

ความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของ Mycophenolic acid และเม
ทาบอลิไทน์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชวิทยา สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE CORRELATION OF AREA UNDER THE CURVE WITH SINGLE TIME POINT CONCENTRATION OF MYCOPHENOLIC ACID AND ITS METABOLITE IN THAI KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS RECEIVING ENTERIC-COATED MYCOPHENOLATE SODIUM



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacology
Inter-Department of Pharmacology
GRADUATE SCHOOL
Chulalongkorn University
Academic Year 2019
Copyright of Chulalongkorn University

| | |
|---------------------------------|--|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | ความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของ Mycophenolic acid และเมทาบอลิไทน์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ |
| โดย | น.ส.นภัสนันท์ ธนฐิติภูวรรณ์ |
| สาขาวิชา | เภสัชวิทยา |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | รองศาสตราจารย์สุพีชา วิทยเลิศปัญญา |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม | ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปาจรีย์ จรรย์วิลาศกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย |

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.ธรรมบุญ หนูจักร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สุรีย์ เจียรณมงคล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์สุพีชา วิทยเลิศปัญญา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปาจรีย์ จรรย์วิลาศกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปิยนุช วงศ์อนันต์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์อดิศักดิ์ ทัศนรงค์)

นภัสนันท์ ธนฐิติภูวรัตน์ : ความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลา
ของ Mycophenolic acid และเมทาบอลิทในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไมโครฟีโนลิ
กชนิดมีสารเคลือบ. (

THE CORRELATION OF AREA UNDER THE CURVE WITH SINGLE TIME POINT CONCENTR
ATION OF MYCOPHENOLIC ACID AND ITS METABOLITE IN THAI KIDNEY TRANSPLANT R
ECIPIENTS RECEIVING ENTERIC-COATED MYCOPHENOLATE SODIUM) อ.ที่ปรึกษาหลัก :

รศ.สุพิชา วิทยเลิศปัญญา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร. แพทย์หญิงปจจริย์ จรรย์วิลาศกุล, ผศ. นายแพทย์
ณัฐวุฒิ โควนำชัย

ยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบเป็นยากดภูมิคุ้มกันใช้ป้องกันการปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต
ยาที่มีความผันแปรภายในตัวบุคคลและระหว่างบุคคลค่อนข้างสูง (high intra-and inter-individual variation) จึงควร
ตรวจติดตามระดับยาโดยหาจุดเวลาที่เหมาะสมที่สัมพันธ์กับพื้นที่ใต้กราฟ (AUC คือ MPA exposure) รวมทั้งยังไม่มี
รายงานการหาจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้นที่เหมาะสมที่บ่งถึงค่า MPA exposure ≥ 30 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/
มิลลิลิตรในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์คือหาความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นของ MPA
และเมทาบอลิททั้ง total และ free form แต่ละจุดเวลา และหาค่าจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้นที่บ่งถึงค่า MPA
exposure ≥ 30 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร จึงทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย ที่ได้รับยา EC-MPS
ขนาด 1,080 มกต่อวัน ร่วมกับทาโคลิมุสและเพรดนิโซโลน เก็บเลือดผู้ป่วยที่ 0 ก่อนรับประทานยาและ 0.5, 1, 1.5, 2,
2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมงภายหลังรับประทานยา EC-MPS ในวันที่ 3 วัดความเข้มข้นของ MPA และเมทา
บอลิททั้ง total และ free form ด้วยวิธี LC-MS/MS จากการศึกษาพบว่าจุดเวลาที่ความเข้มข้นสัมพันธ์ที่สุดกับพื้นที่
ใต้กราฟของ MPA total form C_4 ($r^2 = 0.50$) MPA free form C_8 ($r^2 = 0.41$) MPAG total form C_6 ($r^2 = 0.97$)
MPAG free form C_8 ($r^2 = 0.95$) AcMPAG total form C_4 ($r^2 = 0.59$) และ AcMPAG free form $C_{0.5}$
($r^2 = 0.81$) การหาจุดตัด (cut-off point) ที่บ่งถึงค่า MPA total form exposure ≥ 30 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร
โดยเลือกจุดที่สัมพันธ์คือที่ 4 ชั่วโมง ได้ค่าจุดตัด 2.05 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ค่าความไว 73% ความจำเพาะ
100% และ area ROC 0.87) เพื่อความเหมาะสมในทางคลินิกอาจเลือกที่ 2 ชั่วโมง ซึ่งมีความสัมพันธ์ที่ตรงลงมา และ
เลือกค่าความจำเพาะที่ 100% ซึ่งแสดงถึงไม่มีรายใดที่ค่า MPA total form exposure < 30 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/
มิลลิลิตร ดังนั้นจะได้ค่าจุดตัด 3.9 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อ นิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5987153020 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEYWORD: Enteric-coated mycophenolate, pharmacokinetics, single-time point concentration
 Napatsanan Tanathitiphuwarat :
 THE CORRELATION OF AREA UNDER THE CURVE WITH SINGLE TIME POINT CONCENTRATION
 OF MYCOPHENOLIC ACID AND ITS METABOLITE IN THAI KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS RE
 CEIVING ENTERIC-COATED MYCOPHENOLATE SODIUM. Advisor: Assoc. Prof. SUPEECHA
 WITTAYALERTPANYA Co-advisor: Asst. Prof. Pajaree Chariyavilaskul, M.D., Asst. Prof. Natavudh
 Townamchai, M.D.

Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) is immunosuppressive drug prescribed to prevent organ rejection. The therapy requires the monitoring of active drug; mycophenolic acid (MPA) and its metabolites plasma concentration, due to a wide inter-individual variability of pharmacokinetics of them. The previous studies of the relationship between single time point concentration and area under the curve of mycophenolate sodium is not well satisfied. There was no cut-off level of MPA for indicating MPA exposure meaning $AUC \geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in kidney transplant patient receiving EC-MPS. The purposes of this study were to determine the correlation between area under the curve with a single time point concentration of the total and free form of MPA and its metabolite, and to investigate a cut-off level of MPA indicating MPA exposure more than $30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Twenty kidney transplant patients who treated with EC-MPS (1,080 mg/day) in combination with tacrolimus and prednisolone enrolled in this study. Serial blood samples were collected pre-dose and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, and 12 hours after dose day 3rd of EC-MPS. Total and free MPA and its metabolites concentrations were evaluated by LC-MS/MS. The best correlation between single time point concentration and AUC showed C_4 of total MPA ($r^2 = 0.50$), C_8 of free MPA ($r^2 = 0.41$), C_6 of total MPAG ($r^2 = 0.97$), C_8 of free MPAG ($r^2 = 0.95$), C_4 of total AcMPAG ($r^2 = 0.59$) and $C_{0.5}$ of free AcMPAG ($r^2 = 0.81$). The cut-off level of MPA $2.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ at 4 h was a good predictor of indicating MPA exposure more than $30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (sensitivity of 73%, specificity of 100%, Area ROC = 0.87). In clinical setting, the appropriate time at 2 hr may be a good choice with specificity 100% indicating no patient presenting MPA total form AUC less than $30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Therefore, the cut-off level was $3.9 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Field of Study: Pharmacology

Student's Signature

Academic Year: 2019

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาและจัดทำวิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาจาก รศ. สุพีชา วิทยเลิศปัญญา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมคือ ผศ.ดร.พญ. ปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล และ ผศ.นพ. ญัฐวุฒิ ไตวนาชัย โดยให้ความรู้ คำปรึกษา คำแนะนำ เป็นอย่างยิ่ง พร้อมให้ความเมตตาเสมอมา จึงขอกราบขอบพระคุณ

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ประจำหลักสูตรสหสาขาเภสัชวิทยา ตลอดจนอาจารย์ทุกท่านที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้แก่ผู้จัดทำวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ นพ. สุวศิน อุดมกาญจนนันท์ (อายุรศาสตร์โรคไต) ที่ให้ความช่วยเหลือในการดำเนินการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมศึกษา ขอขอบคุณ น.ส. นาทยา จิรัศกุล หัวหน้าพยาบาลลอร์ด 26 โซนซี ที่ให้ความช่วยเหลือในการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยาในผู้ป่วย ขอขอบคุณ น.ส. นันทพร พรหมพิลา และ ดร. พรรณี ชินเจริญพันธ์ ที่ให้คำปรึกษาและแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นในระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูลเป็นอย่างดี ขอขอบคุณ ผศ.นพ. ญัฐ ตันศรีสวัสดิ์ หัวหน้าภาควิชานิติเวชศาสตร์ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ใช้ LCMS-8060 triple quadrupole mass spectrometer เพื่อการตรวจวัดระดับยาไมโครพีนอลิกชนิดมีสารเคลือบและเมทาบอลไลท์

ขอขอบคุณบุคลากรภาควิชาเภสัชวิทยาและหน่วยวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำที่ดีและให้ความช่วยเหลือมาโดยตลอดทั้งด้านการเรียนและการทำวิทยานิพนธ์ และขอขอบคุณห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ขอขอบคุณพี่ๆ เพื่อนๆ น้องๆ หลักสูตรสหสาขาเภสัชวิทยา ทุกคนที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจในการจัดทำวิทยานิพนธ์เป็นอย่างดี

งานวิทยานิพนธ์นี้ได้รับการสนับสนุนจากทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุดท้ายนี้ ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว ที่สนับสนุนการศึกษา ตลอดจนกิจกรรมต่างๆ เป็นอย่างยิ่ง ให้ข้อคิดเห็นและกำลังใจจนสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

