



บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

ตั้งแต่การศึกษา ก่อน ๆ แสดงให้เห็นว่า ยา MMF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการกดอุบัติการณ์ของ acute rejection ซึ่งโดยปกติในต่างประเทศใช้กันในขนาด 2 หรือ 3 กรัมต่อวัน แต่เนื่องจากผลข้างเคียงโดยเฉพาะคลื่นไส้อาเจียน อุจจาระร่วงร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำแต่ต้องลดขนาดลงหรือถอนยาไปเลย ทำให้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาด 1 กรัมต่อวันถึงร้อยละ 68.7 และ 1.5 กรัมต่อวันร้อยละ 21.9 (รวมร้อยละ 90.6)⁶ และจนถึงปัจจุบันก็ยังไม่มีความเห็นแนวทางการบริหารขนาดยาออกมาอย่างชัดเจน การที่มีเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างกัน ระหว่างผู้ป่วยในช่วงเวลาหลังการปลูกถ่ายไต ทำให้คิดราคา การทำ drug monitoring ของ MMK น่าจะได้ประโยชน์สูงสุด เพื่อให้ได้การกดภูมิคุ้มกันอย่างเพียงพอ ไม่เสี่ยงต่อ acute rejection อันเป็นสาเหตุสำคัญการสูญเสียไตที่ปลูกถ่ายไป

จากข้อมูลพื้นฐานในการศึกษานี้ไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์ชัดเจนกับค่า AUC₀₋₁₂ เลย แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า body mass index (BMI) นั้น มีความสัมพันธ์ในเชิงลบ แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม อาจเป็นเพราะว่าการศึกษาส่วนใหญ่จำนวนผู้ป่วยที่จะเข้าศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ไม่มากพอ (ประมาณ 8-15 ราย) หากศึกษาในจำนวนที่มากกว่านี้อาจสามารถเห็นความสัมพันธ์นี้ชัดเจนยิ่งขึ้น

มี 1 รายที่มีการทำงานของตับผิดปกติคือ มีค่าเอนไซม์ เพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่าแต่ไม่มีภาวะดีซ่าน (เหลือง) มี bilirubin ซึ่งน้อยกว่า 5 mg/dl ก็ไม่ได้เปลี่ยนแปลง เภสัชจลนศาสตร์แต่อย่างใด เช่นเดียวกับในการศึกษาก่อนที่มีค่า MPA อาจเพิ่มมากขึ้นได้โดยเฉพาะเมื่อ bilirubin มีค่าเกิน 5 mg/dl

พารามิเตอร์ในเภสัชจลนศาสตร์ของ MMF คือ Time to maximal concentration (T_{max}) ก็เหมือนกับข้อมูลการศึกษาก่อนๆ

ตารางที่ 19 แสดงค่า parameters ต่าง ๆ ในเภสัชจลนศาสตร์ของ MMF

Author	MMF dosage (gm/d)	n	Tmax(hr)*	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)*	Trough level ($\mu\text{g/ml}$)*	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)*
Brunet M et al ³⁸	2.0	10	1.37 \pm 1.02	11.97 \pm 5.73	2.06 \pm 1.20	49.8 \pm 24.8
This study	1.0	19	1.32 \pm 0.82	5.70 \pm 1.18	2.75 \pm 0.29	37.4 \pm 3.4**

*ค่าทุกค่าแสดงโดยค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน **ค่า p = 0.01



จะเห็นได้ว่าค่า Time to maximal concentration (Tmax) และ Ctrough ไม่แตกต่างจากการศึกษาต่างๆ ค่า maximal concentration (Cmax), AUC0-12 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) ดังตารางที่ 19 แต่ด้วยเหตุที่ว่าขนาดของ MMF ที่ทานต่อวันน้อยกว่าถึงครึ่งหนึ่งเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นๆ และอาศัยเกณฑ์สำหรับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตคงที่ซีรัมครีเอตินิน < 3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระยะการปลูกถ่ายเกิน 3 เดือน ค่า bilirubin < 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยค่า Ctrough ควรอยู่ระหว่าง 1.0-2.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ค่า AUC0-12 ควรอยู่ระหว่าง 30-60 ไมโครกรัมชั่วโมงต่อมิลลิลิตร³⁹ สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ซึ่งค่าที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ Ctrough และ AUC0-12 ก็อยู่ในเกณฑ์ดังกล่าวไม่ว่าค่าเฉลี่ยหรือค่าต่ำสุดของผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ตาม

