/มล., upper linear range of assay เท่ากับ 30 นาโนกรัม/มล., 2).ความแม่นยำ (precision) มีสัมประสิทธิ์ความผันแปร (coefficient of variation, CV) ของระดับยา tacrolimus น้อยกว่าเท่ากับร้อยละ 10 ทั้ง within run precision และ between run precision และ 3).ความถูกต้อง (accuracy) มีค่าเฉลี่ยร้อยละการคืนกลับ (mean recovery) เท่ากับ 90-100 ตามเอกสารอ้างอิงของบริษัทผู้จำหน่าย (20)

การวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5

เก็บเลือดจากผู้ป่วยปริมาณ 3 มล. ในหลอด EDTA และนำมาสกัดดีเอ็นเอโดยใช้ชุดสกัดดีเอ็นเอสำเร็จรูป MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I หรือเทคนิค MagNa Pure Magnetic Glass Particle ด้วยเครื่อง MagNa Pure Compact Instrument (Roche Diagnostic,

USA) และเก็บตัวอย่างดีเอ็นเอที่สกัดได้ (genomic DNA) ที่อุณหภูมิ -20 °C สำหรับการวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ต่อไป

การวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ใช้วิธี Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) ด้วยเครื่อง Applied Biosystems® 7 instrument รุ่น ViiA (Applied Biosystems® Life Technology USA) โดยใช้ TaqMan® Drug Metabolism Genotyping assay คือ CYP3A5*3 (rs776746)

PCR mixture ในการทดสอบ RT-PCR ประกอบด้วยดีเอ็นเอที่สกัดได้ 4 ไมโครลิตร, TaqMan® genotyping assay 1 ไมโครลิตร, TaqMan Universal PCR master mix 10 ไมโครลิตร และ Nuclease-free water 5 ไมโครลิตร โดยมีกระบวนการสำหรับวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ดังนี้ 1).denaturation ที่อุณหภูมิ 95°C 10 วินาที 2).annealing ที่อุณหภูมิ 92 °C 15 วินาที และ 3).extension ที่อุณหภูมิ 60 °C 90 วินาที ทำซ้ำรวม 50 รอบ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) การทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลเชิงปริมาณใช้สถิติ Kolmogorov- Smirnov ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวแบบปกติแสดงในรูปค่าเฉลี่ย (± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติแสดงในรูปค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

การศึกษานี้มีตัวแปรต้น 2 ตัว คือ 1) ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ประกอบด้วย 2 กลุ่ม คือ CYP3A5 expressers และ CYP3A5 non-expresser 2.) ขนาดยา steroids ณ เวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ประกอบด้วย 3 กลุ่ม ตามการศึกษาของ Anglicheau และคณะ (18) คือ <0.16, 0.16-0.25, และ >0.25 มก./กก./วัน ตัวแปรตาม คือ C₀/D ของยา tacrolimus ที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต โดย C₀ คือ ระดับยา tacrolimus ในเลือดต่ำสุดก่อนรับประทานยามื้อเช้า D คือ ขนาดยา tacrolimus ต่อวันก่อนตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในเลือดต่ำสุด และกำหนดตัวแปรร่วม คือ อายุ ระดับฮีโมโกลบิน และระดับอัลบูมิน

การตรวจสอบการกระจายตัวของภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ตามกฎของ Hardy-Weinberg ใช้สถิติ Chi square (X²) การตรวจสอบผลของภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ต่อ C₀/D ของยา tacrolimus ใช้สถิติ two-way ANCOVA โดยควบคุมปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ อายุ