นภัสนันท์ ธนฐิติภูวรัตน์

สารบัญ

| | หน้า |
|--|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ค |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ง |
| กิตติกรรมประกาศ..... | จ |
| สารบัญ..... | ฉ |
| สารบัญตาราง..... | ญ |
| สารบัญรูปภาพ..... | ฎ |
| คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ | 1 |
| บทที่1 บทนำ | 2 |
| 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย | 2 |
| 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย | 3 |
| 1.3 สมมติฐานของงานวิจัย..... | 4 |
| 1.4 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย | 4 |
| 1.5 กรอบแนวคิดงานวิจัย..... | 4 |
| บทที่2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง | 5 |
| 1.1 การปลูกถ่ายไต | 5 |
| 1.2 การปฏิเสธไต | 5 |
| 1.2.1. Hyperacute graft rejection | 5 |
| 1.2.2. Acute graft rejection..... | 5 |
| 1.2.3. Chronic allograft rejection | 5 |
| 1.3 การประเมินการทำงานของไต..... | 5 |
| 1.4 ยากดภูมิคุ้มกัน..... | 6 |

| | | |
|---------|---|----|
| 1.4.1 | ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ระยะสั้น (induction therapy) | 6 |
| 1.4.2 | ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ระยะยาวตลอดชีวิต (maintenance therapy) | 6 |
| 1.5 | Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS)..... | 6 |
| 1.5.1 | กลไกการออกฤทธิ์ | 7 |
| 1.5.2 | เภสัชจลนศาสตร์ของยา EC-MPS..... | 8 |
| 1.5.2.1 | การดูดซึมของยา | 8 |
| 1.5.2.2 | การกระจายตัวของยา | 8 |
| 1.5.2.3 | การเมแทบอลิซึมของยา | 9 |
| 1.5.2.4 | การขจัดของยา..... | 11 |
| 1.5.2.5 | การเกิดขบวนการ enterohepatic recirculation | 11 |
| 1.5.2.6 | การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction)..... | 11 |
| 1.5.2.7 | การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ | 12 |
| 1.6 | การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา EC-MPS..... | 12 |
| 1.7 | การตรวจติดตามระดับยา..... | 19 |
| บทที่ 3 | วิธีดำเนินการวิจัย..... | 24 |
| 3.1 | รูปแบบการวิจัย | 24 |
| 3.2 | ประชากร..... | 24 |
| 3.2.1 | ประชากรเป้าหมาย..... | 24 |
| 3.2.2 | ประชากรที่ใช้ศึกษา..... | 24 |
| 3.3 | เกณฑ์การคัดเลือก | 24 |
| 3.3.1 | เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย | 24 |
| 3.3.2 | เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย..... | 24 |
| 3.4 | การคำนวณขนาดตัวอย่าง | 25 |
| 3.5 | การขอความยินยอมเข้าร่วมโครงการ | 26 |

| | |
|--|----|
| 3.6 อุปกรณ์และวิธีการทดลอง | 26 |
| 3.6.1 สารเคมี..... | 26 |
| 3.6.2 อุปกรณ์ | 26 |
| 3.6.3 การเก็บตัวอย่างเลือด | 27 |
| 3.6.4 การตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ | 27 |
| บทที่4 ผลการศึกษา..... | 36 |
| 4.1 ผลทดสอบความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ | 36 |
| 4.2 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย (Demographic data)..... | 47 |
| 4.3 ระดับยาและค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ mycophenolic acid และเมทาบอลิท์ในผู้ป่วย ปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาไมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบจำนวน 20 ราย | 50 |
| 4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของยาไมโครฟิโนลิกกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของ mycophenolic acid และเมทาบอลิท์ทั้ง total และ free form ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 20 ราย..... | 60 |
| 4.5 การวิเคราะห์หาจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้นของ MPA ที่สามารถทำนายได้ว่า MPA exposure (AUC) $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ | 65 |
| บทที่5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย | 70 |
| 5.1 การพัฒนาวิธีการวิเคราะห์ | 70 |
| 5.2 การศึกษาข้อมูลทางคลินิก | 71 |
| 5.3 การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และเมทาบอลิท์ทั้ง total และ free form..... | 73 |
| 5.4 การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นหนึ่งจุดเวลาของ MPA และเม ทาบอลิท์ทั้ง total และ free form | 75 |
| 5.5 การศึกษาหาจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้นของ MPA ที่สามารถทำนายได้ว่า MPA exposure (AUC) $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ | 79 |
| 5.6 ข้อเสนอแนะเพื่อการศึกษาต่อในอนาคต | 80 |
| 5.7 สรุปผลการวิจัย | 80 |

| | |
|----------------------|-----|
| บรรณานุกรม..... | 81 |
| ภาคผนวก..... | 92 |
| ภาคผนวก 1..... | 93 |
| ภาคผนวก 2..... | 95 |
| ภาคผนวก 3..... | 101 |
| ภาคผนวก 4..... | 107 |
| ภาคผนวก 5..... | 110 |
| ประวัติผู้เขียน..... | 122 |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

| | หน้า |
|--|------|
| ตารางที่ 1 แสดงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา EC-MPS กับยาอื่น..... | 11 |
| ตารางที่ 2 แสดงอาการข้างเคียงของยา EC-MPS..... | 12 |
| ตารางที่ 3 รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา EC-MPS | 13 |
| ตารางที่ 4 แสดงการศึกษา single time point ของยา mycophenolate sodium | 20 |
| ตารางที่ 5 แสดงช่วงความเข้มข้นกราฟมาตรฐานของสารแต่ละตัว..... | 28 |
| ตารางที่ 6 แสดงโปรแกรมแบบ Gradient ของวิธีทดสอบ | 29 |
| ตารางที่ 7 แสดง MRM transition ของสารแต่ละตัว..... | 30 |
| ตารางที่ 8 ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของ MPA, MPAG และ AcMPAG total form | 38 |
| ตารางที่ 9 ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของ MPA, MPAG และ AcMPAG free form..... | 39 |
| ตารางที่ 10 ความถูกต้องและความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ MPA, MPAG และ AcMPAG ทั้ง total และ free form..... | 44 |
| ตารางที่ 11 ประสิทธิภาพในการสกัดสาร MPA, MPAG และ AcMPAG ทั้ง total และ free form (n = 5) | 45 |
| ตารางที่ 12 matrix effect ของสาร MPA, MPAG และ AcMPAG ทั้ง total และ free form (n = 3)..... | 46 |
| ตารางที่ 13 dilution integrity ของ total MPA, total MPAG และ free MPAG..... | 47 |
| ตารางที่ 14 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย | 48 |
| ตารางที่ 15 แสดง clinical outcome หลังผู้ป่วยจำนวน 20 รายได้รับการปลูกถ่ายไต..... | 49 |
| ตารางที่ 16 Geometric mean (95%CI) ของระดับสารแต่ละจุดเวลาและค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ mycophenolic acid (MPA) และเมทาบอลไลท์ total และ free form ในพลาสมาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย..... | 52 |
| ตารางที่ 17 Geometric mean (95%CI) ของ % free fraction เฉลี่ยของ MPA และเมทาบอลไลท์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 20 ราย | 53 |

| | |
|---|----|
| ตารางที่ 18 เปรียบเทียบค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และเมทาบอลไลท์ระหว่างกลุ่มที่ค่า MPA AUC < 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ กับ MPA AUC $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ | 54 |
| ตารางที่ 19 เปรียบเทียบค่าแลปพื้นฐานทางคลินิกในระหว่างกลุ่มที่ค่า MPA AUC < 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ กับ MPA AUC $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ | 55 |
| ตารางที่ 20 ค่า coefficient of determination (r^2) ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นแต่ละจุดเวลาของ MPA และเมทาบอลไลท์ total และ free form ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 20 ราย..... | 61 |
| ตารางที่ 21 ค่า sensitivity specificity และ Youden index ของความเข้มข้น MPA total form ที่จุดเวลา 4 ชั่วโมง | 66 |
| ตารางที่ 22 ค่า sensitivity, specificity และ ROC area ของ cut-off point 2.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ของ MPA total form ที่เวลา 4 ชั่วโมง..... | 66 |
| ตารางที่ 23 ค่า sensitivity specificity และ Youden index ของความเข้มข้น MPA total form ที่จุดเวลา 2 ชั่วโมง | 68 |
| ตารางที่ 24 ค่า sensitivity, specificity และ ROC area ของ cut-off point 3.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ของ MPA total form ที่เวลา 2 ชั่วโมง | 68 |
| ตารางที่ 25 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และ เมทาบอลไลท์ total form ของชาว Hispanic ที่ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1440 มิลลิกรัมต่อวัน จากรายงานของ Kaplan และคณะ | 74 |
| ตารางที่ 26 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และ MPAG total form ของชาว Hispanic ที่ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1440 มิลลิกรัมต่อวัน จากรายงานของ Shah และคณะ | 74 |
| ตารางที่ 27 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA MPAG total form และ MPA free form (fMPA) ของชาว Polish ที่ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1440 มิลลิกรัมต่อวัน จากรายงานของ Sobiak และคณะ . | 74 |
| ตารางที่ 28 เปรียบเทียบค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA total form ของชาวจีนกับการศึกษาที่ ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1080 มิลลิกรัมต่อวัน จากรายงานของ และ Zhang และคณะ | 75 |
| ตารางที่ 29 ความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่จุดเวลาต่างๆ ของการศึกษาอื่น..... | 78 |

สารบัญรูปภาพ

| | หน้า |
|--|------|
| รูปภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างของ mycophenolate sodium..... | 6 |
| รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ mycophenolate sodium..... | 8 |
| รูปภาพที่ 3 กระบวนการเมแทบอลิซึมของยา EC-MPS..... | 10 |
| รูปภาพที่ 4 แสดงขั้นตอนการเก็บตัวอย่างเลือดโดยเก็บที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง..... | 27 |
| รูปภาพที่ 5 แสดงสารละลายที่ไม่มีตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ (blank plasma และ blank ultrafiltrate)..... | 36 |
| รูปภาพที่ 6 แสดงสารละลายมาตรฐานของ total MPA (A), total MPAG (B), total AcMPAG (C) และ total MPA-d3 (D) ในตัวอย่างพลาสมา (blank plasma) | 37 |
| รูปภาพที่ 7 แสดงสารละลายมาตรฐานของ free MPA (A), free MPAG (B), free AcMPAG (C) และ free MPA-d3 (D) ในตัวอย่างพลาสมาที่กรองผ่าน Amicon filter (blank ultrafiltrate)... | 37 |
| รูปภาพที่ 8 แสดงกราฟมาตรฐานของ MPA และเมทาบอลิท์รูป total form ($\mu\text{g/ml}$) | 40 |
| รูปภาพที่ 9 แสดงกราฟมาตรฐานของ MPA และเมทาบอลิท์รูป free form ($\mu\text{g/ml}$)..... | 41 |
| รูปภาพที่ 10 log ระดับยาเฉลี่ยของ mycophenolic acid และเมทาบอลิท์ total form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ | 57 |
| รูปภาพที่ 11 log ระดับยาเฉลี่ยของ mycophenolic acid และเมทาบอลิท์ free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ | 57 |
| รูปภาพที่ 12 log ระดับยาเฉลี่ยของ mycophenolic acid ทั้ง total และ free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ | 58 |
| รูปภาพที่ 13 log ระดับยาเฉลี่ยของ mycophenolic acid glucuronide ทั้ง total และ free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ..... | 58 |