เนื่องจากในทางคลินิกค่า AUC0-12 มีความสัมพันธ์กับการเกิด acute rejection มากที่สุดแต่เนื่องจากการเก็บตัวอย่างเลือดมีความยุ่งยาก สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายและเสียเวลาทำให้ไม่เหมาะสมกับการใช้งานทางคลินิก ฉะนั้นหากสามารถเก็บตัวอย่างครั้งเดียวหรือจำนวนครั้งน้อยลงและใกล้เคียงกับค่า AUC0-12 ก็จะเป็นที่ดีที่สุดซึ่งพบว่าค่า C₈ มีความสัมพันธ์ดีที่สุด ($R^2 = 0.74$, $p = 0.000$) ดังตารางที่ 17 ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้มีเพียงการศึกษาเดียวที่มีผลแบบนี้แต่ก็เป็นประชากรที่เพิ่งปลูกถ่ายไตไม่ถึง 3 เดือน ฉะนั้นผลนี้ก็ช่วยสนับสนุนว่า ค่า C₈ อาจเป็นค่าที่แทนค่า AUC0-12 ได้หากเก็บตัวอย่างเลือดเพียงครั้งเดียวใช้ได้ทั้งในช่วง ก่อนและหลัง 3 เดือนของการปลูกถ่ายไต

จากตารางที่ 18 นั้นจะเห็นว่า model ที่มีค่า C₈, C₃ และ C₁ น่าจะเป็น model ที่เหมาะสมที่สุดคือเก็บตัวอย่างเพียง 3 ครั้งและได้ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์มากถึง 0.9 ($R = 0.962$, $R^2 = 0.925$, $\text{adjust } R^2 = 0.907$, $\text{SE of estimation} = 1.04$; $P=0.000$) โดยหากจะคำนวณก็สามารถใช้สมการดังนี้

$$\text{predicted AUC} = 5.08 + 8.51C_8 + 1.89 C_3 + 0.61C_1$$

แต่หากต้องการความใกล้เคียงกับ AUC0-12 มากกว่านี้ก็ต้องเก็บตัวอย่างมากขึ้นซึ่งก็จะลดความสะดวกและประหยัดลงโดยที่ความถูกต้องเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย

สรุปผลการวิจัย

1. ระดับพลาสมา MPA ของผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ขนาด 1 กรัมต่อวัน อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (30-60 ไมโครกรัม ชั่วโมง /มิลลิเมตร)
2. Tmax ไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่น
3. ความเข้มข้น ณ จุดเวลาที่ 8 ชั่วโมง เป็นดัชนีที่ดีที่สุดในการทำนาย ค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นเวลา 0-12 ชั่วโมง (AUC_{0-12}) $R = 0.867$, $R^2 = 0.74$, $adjust R^2 = 0.735$, $P = 0.000$)
4. สูตรที่สร้างจาก ความเข้มข้น ณ จุดเวลาที่ 8 3 และ 1 เหมาะสมที่สุด เพื่อคำนวณหา ค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นเวลา 0-12 ชั่วโมง โดยมีสูตร

$$\text{predicted } AUC_{0-12} = 5.08 + 8.51C_8 + 1.89 C_3 + 0.61C_1$$

$$(R = 0.962, R^2 0.925, \text{adjust } R^2 = 0.907 ; P=0.000)$$

ข้อเสนอแนะที่เกี่ยวกับการศึกษา

1. การศึกษาไปข้างหน้าเพื่อหาอุบัติการณ์ของ acute rejection ด้วยการตรวจเนื้อเยื่อไตที่ปลูกถ่ายโดยเปรียบเทียบขนาดยา MMF 2 กรัมต่อวัน 1.5 กรัมต่อวัน กับ 1 กรัมต่อวัน ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย เพื่อสนับสนุนต่อไป
2. การศึกษาตรวจวัดระดับพลาสมา MPA ด้วยวิธีอื่น ๆ เทียบกับวิธี HPLC เพื่อง่ายต่อการใช้ทางคลินิก เนื่องจากเครื่องมือ HPLC ไม่ได้มีอยู่ในทุกสถาบันที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะ และวิธีการเก็บรักษาค่อนข้างมีอุปสรรค
3. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ MMF ในผู้ปลูกถ่ายเปลี่ยนไตที่ได้รับยา FK506 หรือ ยา sirolimus เนื่องจากยาทั้งสองชนิดสามารถเพิ่มระดับ MPA ในเลือดได้และในปัจจุบันเริ่มมีการใช้ยาดังกล่าวร่วมกับ MMF มากขึ้น