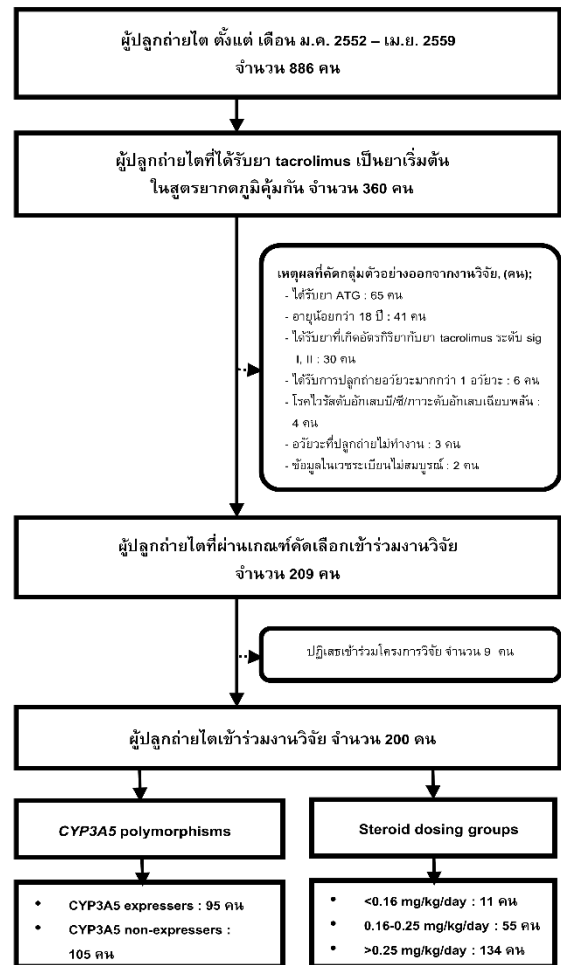
ระดับอีโมโกลบิน และระดับอัลบูมิน การตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้นของ ANCOVA มีดังนี้ การตรวจสอบการกระจายตัวของข้อมูล C_0/D ของยา tacrolimus ใช้สถิติ Kolmogorov-Smirnov หากข้อมูลมีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ จะแปลงข้อมูลด้วยวิธี log-transformation การตรวจสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรร่วมใช้ Pearson correlation สำหรับตัวแปรกระจายตัวแบบปกติ หรือ Spearman rank correlation สำหรับตัวแปรที่กระจายตัวแบบไม่ปกติ ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กันในระดับสูง ($r > 0.7$) จะถูกนำออกจากวิเคราะห์ (21) การตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างตัวแปรร่วมกับตัวแปรตามใช้ bivariate correlation และตรวจสอบปฏิสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นและตัวแปรร่วม (homogeneity of regression) ด้วยสถิติ analysis of variance (ANOVA) ($P > 0.05$) หากตัวแปรร่วมไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับตัวแปรตาม ($P > 0.05$) หรือตัวแปรร่วมมีปฏิสัมพันธ์กับตัวแปรต้น ($P < 0.05$) ตัวแปรร่วมนั้นจะถูกนำออกจากวิเคราะห์ และตรวจสอบความเท่าเทียมกันของความแปรปรวน (homogeneity of variance) ด้วยสถิติ Levene's test โดยค่าความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อนในทุกกลุ่มจะต้องมีค่าเท่ากัน ($P > 0.05$) (22) การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS statistic version 22 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) เท่ากับ 0.05

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

ผู้ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัยและยินยอมเข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 200 คน รายละเอียดของการคัดเลือกผู้เข้าร่วมงานวิจัยแสดงในรูปที่ 1

ลักษณะของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ผู้เข้าร่วมงานวิจัย 200 คนแบ่งกลุ่มตามภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ได้ดังนี้ มีภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ประกอบด้วยจีโนไทป์ CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3, และ CYP3A5*3/*3 จำนวน 11 คน (ร้อยละ 5.5), 84 คน (ร้อยละ 42), และ 105 คน (ร้อยละ 52.5) ตามลำดับ โดยประกอบด้วยแอลลีล CYP3A5*1 ร้อยละ 26.5 และ CYP3A5*3 ร้อยละ 73.5 เมื่อพิจารณาตามการแสดงออกของการทำงานของเอนไซม์ CYP3A5 พบกลุ่ม CYP3A5 expressers จำนวน 95 คน (ร้อยละ 47.5) และ