รูปภาพที่ 14 log ระดับยาเฉลี่ยของ acyl-mycophenolic acid glucuronide ทั้ง total และ free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ..... 59

รูปภาพที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่ 4 ชั่วโมง (C_4) ของ MPA total form และที่ 8 ชั่วโมง (C_8) ของ MPA free form เทียบกับที่เวลาก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (trough level)..... 62

รูปภาพที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่ 6 ชั่วโมง (C_6) ของ MPAG total form และที่ 8 ชั่วโมง (C_8) ของ MPAG free form เทียบกับที่เวลาก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (trough level)..... 63

รูปภาพที่ 17 แสดงความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่ 4 ชั่วโมง (C_4) ของ AcMPAG total form และ ที่ 0.5 ชั่วโมง ($C_{0.5}$) ของ AcMPAG free form เทียบกับที่เวลาก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (trough level)..... 64

รูปภาพที่ 18 กราฟ ROC curve ของจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้น 2.05 $\mu\text{g/ml}$ ของ MPA total form ที่ จุดเวลา 4 ชั่วโมง..... 67

รูปภาพที่ 19 กราฟ ROC curve ของจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้น 3.90 $\mu\text{g/ml}$ ของ MPA total form ที่จุดเวลา 2 ชั่วโมง..... 69

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

| | |
|----------------------------|---|
| EC-MPS | Enteric-coated mycophenolate sodium |
| MPA | Mycophenolic acid |
| MPAG | Mycophenolic acid glucuronide |
| AcMPAG | Acyl-mycophenolic acid glucuronide |
| tMPA | Mycophenolic acid total form |
| tMPAG | Mycophenolic acid glucuronide total form |
| tAcMPAG | Acyl-mycophenolic acid glucuronide total form |
| fMPA | Mycophenolic acid free form |
| fMPAG | Mycophenolic acid glucuronide free form |
| fAcMPAG | Acyl-mycophenolic acid glucuronide free form |
| UGT | Uridine diphosphate glucuronosyltransferase |
| IMPDH | Inosine monophosphate dehydrogenase |
| MRP-2 | Multidrug resistance-associated protein 2 |
| SLO1B3 | Solute carrier organic anion transporter family member 1B3 |
| MPA AUC ₀₋₁₂ | Area under the concentration time curve of Mycophenolic acid from time 0 to 12 h |
| MPAG AUC ₀₋₁₂ | Area under the concentration time curve of Mycophenolic acid glucuronide from time 0 to 12 h |
| AcMPAG AUC ₀₋₁₂ | Area under the concentration time curve of Acyl-mycophenolic acid glucuronide from time 0 to 12 h |
| C _{min} | Minimum plasma concentration |
| C _{max} | Maximum plasma concentration |
| T _{max} | Time to reach C _{max} |
| LC-MS/MS | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry |
| ESI | Electrospray ionization |
| MRM | Multiple Reaction Monitoring |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| AST | Aspartate aminotransferase |
| ALT | Alanine aminotransferase |
| ROC Curve | Receiver operating characteristic curve |

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การรักษาด้วยวิธีการปลูกถ่ายไตเป็นวิธีหนึ่งที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตล้มเหลว¹ แต่การปลูกถ่ายไตนั้นพบปัญหาที่สำคัญคือ ร่างกายไม่ยอมรับอวัยวะหรือปฏิเสธไต (graft rejection) ส่งผลให้การปลูกถ่ายไตไม่ประสบความสำเร็จ ดังนั้นในปัจจุบันการปลูกถ่ายไตจำเป็นต้องรักษาร่วมกับใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันร่างกายปฏิเสธไต ซึ่งยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้มีด้วยกัน 2 แบบ คือ ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ระยะสั้น (induction therapy) ยกตัวอย่างเช่น thymoglobulin และ basiliximab และยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ระยะยาวตลอดชีวิต (maintenance therapy) ได้แก่ tacrolimus, mycophenolic acid, sirolimus และ prednisolone²⁻⁶

รูปแบบยา mycophenolic acid (MPA) มีสองรูปแบบ คือ ยาเม็ด Mycophenolate mofetil (MMF) และยา Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) EC-MPS เป็น prodrug รูปเกลือของ mycophenolic acid (MPA) ที่อยู่ในรูป delayed-release tablets^{5, 7} MPA จัดอยู่ในกลุ่ม antimetabolite และมีการศึกษาพบว่าปริมาณของยาที่เข้าสู่ร่างกาย (ค่า AUC, MPA exposure) แล้วให้ผลการรักษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะอยู่ในช่วง 30-60 mg•h/L⁸ ถ้าค่า MPA exposure น้อยกว่า 30 mg•h/L จะไม่ให้เกิดผลการรักษาในการกดภูมิคุ้มกันไม่ให้เกิดการปฏิเสธไต และถ้าค่า MPA exposure มากกว่า 60 mg•h/L อาจเกิดพิษจากยา^{9, 10}

ยา EC-MPS เมื่อปลดปล่อยด้วยยา mycophenolate sodium จะถูก hydrolysis ได้ mycophenolic acid (MPA) มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน สามารถเปลี่ยนเป็นเมทาบอลไลท์หลัก 2 ชนิดคือ mycophenolic acid glucuronide (MPAG) เป็นเมทาบอลไลท์ที่ไม่มีฤทธิ์ และ acyl-mycophenolic acid glucuronide (AcMPAG) เป็นเมทาบอลไลท์ที่มีฤทธิ์เช่นเดียวกับ MPA⁵ มีรายงานเกี่ยวข้องกับความสามารถจับกับ human serum albumin (HSA) ในหลอดทดลองของ MPA และ MPAG ได้ 97-98% และ 82% ตามลำดับ¹¹⁻¹³ แล้วพบว่าเมื่อ MPAG สูงขึ้นจะไปแย่งที่จับโปรตีนของ MPA ทำให้ MPA รูปอิสระสูงขึ้น¹¹ ยังมีรายงานการศึกษาไม่มากนักเกี่ยวกับ MPA และเมทาบอลไลท์ในรูป total และ free form ในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้¹⁴⁻²⁴

จากที่ทราบกันมาโดยทั่วไปว่ามีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาต่างๆ ทำให้มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาและอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะยา MPA ในรูปแบบ enteric-coated (EC-MPS) ซึ่งมีปัจจัยที่ทำให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา

เปลี่ยนแปลงไป ได้แก่ การทำงานของไตที่แย่งลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การแย่งจับกับพลาสมาโปรตีนระหว่าง MPA กับ MPAG รวมถึงรูปแบบยาที่ค่อยๆปลดปล่อยยา

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา MMF และ EC-MPS พบว่ามีความผันแปรภายในตัวบุคคลและระหว่างบุคคลค่อนข้างสูง (high intra- and inter-individual variation) โดยเฉพาะค่าของ C_{max} , T_{max} และ AUC_{0-12} ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่รับยา EC-MPS จะมีความแปรปรวนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF^{8, 24-26} ดังนั้นการใช้ยา EC-MPS ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจึงควรมีการติดตามระดับยาเพื่อคาดการณ์ผลของยาและไม่ก่อให้เกิดอันตรายจากยา ส่งผลให้มีการปรับขนาดของยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแต่ละบุคคล ในปัจจุบันมีการศึกษาหา single time point concentration ที่เหมาะสมในการตรวจติดตามระดับยากดภูมิคุ้มกันต่างๆ เช่น ยา tacrolimus, cyclosporine, sirolimus, everolimus และ MMF เป็นต้น แต่การหา single time point concentration ที่เหมาะสมในการตรวจติดตามระดับยา MPA และเมทาบอลไลท์ทั้งรูป total และ free form ของยา EC-MPS ยังมีการศึกษาไม่มากนักและผลของการศึกษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาหาจุดตัดในการทำนายความเข้มข้นที่เหมาะสมที่บ่งถึงค่า MPA exposure มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตรในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา Enteric-coated mycophenolate sodium ผู้วิจัยมีความสนใจศึกษาพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลา 0 ถึง 12 ชั่วโมงทั้งตัวยาและเมทาบอลไลท์ในรูป total และ free form ของยา EC-MPS สัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาและเมทาบอลไลท์ที่หนึ่งจุดเวลา (single time point concentration) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต และหาค่าจุดตัดในการทำนายความเข้มข้นที่บ่งถึงค่า MPA exposure มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร เพื่อใช้เป็นแนวทางในการตรวจติดตามยา EC-MPS ที่เหมาะสม เพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา EC-MPS ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของยาและเมทาบอลไลท์ในรูป total และ free form ของยา Enteric-coated mycophenolate sodium กับ single time point concentration ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

1.2.2. เพื่อหาค่าจุดตัดในการทำนายความเข้มข้นที่บ่งถึงค่า MPA exposure มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตรในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา Enteric-coated mycophenolate sodium