รูปที่ 1. การคัดเลือกผู้เข้าร่วมงานวิจัย

CYP3A5 non-expressers จำนวน 105 คน (ร้อยละ 52.5) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตในชาวไทย ที่พบแอลลีล CYP3A5*1 ร้อยละ 30-34 และกลุ่ม CYP3A5 expressers ร้อยละ 42-46 (13, 14) และสอดคล้องกับการศึกษาในชาวเอเชียที่พบแอลลีล CYP3A5*1 ร้อยละ 15-35 และกลุ่ม CYP3A5 expressers ร้อยละ 47-68 แต่อย่างไรก็ตามความชุกของแอลลีลและการแสดงออกของเอนไซม์ CYP3A5 จะแตกต่างจากชาวคอเคเซียนที่พบแอลลีล CYP3A5*1 ร้อยละ 5-15 และกลุ่ม CYP3A5 expressers ร้อยละ 13-17 ตามลำดับ (11, 15, 24) นอกจากนี้ ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 มีการกระจายตัวอยู่ในสมดุตามกฎ Hardy-Weinberg ($\chi^2=1.218$, $P=0.544$) ตัวอย่างได้รับยา steroids ในขนาด <0.16, 0.16-0.25, และ >0.25 มก./กก./วัน 11 คน (ร้อยละ 5.5), 55 คน (ร้อยละ 27.5) และ 134 คน (ร้อยละ 67.0) ตามลำดับ ข้อมูลพื้นฐานและค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ปลูกถ่ายไต

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนทั้งหมด (200 คน)	ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5		ขนาดยา steroids (มก./กก./วัน)		
		expressers (95 คน)	non-expressers (105 คน)	< 0.16 (11 คน)	0.16-0.25 (55 คน)	> 0.25 (134 คน)
- ชาย, จำนวน (ร้อยละ)	124 (62.0)	63 (66.3)	61 (58.1)	8 (72.7)	43 (78.2)	73 (54.5)
- อายุ (ปี) ³	43.0 (33.5, 52.8)	44.3 (33.3, 53.0)	42.8 (33.8, 52.8)	46.5 (36.0, 56.0)	43.9 (31.5, 56.2)	42.7 (33.9, 52.1)
- น้ำหนัก (กก.) ³	52.6 (47.0, 61.6)	52.8 (47.9, 62.3)	52.0 (46.1, 61.1)	69.0 (65.1, 87.7)	58.4 (50.1, 65.0)	50.1 (44.7, 56.7)
- ชนิดการปลูกถ่ายไต L RKT	115 (57.5)	60 (63.2)	55 (52.4)	9 (81.8)	34 (61.8)	72 (53.7)
จำนวน (ร้อยละ) ¹ DDKT	85 (42.5)	35 (36.8)	50 (47.6)	2 (18.2)	21 (38.2)	62 (46.3)
- ยากระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ใช้ร่วม, จำนวน (ร้อยละ)						
baxilisimab (induction regimen)	110 (55.0)	52 (54.7)	58 (55.2)	7 (63.6)	29 (52.7)	74 (55.2)
mycophenolate mofetil	156 (78.0)	70 (73.7)	86 (81.9)	8 (72.7)	41 (74.5)	107 (79.9)
mycophenolate sodium	44 (22.0)	25 (26.3)	19 (18.1)	3 (27.3)	14 (25.5)	27 (20.1)
hemoglobin (กรัม/ดล.) ²	11.6±1.8	11.7±1.8	11.5±1.9	11.7±1.6	11.7±2.0	11.6±1.8
albumin (กรัม/ดล.) ²	38.1±4.2	37.9±4.0	38.2±4.3	37.9±4.2	38.0±4.4	38.1±4.1
serum creatinine (มก./ดล.) ³	1.31 (1.06, 1.63)	1.31 (1.12, 1.62)	1.29 (1.03, 1.64)	1.38 (1.10, 1.66)	1.32 (1.14, 1.62)	1.30 (0.96, 1.64)
eGFR (CKD-EPI) (มล/นาที/1.73 ตร.ม.) ²	61.65±21.6	62.43±19.41	60.94±23.51	57.14±13.66	60.89±20.63	62.32±22.58
tacrolimus doses (D) (มก./วัน) ³	4.3 (3.5, 6.0)	5.5 (4.0, 7.0)	3.5 (3.0, 4.5)	5.0 (3.0, 6.0)	4.5 (3.5, 6.5)	4.0 (3.4, 5.5)
tacrolimus doses (D) (มก./กก./วัน) ²	0.086±0.032	0.101±0.031	0.072±0.026	0.073±0.029	0.084±0.033	0.087±0.032
tacrolimus level (C ₀) (นาโนกรัม/มล.) ³	6.4 (4.9, 8.0)	5.8 (4.4, 7.1)	7.0 (5.3, 8.6)	6.5 (6.2, 9.0)	6.5 (5.0, 7.7)	6.3 (4.8, 8.1)
C ₀ /D (นาโนกรัม/มล.)/(มก./กก./วัน) ³	77.400 (52.890, 118.583)	55.356 (44.160, 77.380)	102.122 (74.188, 144.381)	100.500 (80.476, 184.933)	68.124 (55.828, 131.560)	77.590 (48.568, 104.238)
D/C ₀ (มก./กก./วัน)/(นาโนกรัม/มล.) ³	0.013 (0.008, 0.019)	0.018 (0.013, 0.023)	0.010 (0.070, 0.014)	0.010 (0.005, 0.012)	0.015 (0.008, 0.018)	0.013 (0.001, 0.021)

1: L RKT, Living-related kidney transplantation; DDKT, Deceased-donor kidney transplantation 2: ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 3: ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids

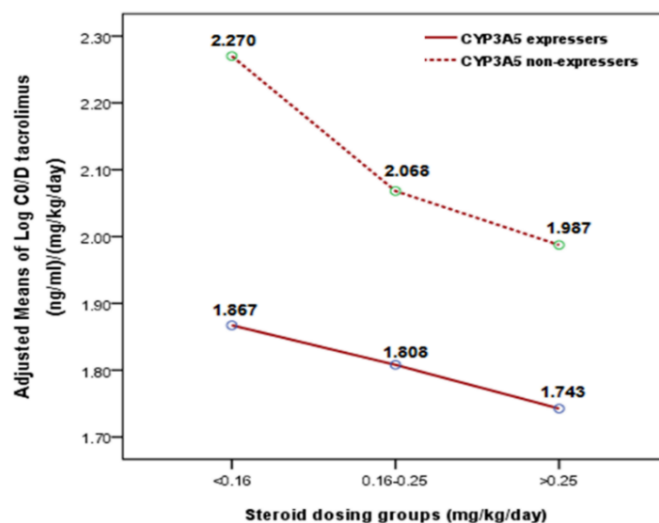
การตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้นของสถิติ ANCOVA พบว่า ข้อมูล C_0/D ของยา tacrolimus ที่ระยะเวลา 1 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตกระจายตัวแบบไม่ปกติ ($P < 0.001$) ดังนั้น จึงแปลงข้อมูลด้วยวิธี Log transformation พบว่า $\text{Log } C_0/D$ มีการกระจายตัวแบบปกติ ($P = 0.200$), ตัวแปร รวมทั้ง 3 ตัวแปร (ระดับฮีมोगلوبิน อายุ และระดับอัลบูมิน) ไม่มีความสัมพันธ์ในระดับสูง ($r = -0.358$ ถึง 0.450) การวิเคราะห์ข้อมูลพบความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่าง $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus และระดับฮีมोगلوبิน ($r = 0.168$, $P = 0.018$) อายุ ($r = 0.133$, $P = 0.061$) และระดับอัลบูมิน ($r = -0.001$, $P = 0.993$) และไม่พบปฏิสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรร่วมระดับฮีมोगلوبิน อายุ และระดับอัลบูมินต่อตัวแปรภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ($P > 0.05$) ดังนั้น ตัวแปรร่วมที่ผ่านการทดสอบสมมติฐาน คือ ระดับฮีมोगلوبิน แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้คัดเลือกอายุเข้ามาศึกษาด้วย เนื่องจากมีแนวโน้มมีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus การทดสอบความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อนพบว่ามีความเท่าเทียมกันในแต่ละกลุ่ม ($F(5, 194)$, $P = 0.453$)