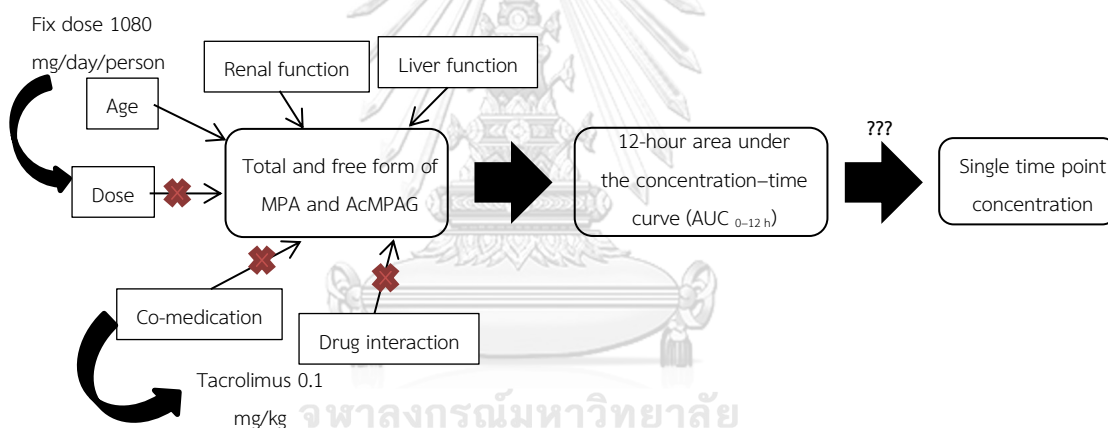
1.3 สมมติฐานของงานวิจัย

พื้นที่ใต้กราฟของยาและเมทาบอลิทในรูปแบบ total และ free form ของยา Enteric-coated mycophenolate sodium มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นที่จุดเวลาใดจุดหนึ่ง และพบจุดตัดในการทำนายความเข้มข้นที่บ่งถึงค่า MPA exposure มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

1.4 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

การศึกษานี้จะได้จุดเวลาที่เหมาะสมที่สัมพันธ์กับพื้นที่ใต้กราฟของยา EC-MPS เพื่อนำมาใช้ในการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วย และยังได้จุดตัดทำนายความเข้มข้น (cut-off point) ที่เหมาะสมเพื่อนำมาใช้เป็นค่าบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพการรักษา

1.5 กรอบแนวคิดงานวิจัย



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1.1 การปลูกถ่ายไต

การปลูกถ่ายไต คือ การแทนที่ไตของผู้ป่วยที่ทำงานล้มเหลวด้วยไตสุขภาพดี¹ ซึ่งการปลูกถ่ายไตเป็นหนึ่งในวิธีที่ใช้รักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีการทำงานของไต (eGFR) น้อยกว่า 15 mL/min./1.73 m² การปลูกถ่ายไตมีปัญหาที่สำคัญคือการไม่ยอมรับหรือปฏิเสธไตที่ปลูกถ่าย ดังนั้นการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไตจำเป็นต้องให้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งภายหลังจากการปลูกถ่ายอาจต้องมีการประเมินการทำงานของไตเพื่อคุณภาพของไตที่ปลูกถ่ายร่วมด้วย

1.2 การปฏิเสธไต^{1, 27, 28}

การปลูกถ่ายไตส่วนใหญ่เป็นการปลูกถ่ายแบบ allograft ที่จะนำอวัยวะจากผู้บริจาคมาแทนที่อวัยวะของผู้ป่วย การปลูกถ่ายอวัยวะแบบ allograft นี้ส่งผลให้ร่างกายของผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ผู้รับเกิดการปฏิเสธไต การปฏิเสธไต สามารถแบ่งโดยอาศัยระยะเวลาในการต่อต้านอวัยวะออกเป็น 3 ชนิดคือ

1.2.1. Hyperacute graft rejection คือ ปฏิกริยาการต่อต้านอวัยวะที่ปลูกถ่ายแบบทันทีภายในเวลาอันสั้นหลังจากทำการปลูกถ่ายไต ซึ่งในปัจจุบันพบปฏิกริยานี้ น้อย

1.2.2. Acute graft rejection คือ ปฏิกริยาการต่อต้านอวัยวะที่ปลูกถ่ายแบบเฉียบพลันในระยะเวลาเป็นวันถึงเดือน

1.2.3. Chronic allograft rejection คือ ปฏิกริยาการต่อต้านอวัยวะที่ปลูกถ่ายมีผลทำให้หน้าที่ของอวัยวะที่ปลูกถ่ายเสียไป มักจะเกิดแบบค่อยเป็นค่อยไปใช้ระยะเวลานานเกินกว่า 3 เดือนขึ้นไปก่อนที่จะสูญเสียหน้าที่ทั้งหมด

1.3 การประเมินการทำงานของไต

การทำงานของไตจะประเมินได้จากใช้ estimated glomerular filtration rate (eGFR) ที่ จะแสดงถึงประสิทธิภาพในการกรองของเสียจากไต รวมทั้งการวัดระดับของ serum creatinine (SrCr) จะแสดงถึงการทำงานของไตในการกำจัดของเสียออกจากร่างกาย ซึ่งถ้าระดับ SrCr สูงจะบอ กถึงการทำงานของไตเริ่มบกพร่อง

1.4 ยากดภูมิคุ้มกัน

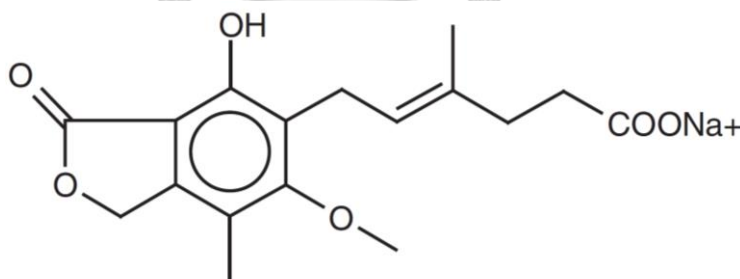
ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตสามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ดังนี้

1.4.1 ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ระยะสั้น (induction therapy)^{2, 3} คือการให้ยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงในช่วงหลังการผ่าตัดระยะแรก เพื่อเพิ่มความสำเร็จในการปลูกถ่ายไต และช่วยลดการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน (acute rejection) จึงทำให้อัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่ายและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตเพิ่มมากขึ้น ได้แก่ polyclonal antibody และ monoclonal antibody

1.4.2 ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ระยะยาวตลอดชีวิต (maintenance therapy)^{2, 4, 5} คือการให้ยากดภูมิคุ้มกันในช่วงหลังการผ่าตัดระยะยาว เพื่อลดการปฏิเสธไต ได้แก่ calcineurin inhibitors (CNI), mycophenolic acid, mTOR inhibitors และ corticosteroids ตามคู่มือของ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ได้แนะนำให้ใช้ยากดภูมิคุ้มกันคือ EC-MPS และ calcineurin inhibitors (CNIs) ที่เป็น first-line คือ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroids⁶ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

Immunosuppressant regimen ในการศึกษารุ่นนี้จึงเลือก EC-MPS และ tacrolimus ร่วมกับ prednisolone

1.5 Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS)



รูปภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างของ mycophenolate sodium

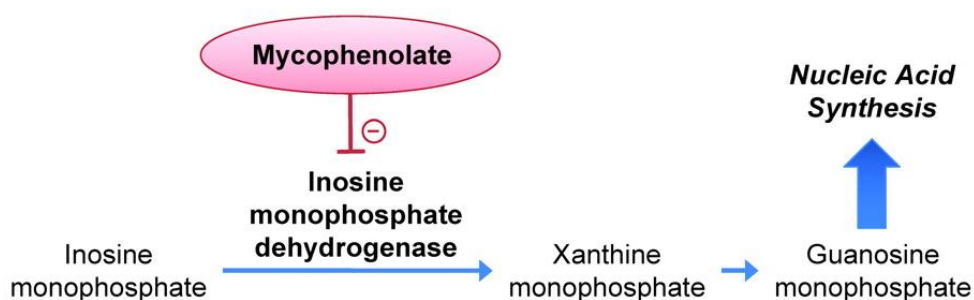
ยา EC-MPS ($C_{17}H_{19}NaO_6$) มีมวลโมเลกุล 342.32 กรัม/โมล⁵ เป็น prodrug รูปเกลือของ mycophenolic acid ที่อยู่ในรูป delayed-release tablets⁵ เม็ดยาถูกเคลือบด้วยแผ่นฟิล์ม²⁹ เพื่อป้องกันกรดในกระเพาะอาหาร การศึกษา Costa และคณะ³⁰ ทดสอบการละลายของยา EC-MPS ใน Phosphate-buffered saline (PBS) pH = 5.5, 6 และ 6.8 พบว่า ยา EC-MPS สามารถละลายใน PBS pH = 6.8 ได้มากที่สุด (95%) เมื่อเทียบกับ PBS pH = 6 (47%) และ PBS pH = 5.5 (11.93%) ตามลำดับ และมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง low MPA exposure, intermediate

MPA exposure และ high MPA exposure กับการปฏิเสธไตเฉียบพลันผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา MPA ร่วมกับ cyclosporine A พบว่า low MPA exposure (< 30 มิลลิกรัม•ชั่วโมง/ลิตร) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงการปฏิเสธไตเฉียบพลันเมื่อเทียบกับอีกสองกลุ่ม ($P = 0.043$) และกลุ่ม high MPA exposure (> 60 มิลลิกรัม•ชั่วโมง/ลิตร) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอุบัติการณ์เกิดอาการข้างเคียง⁹ นอกจากนี้การศึกษา Granger และคณะ³¹ พบว่ายา มีคุณสมบัติเป็น linear pharmacokinetic

1.5.1 กลไกการออกฤทธิ์

เมื่อยา EC-MPS เข้าสู่ร่างกายจะปลดปล่อย mycophenolate sodium ออกมาแล้วจะถูก hydrolyze ด้วย esterases ที่พบอยู่ในลำไส้เล็ก, กระเพาะอาหาร, ตับ และเลือด^{8, 32} แล้วเปลี่ยนเป็น mycophenolic acid (MPA) มีความสามารถในการยับยั้งการแบ่งตัวของ T และ B lymphocyte ซึ่งปกติจะต้องมี purine nucleotides เช่น guanosine หรือ deoxyguanosine เพียงพอให้ lymphocyte แบ่งตัวได้ เซลล์ทั่วไปสามารถสร้าง purine nucleotides ได้ทั้ง de novo และ salvage pathway แต่ใน lymphocyte สามารถสร้าง purine nucleotides ทาง de novo pathway เท่านั้น³³