ผลการตรวจสอบอิทธิพลร่วมด้วยสถิติ two-way ANCOVA ไม่พบอิทธิพลร่วมระหว่างภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ต่อ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus ที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ($F(2, 192) = 0.859$, $P = 0.425$, $\eta_p^2 = 0.009$) เมื่อควบคุมตัวแปรร่วม คือ อายุและระดับฮีมोगلوبิน เมื่อพิจารณาที่อิทธิพล

หลัก (main effect) พบว่า ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids มีอิทธิพลต่อ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($F(1, 192) = 48.492$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.202$); $F(2, 192) = 7.695$, $P = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.074$, ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาตัวแปรร่วมพบว่าระดับฮีมोगلوبินและอายุมีอิทธิพลต่อ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($P < 0.001$ และ $P = 0.005$ ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาตัวแปรทั้งหมดที่ศึกษาพบว่าสามารถอธิบายความแปรปรวนของ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus ได้ถึงร้อยละ 36.3 ($R^2 = 0.385$ และ Adjusted $R^2 = 0.363$) รายละเอียดดังแสดงในรูปที่ 2

ค่าเฉลี่ย $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus ในกลุ่ม CYP3A5 expressers ต่ำกว่ากลุ่ม CYP3A5 non-expressers อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งสอดคล้องกับการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ของ Barry และคณะ ในปี พ.ศ.2553 (24) ที่พบว่า ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ส่งผลต่อค่าการขจัดยาเทียบกับค่าชีวประโยชน์ (apparent oral clearance; CL/F) ของยา tacrolimus โดยพบว่า ในกลุ่ม CYP3A5 non-expressers มีค่าเฉลี่ยของ CL/F ต่ำกว่ากลุ่ม CYP3A5 expressers ร้อยละ 48 (ร้อยละ 26-65) ซึ่งทำให้ CYP3A5 non-expressers สามารถใช้ยาในขนาดที่ต่ำกว่า CYP3A5 expressers เพื่อให้ระดับยาอยู่ในเป้าหมายเดียวกัน

กลุ่มที่ใช้ขนาดยา steroids ที่สูง (>0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) มี $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus ที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ขนาดยา steroids ที่ต่ำกว่า (0.16 - 0.25 และ <0.16



รูปที่ 2. อิทธิพลร่วมกันของภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ต่อค่าเฉลี่ย $\text{Log } C_0/D$ ที่ปรับค่าของยา tacrolimus

มก./กก./วัน ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Anglicheau และคณะ ในปี พ.ศ.2546 (18) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 83 คนที่พบว่า ณ ระยะเวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ผู้ปลูกถ่ายไตที่ใช้ขนาดยา steroids >0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีค่ามัธยฐานขนาดยา tacrolimus ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ steroids 0.16-0.25 และ <0.16 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ตามลำดับ ค่ามัธยฐานขนาดยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ใช้ขนาดยา steroids >0.25, 0.16-0.25, และ <0.16 เท่ากับ 0.21, 0.17, และ 0.15 มก./กก./วัน ตามลำดับ (>0.25 และ 0.16-0.25, $P = 0.05$; >0.25 และ <0.16, $P = 0.03$; 0.16-0.25 และ <0.16, $P = >0.05$ ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้ตรวจสอบหรือควบคุมปัจจัยทางคลินิกอื่นๆ เช่น อายุ ระดับฮีโมโกลบิน ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม ซึ่งเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids มีอิทธิพลต่อ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus แต่ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 มีอิทธิพลสูงกว่าขนาดยา steroids (ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 มี $\eta_p^2 = 0.202$; ขนาดยา steroids มี $\eta_p^2 = 0.074$)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า กระบวนการ metabolism ของยา tacrolimus มีอิทธิพลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus อาทิ ระดับยา tacrolimus ในเลือดต่ำสุด อัตราการกำจัดยา เป็นต้น ในกระบวนการ metabolism นี้ มีเอนไซม์หลักในการทำงาน คือ เอนไซม์ CYP3A4 และ CYP3A5 เอนไซม์ทั้งสองมีความเร็วในการรวมตัวกับยา tacrolimus ใกล้เคียงกัน แต่