การสร้าง purine nucleotides ทาง de novo pathway จะอาศัยเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ที่เป็นเอนไซม์ dehydrogenase เปลี่ยน inosine monophosphate (IMP) เป็น xanthine monophosphate (XMP) MPA มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ทำให้การแบ่งตัวของเม็ดเลือดขาวลดลง³⁴ ดังแสดงในภาพที่ 2³⁵



รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ mycophenolate sodium

1.5.2 เกณฑ์จลนศาสตร์ของยา EC-MPS

1.5.2.1 การดูดซึมของยา

ยา EC-MPS เป็นยาที่ถูกพัฒนาให้เป็นรูปแบบ delayed-release tablets⁵ จะค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาภายในลำไส้ ทำให้ลดการระคายเคืองที่กระเพาะอาหาร จึงลดการเกิดอาการข้างเคียงของยา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน, อาหารไม่ย่อย, ปวดท้อง และรู้สึกไม่สบายท้องได้³⁶ รูปแบบของยานี้ทำให้อัตราการดูดซึมยา ($T_{max} = 2.5$ ชั่วโมง) ช้ากว่า MMF⁷ และมีค่าเฉลี่ยของชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ร้อยละ 71³⁷ มีการศึกษาพบว่าการให้อาหารที่มีไขมันสูงร่วมกับยา EC-MPS สามารถลดความเข้มข้นสูงสุดของ MPA ได้ 33% และทำให้อัตราการดูดซึมช้าลง ($T_{max} = 5$ ชั่วโมง) แต่ไม่มีผลต่อค่า MPA exposure⁷

CHULALONGKORN UNIVERSITY

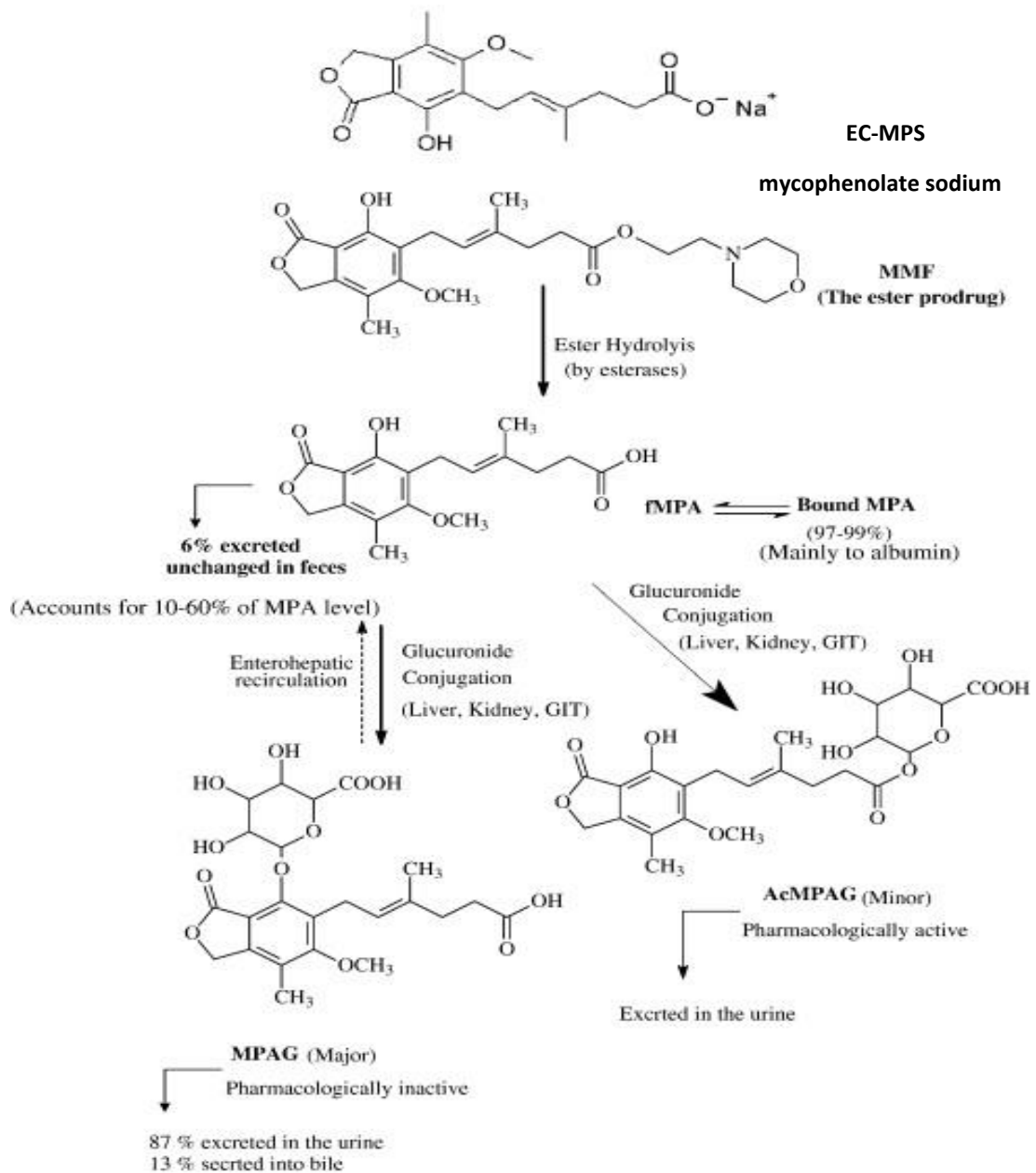
1.5.2.2 การกระจายตัวของยา

ภาวะระดับยาของ MPA คงที่จะมีค่าการกระจายตัวของยาอยู่ที่ 4 ลิตร/กิโลกรัมน้ำหนักตัว และมีรายงานเกี่ยวข้องกับความสามารถจับกับ human serum albumin (HSA) ในหลอดทดลองของ MPA และ MPAG ที่เป็นเมทาบอลไลท์หลักมีค่าเท่ากับร้อยละ 97-98 และ ร้อยละ 82 ตามลำดับ¹¹⁻¹³ ในสภาวะที่มีอัลบูมินในเลือดต่ำหรือได้รับยาร่วมที่มีความสามารถจับกับโปรตีนสูงจะส่งผลให้มี MPA รูปอิสระสูงขึ้น¹¹ นอกจากนี้พบว่าเมื่อกินยานี้ร่วมกับ cyclosporine (CsA) จะยับยั้ง multidrug resistance-associated protein 2 (MRP-2) ส่งผลให้ MPAG ไม่สามารถขับออกทางน้ำดีเกิดการสะสมในร่างกาย และแย่งจับโปรตีนกับ MPA ทำให้ MPA รูปอิสระสูงขึ้น³⁸

1.5.2.3 การเมทาบอไลซึมของยา

MPA ผ่านกระบวนการเมทาบอไลซึมโดยเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 2 ชนิดคือ เอนไซม์ UGT1A9 เปลี่ยน MPA เป็น mycophenolic acid glucuronide (MPAG) เป็นสารไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (inactive metabolite) มีปริมาณมากที่สุดในการเมทาบอไลต์ทั้งหมดพบได้ 20-100 เท่าของ MPA⁸ และเอนไซม์ UGT2B7 จะเปลี่ยน MPA เป็น acyl-mycophenolic acid glucuronide (AcMPAG) เป็นสารมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (active metabolite) พบได้น้อยประมาณร้อยละ 10 ของ MPA^{5, 7, 8, 39} ดังแสดงในภาพที่ 3⁴⁰





รูปภาพที่ 3 กระบวนการเมแทบอลิซึมของยา EC-MPS

มีการศึกษาพบว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ AcMPAG จะคล้ายคลึงกับ MPA AcMPAG ได้จากการเมแทบอลิซึมภายในลำไส้ได้ มีผลทำให้เกิด villous atrophy ของเซลล์เยื่อบุลำไส้ เป็นสาเหตุให้เกิดท้องเสีย⁴¹ นอกจากนี้โมเลกุลของ AcMPAG สามารถเหนี่ยวนำให้มีการหลั่ง cytokine (IL-6 และ TNF- α) ส่งผลให้เกิดลำไส้อักเสบ⁴²

1.5.2.4 การขจัดของยา

MPAG และ AcMPAG ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก¹¹ และ MPAG สามารถขับออกทางน้ำดีผ่าน MRP-2⁴³ MPA และ MPAG มี half-life 12 ชั่วโมง และ 16 ชั่วโมง ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย clearance อยู่ที่ 8.6 ลิตร/ชั่วโมง และ 0.45 ลิตร/ชั่วโมงตามลำดับ²⁹

1.5.2.5 การเกิดขบวนการ enterohepatic recirculation

MPAG สามารถเกิดขบวนการ enterohepatic recirculation ผ่าน MRP-2 แล้วเปลี่ยน MPAG เป็น MPA ผ่านแบคทีเรียในลำไส้ ร้อยละ 40 เกิดขึ้นในช่วง 6-12 ชั่วโมง⁸ ดังนั้นถ้ารับประทานยาที่มีผลรบกวนต่อกระบวนการนี้ เช่น CsA จะยับยั้ง MRP-2 ทำให้ MPAG ไม่สามารถขับออกทางน้ำดี ระดับจะสูงขึ้นในเลือด และไปแย่งจับโปรตีนกับ MPA ทำให้ MPA ระบุอิสระมากขึ้น อาจเกิดความเป็นพิษได้⁴³

1.5.2.6 การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction)

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา EC-MPS ร่วมกับยาอื่น ๆ^{7, 11} สามารถสรุปได้ดังตารางที่แสดง

| ยา | ผล |
|----------------------------|---|
| ยาลดกรด (antacids) | ส่งผลต่อค่า C_{max} และ AUC_{0-T} ของ MPA ลดลง 25% และ 37% ตามลำดับ |
| ciprofloxacin, amoxicillin | มีผลรบกวนการเกิด enterohepatic recirculation (MPA และ MPAG) |
| cyclosporine (CsA) | |
| tacrolimus (TAC) | ส่งผลให้ AUC MPA สูงขึ้น 19% AUC และ C_{max} MPAG ลดลง 30% |
| cholestyramine | ลด AUC MPA |
| acyclovir | เพิ่มความเข้มข้นของ MPA และ MPAG |

ตารางที่ 1 แสดงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา EC-MPS กับยาอื่น