แตกต่างกันที่ค่า intrinsic clearance ซึ่งพบว่า เอนไซม์ CYP3A5 มีค่าสูงกว่าเอนไซม์ CYP3A4 ประมาณ 2 เท่า (9) ทำให้ภาวะพหุสัณฐานของเอนไซม์ CYP3A5 เป็นปัจจัยที่สำคัญที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

สำหรับอิทธิพลของยา steroids ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus นั้นพบรายงานกระบวนการเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A โดยเฉพาะ CYP3A4 เมื่อขนาดยา corticosteroids เพิ่มสูงขึ้น จะเพิ่มการเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ส่งผลให้กระบวนการ metabolism เพิ่มสูงขึ้น และยังพบว่า steroids สามารถเหนี่ยวนำการทำงานของ p-glycoprotein ซึ่งเป็น transporter ในการขนส่งยาออกจากเซลล์ ทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดลดลง (25-27) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ (in vitro) ที่ศึกษาผลของยา steroids ต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP3A5 รวมทั้งอิทธิพลของยา steroids ในภาวะพหุสัณฐานของ CYP3A5 ที่แตกต่างกัน ในกระบวนการ metabolism ของยา tacrolimus

เมื่อพิจารณาตัวแปรร่วมระดับฮีโมโกลบินและอายุ พบว่ามีอิทธิพลต่อ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$ และ $P = 0.005$ ตามลำดับ) ระดับฮีโมโกลบินและอายุ สามารถอธิบายความแปรปรวนของ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus ได้ร้อยละ 6.8 และ 4.1 ตามลำดับ การศึกษาพบความสัมพันธ์เชิงบวกของระดับฮีโมโกลบินและอายุกับ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus กล่าวคือ ระดับฮีโมโกลบินและอายุที่เพิ่มขึ้นจะมีค่า $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน

ตารางที่ 3. ค่าเฉลี่ยของ $\text{Log } C_0/D$ (นาโนกรัม/มล.)/(มก./กก./วัน) ของยา tacrolimus โดยจำแนกตามภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids

ตัวแปร	จำนวน (คน)	ค่าเฉลี่ย $\text{Log } C_0/D$	ค่าเฉลี่ย $\text{Log } C_0/D$ ที่ปรับค่า ^{1, 2}	SD.ของค่าเฉลี่ย $\text{Log } C_0/D$	การแปลงค่าเป็น C_0/D^3
CYP3A5 expressers	95	1.776	1.806	0.193	63.973
CYP3A5 non-expressers	105	2.014	2.109	0.203	128.529
Steroids dose <0.16 ⁴	11	2.029	2.069	0.263	117.229
Steroids dose 0.16-0.25 ⁴	55	1.923	1.938	0.230	86.696
Steroids dose >0.25 ⁴	134	1.881	1.865	0.226	73.282

1: หน่วย, (นาโนกรัม/มล.)/(มก./กก./วัน)

2: ค่าเฉลี่ย $\text{Log } C_0/D$ ที่ปรับค่าโดยกำหนดให้อายุ = 43.2 ปี และฮีโมโกลบิน = 11.6 กรัม/ดล.

3: ค่าที่ได้จากการแปลง $\text{Log } C_0/D$ ที่ปรับค่า เป็น C_0/D

4: หน่วย มก./กก./วัน

ในการศึกษานี้พบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับอีโมโกลบินและ $\text{Log } C_0/D$ ของ tacrolimus ซึ่งสามารถอธิบายได้จากการที่ยา tacrolimus มีอัตราส่วนในการจับกับเม็ดเลือดแดงต่อพลาสมาโดยเฉลี่ย 15 เท่า (28) เมื่อระดับอีโมโกลบินเพิ่มขึ้น ระดับยา tacrolimus อิสระลดลง clearance จึงลดลง (29) จึงสัมพันธ์กับการมีระดับยา tacrolimus และ $\text{Log } C_0/D$ ที่เพิ่มขึ้น

ตัวอย่างในการศึกษามีอายุ 43.2 ± 11.2 ปี (พิสัย 18.5-69.4) การศึกษาพบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างอายุและ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus เช่นเดียวกับอีโมโกลบิน เมื่ออายุเพิ่มขึ้น อัตราการกำจัดยาจะลดลงเนื่องจากมวลของตับ (liver mass) และการไหลเวียนของเลือดมาที่ตับลดลง ทำให้จำนวนเอนไซม์ CYP ที่ใช้ทำลายยาลดลง อีกทั้งในผู้ใหญ่ที่มีภาวะโภชนาการที่ไม่ดีจะส่งผลต่อกระบวนการทำลายยา โดยทำให้ร่างกายมีกระบวนการทำลายยาที่ลดลงด้วย (30) ดังนั้น ผู้ที่มีอายุมากกว่า จึงมี $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus มากกว่า

การศึกษานี้ไม่ได้หาระดับอัลบูมินเข้ามาวิเคราะห์เนื่องจากไม่พบความสัมพันธ์เชิงเส้นกับ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus ($P = 0.993$) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากค่าเฉลี่ยระดับอัลบูมินของผู้เข้าร่วมงานวิจัยอยู่ในระดับปกติโดยมีค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 38.1 ± 4.2 กรัม/ดล.

ในปัจจุบัน Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (31) แนะนำในกรณี que ที่ทราบผลการตรวจภาวะพหุสัณฐานของ CYP3A5 ว่าเป็นให้ปรับขนาด tacrolimus เริ่มต้นในผู้ปลูกถ่ายไตตามผลของภาวะพหุสัณฐาน แต่อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีแนวทางในการตรวจภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ในผู้ปลูกถ่ายไตทุกคนที่ได้รับยา tacrolimus ในทางปฏิบัติจะตรวจภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ในกรณีผู้ปลูกถ่ายไตบางรายที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะปฏิเสธไต หรือไม่ สามารถปรับขนาดยา tacrolimus ให้อยู่ในเป้าหมายได้ ดังนั้นในการตรวจติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือด จึงต้องพิจารณาปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ ร่วมด้วย อาทิเช่น อันตรกิริยากับยา steroids ระดับอีโมโกลบิน อายุ เนื่องจากหากปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลง อาจส่งผลกระทบบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ส่งผลให้เกิดการปฏิเสธไต หรือพิษจากยาได้

ในการศึกษานี้มีข้อจำกัด กล่าวคือ 1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถควบคุม

ปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus เช่น ยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ผู้ร่วมงานวิจัยได้รับจากนอกโรงพยาบาล ตลอดจนการเกิดภาวะท้องเสีย 2. การศึกษานี้ศึกษาเพียง 1 ภาวะพหุสัณฐาน ซึ่งในปัจจุบันมีรายงานภาวะพหุสัณฐานอื่น ๆ ที่ส่งผลกระทบบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus เช่น CYP3A4, ABCB1 แม้บางภาวะพหุสัณฐานพบรายงานผลกระทบบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ที่ไม่สอดคล้องกันในแต่ละการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาาร่วมด้วยอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลกระทบบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้ 3. การวิจัยนี้ไม่ได้ศึกษาผลทางเภสัชพลศาสตร์ เช่น ภาวะปฏิเสธไต การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา รวมถึงผลลัพธ์ในระยะยาว เช่น อัตราการรอดชีวิตของไต อัตราการรอดชีวิตของผู้ปลูกถ่ายไต