Regimen ที่ทำการศึกษาคั้งนี้มียา tacrolimus ร่วม จากตารางที่ 1 จะเห็นว่ามีการเกิด DDI ได้ จากการศึกษา Hübner และคณะ⁴⁴ พบว่ายา tacrolimus มีผลต่อเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยน MPA เป็น MPAG ทำให้ระดับ MPA สูงขึ้นและ MPAG ต่ำลง จึงสามารถลดขนาดยาของ MMF ลงได้ พบว่าการให้ low dose ของ MMF ร่วมกับยา tacrolimus ทำให้ renal function, allograft

survival ดี และ acute rejection rates ลดลงเมื่อเทียบกับการให้ยาาร่วมกับ CsA และ sirolimus^{45, 46} ในปัจจุบันจึงใช้ tacrolimus เป็น first line ของยากลุ่ม calcineurin inhibitors

1.5.2.7 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์⁴⁷ สามารถแบ่งออกเป็น อาการข้างเคียงที่พบบ่อยและอาการข้างเคียงอื่นๆดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงอาการข้างเคียงของยา EC-MPS

| อาการข้างเคียงที่พบบ่อย | อาการข้างเคียงอื่นๆ |
|-------------------------|----------------------|
| 1. คลื่นไส้ | 1. ปวด |
| 2. อาเจียน | 2. ไข้ |
| 3. ท้องเสีย | 3. ติดเชื้อ |
| 4. เม็ดเลือดขาวต่ำ | 4. ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ |
| | 5. โลหิตจาง |
| | 6. ภาวะอ่อนแรง |
| | 7. อาการนอนไม่หลับ |
| | 8. ความดันโลหิตสูง |
| | 9. บวม |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.6 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา EC-MPS

รวบรวมรายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์เฉพาะยา EC-MPS ตามตารางที่ 3 โดยสรุปดังนี้

ตารางที่ 3 รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา EC-MPS

| อ้างอิง | ผู้ป่วย/จำนวน (คน) | ยาและขนาดยา (mg/day) | ยาและเมทาบอไลต์ที่วัด | เวลาที่ศึกษาหลังปลูกถ่าย | เวลาเก็บเลือด | ผล |
|--------------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------|--------------------------|---|---|
| Kaplan และคณะ ¹⁴ (2005) | kidney transplant/12 | EC-MPS 1440 + cyclosporine | MPA MPAG AcMPAG | 6 เดือน | 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 8.0 และ 12.0 ชั่วโมง (รวม 12 จุดเวลา) | T_{max} , C_{max} , C_{min} , AUC_{0-12} MPA และ เมทาโบไลต์ในกลุ่ม CSA > TAC |
| | | EC-MPS 1440 + tacrolimus | MPA MPAG | 6 เดือน | 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24 และ 36 ชั่วโมง (รวม 14 จุดเวลา) | C_{max} และ $AUC_{0-\infty}$ MPA และ MPAG ในกลุ่มอายุ 5-10 ปี/ 11-16 ปี ไม่แตกต่าง |
| Ettenger และคณะ ¹⁵ (2005) | pediatric renal transplant /25 | EC-MPS 10-14 มิลลิกรัม/กิโลกรัม + cyclosporine | MPA MPAG | 6 เดือน | 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 5, 8 และ 12 ชั่วโมง (รวม 12 จุดเวลา) | T_{max} , C_{max} , C_{min} , AUC_{0-12} MPA และ MPAG 2, 12 และ 52 สัปดาห์ ในกลุ่ม EC-MPS/ MMF ไม่แตกต่าง |
| Hummel และคณะ ¹⁶ (2007) | heart transplant recipients/32 | EC-MPS 1080 + cyclosporine | MPA MPAG | 2-52 สัปดาห์ | | |
| | | MMF 1500 + cyclosporine | | | | |

ตารางที่ 3 รายงานการศึกษากลุ่มคนศึกษาเภสัชวิทยา EC-MPS (ต่อ)

| อ้างอิง | ผู้ป่วย/จำนวน (คน) | ยาและขนาดยา (mg/day) | เมทาบอลไลท์ที่วัด | เวลาที่ศึกษา หลังปลูกถ่าย | เวลาที่เก็บเลือด | ผล |
|-------------------------------------|---|---|---|---------------------------|---|---|
| Perry และคณะ ¹⁷ (2007) | liver transplant recipients/21 | EC-MPS 1440 + tacrolimus | MPA | 1 ปี | 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 8 และ 12 ชั่วโมง (รวม 12 จุดเวลา) | T_{max} 2.4±1.1 ชั่วโมง C_{max} 28.4±16.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร AUC ₀₋₁₂ 45.3±23.1 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร |
| Chirag และคณะ ¹⁸ (2007) | kidney transplant/ 18 | EC-MPS 1440 + cyclosporine + prednisone | Total MPA free MPA MPAG AcMPAG | 3-6 เดือน | 0, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 11 และ 12 ชั่วโมง (รวม 13 จุดเวลา) | เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มเบาหวาน/กลุ่มไม่เป็น ไม่แตกต่างกัน |
| Neumann และคณะ ¹⁹ (2008) | autoimmune disease (AID) /12 , kidney transplant (KT) /11 | กลุ่ม AID : EC-MPS 1440 + low dose steroid กลุ่ม KT : EC-MPS 1440 + cyclosporine | MPA | 1 ปี | 0, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 14 และ 24 ชั่วโมง (รวม 13 จุดเวลา) | T_{max} , C_{max} , C_{min} , AUC กลุ่ม AID/ KT ไม่แตกต่างกัน |

ตารางที่ 3 รายงานการศึกษาระบาดวิทยาของยา EC-MPS (ต่อ)

| อ้างอิง | ผู้ป่วย/จำนวน (คน) | ยาและขนาดยา (mg/day) | เมทาบอไลต์ ที่วัด | เวลาที่ศึกษา หลังปลูกถ่าย | เวลาเก็บเลือด | ผล |
|--|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------|--|---|
| Shah และคณะ ²⁰ (2011) | kidney transplant /11 | EC-MPS 1440 + tacrolimus + prednisone | MPA MPAG | No data | 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง (รวม 8 จุดเวลา) | MPA : T_{max} 2.5 ± 1.3 ชม C_{max} 19.3 ± 17.2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร AUC_{0-12} 77.8 ± 53.1 มิลลิกรัม•ชั่วโมง/ลิตร |
| | | EC-MPS 720 + CsA | MPA MPAG AcMPAG | 3-6 เดือน | 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 12.25, 12.5, 12.75, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 16, 18, 20, 22, 23 และ 24 ชั่วโมง (รวม 29 จุดเวลา) | MPAG : T_{max} 4.6 ± 3.1 ชม C_{max} 109.4 ± 49.2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร AUC_{0-12} 869.2 ± 388.8 มิลลิกรัม•ชั่วโมง/ลิตร |
| Tedesco-Silva H Jr และคณะ ⁴⁸ (2012) | kidney transplant /24 | EC-MPS 720 + EVR | MPA MPAG AcMPAG | 3-6 เดือน | 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 12.25, 12.5, 12.75, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 16, 18, 20, 22, 23 และ 24 ชั่วโมง (รวม 29 จุดเวลา) | ช่วงเวลากลางคืน (12-24) ค่า MPA AUC, MPAG AUC และ AcMPAG AUC ของยา CsA และ ยา everolimus (EVR) มีค่าลดลงเมื่อเทียบกับค่าช่วงเวลากลางวัน (0-12) รวมทั้งพบว่าเมื่อเปลี่ยนยา CsA เป็น ยา EVR จะมีค่า MPA AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 43 ในขณะที่ MPAG AUC และ AcMPAG AUC ลดลงร้อยละ 33 และ 31 ตามลำดับ |

ตารางที่ 3 รายงานการศึกษาระยะสั้นของยา EC-MPS (ต่อ)

| อ้างอิง | ผู้ป่วย/จำนวน (คน) | ยาและขนาดยา (mg/day) | เมทาบอลไลท์ที่วัด | เวลาที่ศึกษาหลังปลูกถ่าย | เวลาเก็บเลือด | ผล |
|--|-------------------------------------|---|-------------------|--------------------------|--|---|
| Huang และคณะ ²¹ (2014) | kidney transplant /42 | EC-MPS 1440 + cyclosporine | MPA | 1 เดือน | 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง (รวม 10 จุดเวลา) | T_{max} , C_{max} , AUC_{0-12} , C_{min} ในกลุ่ม Tac > CsA |
| | | EC-MPS 1440 + tacrolimus | MPA | | | |
| Yin และคณะ ²² (2014) | kidney transplant /12 | EC-MPS 1080 + cyclosporine + methylprednisolone | MPA | 0-4 วัน | 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง (รวม 10 จุดเวลา) | T_{max} , C_{max} , CL, AUC ในกลุ่ม single dose/ multiple doses ไม่แตกต่างกัน |
| Belliere J และคณะ ⁴⁹ (2014) | kidney-pancreas transplantation /15 | MMF 1000 / EC-MPS 720 + tacrolimus + steroids | MPA | No data | 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 และ 12 ชั่วโมง (รวม 13 จุดเวลา) | T_{max} , C_0 , AUC_{0-12} ในกลุ่ม MMF / EC-MPS ไม่แตกต่างกัน แต่ EC-MPS จะมีอัตราการเกิด GI disorders น้อยกว่า MMF |

ตารางที่ 3 รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา EC-MPS (ต่อ)

| อ้างอิง | ผู้ป่วย/จำนวน (คน) | ยาและขนาดยา (mg/day) | เมทาบอลิต์ที่วัด | เวลาที่ศึกษา หลังปลูกถ่าย | เวลาเก็บเลือด | ผล |
|---|-----------------------|--|---------------------|---------------------------|--|---|
| Tomatore KM และคณะ ⁵⁰ (2015) | kidney transplant/67 | EC-MPS 1440 + tacrolimus | MPA MPAG | 6 เดือน | 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง (รวม 11 จุดเวลา) | apparent MPA clearance เพศชายจะไวกว่าเพศหญิง, เพศหญิงจะมี MPAG AUC ₀₋₁₂ สูงกว่าในเพศชาย และเพศหญิงจะพบอาการจากทาง GI มากกว่าในเพศชาย |
| Sobiak และคณะ ²³ (2016) | kidney transplant /18 | EC-MPS 1440 + tacrolimus + steroids | MPA fMPA MPAG | 1 เดือน | 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 9.0 และ 12 ชั่วโมง (รวม 9 จุดเวลา) | ความเข้มข้น MPA, fMPA > ความเข้มข้น MPAG |
| Zhang และคณะ ²⁴ (2017) | kidney transplant /28 | EC-MPS 1080 + tacrolimus + steroids (n=9) EC-MPS 1440 + tacrolimus + steroids (n=11) EC-MPS 1800 + tacrolimus + steroids (n=8) | MPA | 7 วัน | 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง (รวม 10 จุดเวลา) | T _{max} , C _{max} , C _{min} , AUC ของยา EC-MPS ทั้ง 3 กลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกัน |

ตารางที่ 3 รายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา EC-MPS (ต่อ)

| อ้างอิง | ผู้ป่วย/จำนวน (คน) | ยาและขนาดยา (mg/day) | เมทาบอไลต์ที่วัด | เวลาที่ศึกษาหลังปลูกถ่าย | เวลาเก็บเลือด | ผล |
|--|--|--|------------------|---|---|---|
| Ranganathan D. และคณะ ⁵¹ (2019) | lupus nephritis/ 18 | EC-MPS 30 mg/kg | MPA fMPA | 1: สัปดาห์ที่ 4-6 2: สัปดาห์ที่ 14-16 3: สัปดาห์ที่ 28-32 | 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง (รวม 17 จุดเวลา) | ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่แตกต่างกันในกลุ่ม fixed dose 30 mg/kg และ ปรับขนาดยาให้ถึงช่วง AUC ₀₋₁₂ 40 – 60 mg•h/L ยกเว้นค่า total MPA C ₀ ที่ week 14-16 และ total AUC ₀₋₁₂ ที่ week 28-32 |
| | | EC-MPS ปรับขนาดยาให้ถึงช่วง AUC ₀₋₁₂ 40 – 60 mg•h/L | | | | |
| Romano P. และคณะ ⁵² (2019) | elderly renal transplant recipients/44 | EC-MPS 1440 + tacrolimus + prednisone | MPA MPAG | 7, 30, 60, 90, และ 180 วัน | 0, 0.3, 0.6, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 ชั่วโมง (รวม 12 จุดเวลา) | ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA ไม่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยอายุน้อย แต่ในผู้ป่วยสูงอายุมี MPAG AUC และ MPAG/MPA ratio สูงกว่าในผู้ป่วยอายุน้อย |
| | younger adult recipients/31 | | | | | |

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา EC-MPS พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่จะวัด เฉพาะ MPA ส่วนน้อยที่วัดเมทาบอลไลท์ MPAG หรือ AcMPAG ด้วย ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะมีปัญหาเกี่ยวกับการทำงานของไตและระดับอัลบูมินในเลือดอันอาจส่งผลกระทบต่อรูปอิสระของยา⁵³ ถ้า MPA รูปอิสระเพิ่มขึ้นจากอัลบูมินต่ำจะเพิ่มความเสี่ยงจากยา ได้แก่ เม็ดเลือดขาวต่ำทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย^{54, 55} และการทำงานของไตที่เสียนั้นมีผลต่อระดับ MPAG และ AcMPAG ด้วย^{53, 56, 57} การศึกษานี้จึงสนใจวัดทั้งรูป total และ free form ของ MPA และเมทาบอลไลท์

1.7 การตรวจติดตามระดับยา

การตรวจติดตามระดับยาในเลือดมักจะตรวจกับยาที่มีช่วงการรักษาที่แคบและยาที่มีความแปรปรวนสูง จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่ายา EC-MPS มีความแตกต่างภายในตัวบุคคลสูงโดยเฉพาะค่า AUC_{0-12h} , C_{max} , C_{min} และ T_{max} ²⁴

การตรวจติดตามระดับยาที่นิยมใช้ เช่น ตรวจ trough level , limited sampling strategies (LSS) และ single time point concentration

limited sampling strategies หมายถึง การตรวจติดตามโดยทำการเจาะเลือด 2-3 จุดเวลา แล้วดูความสัมพันธ์กับค่า MPA exposure (30-60 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/ลิตร) มีความสัมพันธ์มากหรือน้อยดูจากค่า coefficient of determination (r^2)

ส่วน single time point concentration หมายถึง การตรวจติดตามระดับยาที่จุดเวลาหนึ่ง แล้วดูความสัมพันธ์กับค่า MPA exposure เช่นเดียวกัน แต่ในทางปฏิบัติการตรวจติดตามระดับยาส่วนมากจะใช้ trough level และ single time point เนื่องจากง่ายและสะดวก ส่วน limited sampling strategies (LSS) มีความยุ่งยากมากกว่าเนื่องจากต้องเจาะมากกว่า 1 จุดเวลา⁵⁸ การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า trough level (C_{min}) มีความสัมพันธ์น้อยกับค่า full MPA AUC_{0-12} ($r^2 = 0.4-0.5$)⁵⁹ จึงต้องทำการศึกษาหาจุดเวลาอื่นที่มีความสัมพันธ์ดีกว่าจุดที่ trough level การศึกษาที่ผ่านมาที่หาความเข้มข้นที่จุดเวลาหนึ่งเพื่อการตรวจติดตาม ตามตารางที่ 4 ดังนี้

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษา single time point ของยา mycophenolate sodium

| Ref. | ผู้ป่วย/ จำนวน | ยา | ขนาดของยา EC-MPS mg/d | วิเคราะห์ระดับ ยา / เมทาบอ ไลต์ | เวลาที่ศึกษา หลังปลูกถ่าย | เวลาเก็บเลือด (ชม) | single-time points |
|--|------------------------------|--|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--|--|
| de Winter และ คณะ ⁶⁰ (2009) | kidney transplant /109 | EC-MPS + CsA EC-MPS + TAC | 990 | MPA | 197-7694 วัน | 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 และ 12 (รวม 13 จุดเวลา) | C_2 $r^2 = 0.30$ C_1 $r^2 = 0.46$ $P < 0.001$ |
| Sommerer และคณะ ⁶¹ (2009) | kidney transplant /66 | EC-MPS + CsA + Methylpred | 1440 | MPA | 14 วัน | 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 และ 12 (รวม 12 จุดเวลา) | C_8 $r^2 = 0.335$ C_{12} $r^2 = 0.424$ $P < 0.001$ |
| Capone และ คณะ ⁶² (2011) | kidney transplant /52 | EC-MPS + CsA + Methylpred | 1038.5 | MPA | 4.7 เดือน | 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 และ 12 (รวม 10 จุดเวลา) | C_8 $r = 0.718$ $P = 0.01$ |

หมายเหตุ : EC-MPS : Enteric-coated mycophenolate sodium, CsA : cyclosporine A, TAC : tacrolimus, , Methylpred : methylprednisolone, MPA : mycophenolic acid และ Cx : ระดับยาที่เวลาใดๆ

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษา single time point ของยา mycophenolate sodium (ต่อ)

| Ref. | ผู้ป่วย/ จำนวน | ยา | ขนาดของยา EC-MPS mg/d | วิเคราะห์ระดับ ยา / เมทาบอล ไลต์ | เวลาที่ศึกษา หลังปลูกถ่าย | ช่วงเวลาเก็บเลือด (ชม) | single-time points |
|---|---|---------------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------|---|---|
| Fructuoso และ คิมะ ⁶³ (2012) | kidney transplant /71 | EC-MPS + TAC + Pred | 1440 | MPA | 3 เดือนขึ้นไป | 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10 และ 12 (รวม 13 จุดเวลา) | C ₄ r ² = 0.604 C ₆ r ² = 0.600 P < 0.001 |
| Pawinski และ คิมะ ⁵⁹ (2013) | kidney transplant /69, liver transplant /6 | EC-MPS + TAC | 1207 | MPA | 196 เดือน | 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 9 และ 12 (รวม 9 จุดเวลา) | C ₉ r ² = 0.471 P < 0.001 |
| Yin และคิมะ ²² (2014) | kidney transplant /12 | EC-MPS + CsA + Methylpred | 1080 | MPA | 4 วัน | 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 และ 12 (รวม 10 จุดเวลา) | C ₆ r = 0.716 P = 0.009 C ₈ r = 0.755 P = 0.004 |

หมายเหตุ : EC-MPS : Enteric-coated mycophenolate sodium, CsA : cyclosporine A, TAC : tacrolimus, Pred : prednisolone, Methylprednisolone,
MPA : mycophenolic acid และ Cx : ระดับยาที่เวลาใดๆ

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษา single time point ของยา mycophenolate sodium (ต่อ)

| Ref. | ผู้ป่วย/ จำนวน | ยา | ขนาดของยา EC-MPS mg/d | วิเคราะห์ระดับ ยา / เมทาบอล ไลต์ | เวลาที่ศึกษา หลังปลูกถ่าย | ช่วงเวลาเก็บเลือด (ชม) | single-time points |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------|---|---|
| Yao และคณะ ⁶⁴ (2015) | kidney transplant /38 | EC-MPS + TAC + Pred | 1440 | MPA | 7.6 วัน | 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 และ 12 (รวม 10 จุดเวลา) | C ₆ r ² = 0.543 C ₈ r ² = 0.513 P < 0.001 |
| Jia และคณะ ⁶⁵ (2017) | kidney transplant /36 | EC-MPS + TAC + Pred | 1200 | MPA | 2 สัปดาห์ | 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 และ 12 (รวม 11 จุดเวลา) | C ₄ r ² = 0.580 P < 0.001 |
| Xu LY และคณะ ⁶⁶ (2018) | living-related Kidney transplant /15 | EC-MPS + TAC | 1440 | Total MPA Free MPA | 14 วัน | 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 และ 12 (รวม 11 จุดเวลา) | Total MPA C ₈ r ² = 0.760 Free MPA C ₁ r ² = 0.856 |

หมายเหตุ : EC-MPS : Enteric-coated mycophenolate sodium, TAC : tacrolimus, Pred : prednisolone, MPA : mycophenolic acid และ C_x : ระดับยาที่เวลาใดๆ