สรุปผล

ที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids มีผลต่อ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อควบคุมตัวแปรร่วม คือ อายุและระดับอีโมโกลบิน ภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 มีอิทธิพลต่อ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus มากกว่าขนาดยา steroids แต่อย่างไรก็ตามไม่พบอิทธิพลร่วมกัน ระหว่างภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 และขนาดยา steroids ต่อ $\text{Log } C_0/D$ ของยา tacrolimus ในผู้ปลูกถ่ายไตชาวไทย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย คณาจารย์ แพทย์ เภสัชกร พยาบาล และเจ้าหน้าที่จาก คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้ให้ความช่วยเหลืองานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนจาก “ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช” และบริษัท Astellas Pharma (Thailand) Co., Ltd. สนับสนุนการตรวจวิเคราะห์ genotyping ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ

เอกสารอ้างอิง

1. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppres-

- sion: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006; 6: 1111-31.
2. Kidney Disease: Improving Global outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1-155.
 3. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 623-53.
 4. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 139-52.
 5. Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 920-6.
 6. Undre NA, Schafer A. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. *Transplant Proc* 1998; 30: 1261-3.
 7. Hu RH, Lee PH, Tsai MK. Clinical influencing factors for daily dose, trough level, and relative clearance of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1689-92.
 8. Christians U, Pokaiyavanichkul T, Chan L. Tacrolimus. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring*. 4th ed. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 529-61.
 9. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 141-75.
 10. Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, van Schaik RH, van Gelder T. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 123-39.
 11. Provenzano A, Santeusano A, Mathis E, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Poma P, et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9156-73.
 12. Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, Haufroid V, van der Heiden IP, van Gelder T, et al. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clin Chem* 2011; 57: 1574-83.
 13. Supanya D, Tassaneeyakul W, Sirivongs D, Pongskul C, Reungjui S, Avihingsanon A, et al. Prevalence of CYP3A5 polymorphism in a Thai population. *Thai J Pharmacol* 2009; 31: 95-7.
 14. Yaowakulpatana K, Vadcharavivad S, Ingsathit A, Areepium N, Kantachuesiri S, Phakdeekitcharoen B, et al. Impact of CYP3A5 polymorphism on trough concentrations and outcomes of tacrolimus minimization during the early period after kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 277-83.
 15. Xie HG, Wood AJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 243-72.
 16. Garsa AA, McLeod HL, Marsh S. CYP3A4 and CYP3A5 genotyping by pyrosequencing. *BMC Med Genet* 2005; 6: 19.
 17. Tatro DS. *Drug interaction facts 2014*. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 18. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2409-14.
 19. van Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH, Stolk LM, Undre NA, van Hooff JP. Increase in

- tacrolimus trough levels after steroid withdrawal. *Transpl Int* 2003;16 :721-5.
20. Abbott Laboratories Division. Architect Tacrolimus Ref1L77. USA Abbott Park 2015. p. 1-9.
 21. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J* 2012; 24: 69-71.
 22. Huitema BE. The analysis of covariance and alternatives statistical methods for experiments, quasi-experiments, and single-case studies. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2011.
 23. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39: 175-91.
 24. Barry A, Levine M. A systematic review of the effect of CYP3A5 genotype on the apparent oral clearance of tacrolimus in renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 708-14.
 25. Demeule M, Jodoin J, Beaulieu E, Brossard M, Beliveau R. Dexamethasone modulation of multi-drug transporters in normal tissues. *FEBS Lett* 1999; 442: 208-14.
 26. McCune JS, Hawke RL, LeCluyse EL, Gillenwater HH, Hamilton G, Ritchie J, et al. In vivo and in vitro induction of human cytochrome P4503A4 by dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 356-66.
 27. Shimada T, Terada A, Yokogawa K, Kaneko H, Nomura M, Kaji K, et al. Lowered blood concentration of tacrolimus and its recovery with changes in expression of CYP3A and P-glycoprotein after high-dose steroid therapy. *Transplantation* 2002; 74: 1419-24.
 28. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. 3th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
 29. Praisuwan S, Vadcharavivad S, Avihingsanon A. Hemoglobin levels influence pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant patients. *Thai Pharmaceutical and Health Science* 2012; 7: 1-6.
 30. Staatz CE, Tett SE. Pharmacokinetic considerations relating to tacrolimus dosing in the elderly. *Drugs Aging* 2005; 22: 541-57.
 31. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 19-24.