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าระดับ MPA ที่เวลา 6 และ 8 ชั่วโมง มีความสัมพันธ์กับ MPA exposure (MPA AUC_{0-12h})^{22, 61, 62, 64} ค่า r^2 อยู่ในช่วง 0.5 - 0.7 เท่านั้น ส่วนใหญ่ศึกษาหลังจากผู้ป่วยได้รับยานานเกิน 2 สัปดาห์ขึ้นไป มีหลักฐานพบว่าค่า MPA exposure ในช่วงแรกหลังปลูกถ่าย (วันที่ 3) เป็นตัวพยากรณ์การปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันดีกว่าวัดค่า MPA exposure หลังปลูกถ่ายไปนานแล้ว⁶⁷⁻⁶⁹ การศึกษา Ding และคณะพบว่ายา EC-MPS ขนาด 1080 มิลลิกรัม/วัน เพียงพอสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตใน 3 และ 5 วันแรกหลังการปลูกถ่าย โดยมีค่า MPA exposure 38.2 มิลลิกรัม•ชั่วโมง/ลิตร และ 44.8 มิลลิกรัม•ชั่วโมง/ลิตร ตามลำดับ⁶⁹ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา Yin และคณะ พบว่ายา EC-MPS ขนาด 1080 มิลลิกรัม/วัน สามารถให้ MPA exposure ที่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวจีนภายใน 4 วันแรกหลังการปลูกถ่าย²² ครั้งนี้จึงศึกษา ยา EC-MPS ในขนาด 1080 มิลลิกรัม/วัน วัดระดับ MPA ใน 3 วันแรกหลังการปลูกถ่ายเพื่อดูความสัมพันธ์กับ MPA exposure (MPA AUC_{0-12h}) รวมถึงเมทาบอลิท์ทั้งรูป total และ free form

2.8 การหา cut-off point ของ MPA

การหาความเข้มข้นของ MPA ที่เป็น cut-off point ที่บ่งถึง MPA exposure มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพของการรักษา graft rejection ยังไม่มีการศึกษามาก่อน ครั้งนี้จึงได้ทำการหา cut-off point ของ MPA ด้วยวิธีการหาจุดตัดจาก receiver operating characteristic curve (ROC Curve)

การหาค่าจุดตัดจาก ROC curve หาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความไว (sensitivity) บนแกน y และ 1-ความจำเพาะ (1-specificity) บนแกน x ทำการประเมินประสิทธิภาพการทำนายด้วยค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC (area under the ROC curve : AUROC) ดังแสดงในตาราง

| ค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC (AUROC) | ประสิทธิภาพ |
|-------------------------------|-------------|
| 0.9-1.0 | ดีมาก |
| 0.8-0.9 | ดี |
| 0.7-0.8 | พอใช้ |
| 0.6-0.7 | อ่อน |
| 0.5-0.6 | ตก |

การประเมินประสิทธิภาพการทำนายที่ดี ค่า AUROC ควรจะอยู่ในช่วง 0.8 ขึ้นไป การเลือกจุดตัดจะเลือกจุดที่มีค่า sensitivity ดีและไม่เปลี่ยนแปลง specificity

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Observational clinical study

3.2 ประชากร

3.2.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และได้รับการรักษาด้วยยาไมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบ

3.2.2. ประชากรที่ใช้ศึกษา

ประชากรเป้าหมายที่ให้คำยินยอมเข้าร่วมการศึกษาหลังจากรับทราบรายละเอียดของโครงการแล้ว

3.3 เกณฑ์การคัดเลือก

3.3.1 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

- ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต
- อายุ 18 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยที่รับประทานยาไมโครฟิโนลิก แอซิคชนิดเคลือบร่วมกับ tacrolimus และ prednisolone

3.3.2 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย

- ผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่า 1 ชนิด
- ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมแล้วใช้ยากดภูมิคุ้มกันไม่ได้
- ผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลต่อ mycophenolic acid เช่น probenecid, rifampin, phenytoin และ theophylline

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสองตัวแปรจะใช้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (coefficient of correlation) โดยใช้สัญลักษณ์ r ในการศึกษาความสัมพันธ์ แต่การทดสอบความสัมพันธ์เป็นการประมาณค่าเท่านั้น ไม่สามารถนำสูตรทางสถิติมาใช้ได้ ดังนั้นจึงต้องแปลงเป็น Fisher transformation ($Z_{(r)}$) ทำให้สามารถใช้สถิติในการวิเคราะห์ได้ โดยการหาค่า $Z_{(r)}$ หาได้จากสูตรดังนี้

$$Z_{(r)} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)$$

ดังนั้นการคำนวณขนาดตัวอย่างมีสูตรดังนี้

สูตรคำนวณ

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{Z_{(r)}} \right)^2 + 3$$

กำหนด

n = ขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha/2}$ = ค่า Z ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 % คือ $\alpha = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$

Z_{β} = ค่า Z ที่กำหนดให้ power of test เท่ากับ 80 %, $\beta = 0.8$, $Z_{\beta} = 0.84$

r = ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (coefficient of correlation)

การคำนวณขนาดตัวอย่างที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม แล้วอ้างอิงจากการศึกษาของ Jia และคณะ⁶⁵ กำหนดให้ ค่า confidence interval อยู่ในช่วงความเชื่อมั่น 95% และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (alpha) เท่ากับ 0.05 จะทำให้ได้ค่า $Z_{\alpha/2}$ เท่ากับ 1.96 และกำหนดให้ค่า power หรือ β มีค่าเท่ากับ 0.8 จะได้ค่า Z_{β} มีค่าเท่ากับ 0.84 นอกจากนี้ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าค่า r เท่ากับ 0.76 ในการศึกษาที่สนใจ ดังนั้นทำการหา $Z_{(r)}$ ก่อนจากนั้นหาขนาดตัวอย่างที่ศึกษาดังนี้

$$Z_{(r)} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+0.76}{1-0.76} \right) = 0.996$$

ดังนั้น ขนาดตัวอย่างในการศึกษามีขนาดเท่ากับ

$$n = \left(\frac{1.96+0.84}{0.996} \right)^2 + 3 = 8+3 = 11 + 10\% \text{ drop out} = 13 \text{ คน}$$

การศึกษาคั้งนี้จะใช้ขนาดตัวอย่าง เท่ากับ 20 ราย

3.5 การขอความยินยอมเข้าร่วมโครงการ

อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยได้รับข้อมูลคำอธิบายรายละเอียดของการศึกษาวิจัยจากผู้วิจัยเพื่อให้ทราบถึงวัตถุประสงค์ วิธีการทำวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (รายละเอียดดูใน ภาคผนวก 5) เมื่ออาสาสมัครทราบรายละเอียดโครงการแล้วจะให้เวลาอาสาสมัครในการตัดสินใจเข้าร่วมโครงการหรือไม่ โดยอาสาสมัครที่ยินยอมเข้าโครงการจะลงนามในใบคำยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (รายละเอียดดูใน ภาคผนวก 5) การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจของอาสาสมัคร ในระหว่างการวิจัยหากผู้เข้าร่วมโครงการไม่สมัครใจเข้าร่วมแล้วสามารถถอนตัวออกได้ตลอดเวลา โครงการนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (IRB No. 463/61) (ภาคผนวก 5) และ ลงทะเบียนงานวิจัยทางคลินิกของไทย (Thai Clinical Trials Registry, TCTR) หมายเลข TCTR20190326003

3.6 อุปกรณ์และวิธีการทดลอง

3.6.1 สารเคมี

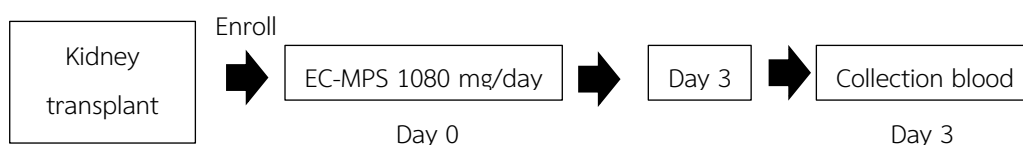
- 1) mycophenolic acid (*Sigma-Aldrich, St. Louis*)
- 2) mycophenolic acid beta-d-glucuronide (*Santa Cruz, U.S.A*)
- 3) mycophenolic acid acyl-beta-d-glucuronide (*Santa Cruz, U.S.A*)
- 4) mycophenolic acid-d3 (*Santa Cruz, U.S.A*)
- 5) acetic acid (HPLC grade) (*Merck, Germany*)
- 6) formic acid (HPLC grade) (*Merck, Germany*)
- 7) ammonium acetate (*Merck, Germany*)
- 8) methanol (LCMS grade) (*Duksan, Korea*)

3.6.2 อุปกรณ์

- 1) Centrifuge (*Eppendorf, Germany*)
- 2) Autopipette ขนาด 20-1000 ไมโครลิตร (*Falcon, U.S.A*)
- 3) Vortex mixer (*scientific industries, U.S.A*)
- 4) Luna[®] 3 µm C₁₈ column 100 x 2 mm (*Phenomenex, U.S.A*)
- 5) Liquid chromatography mass spectrometry (LCMS-8 0 60) (*Shimadzu, Japan*)
- 6) Vacuette EDTA tube 3 มิลลิลิตร (*Greiner Bio-One, Thailand*)
- 7) Microtubes 1.5 มิลลิลิตร (*Axygen, U.S.A*)

- 8) Amicon Ultra Centrifugal Filters (Merck, Germany)
- 9) Nipro Syringes 1 มิลลิลิตร (Nipro, Thailand)
- 10) 13 mm 0.22 um Nylon Syringe filter (CNW, Japan)
- 11) Vial HPLC (Phenomenex, U.S.A)

3.6.3 การเก็บตัวอย่างเลือด



รูปภาพที่ 4 แสดงขั้นตอนการเก็บตัวอย่างเลือดโดยเก็บที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรับประทานยา EC-MPS เป็นเวลา 3 วัน โดยได้รับขนาดคงที่ 1080 มิลลิกรัม/วัน เริ่มนับวันที่กินวันแรกเป็นวันที่ 0 ทำการเจาะเลือดที่เส้นเลือดดำในวันที่ 3 (ถึง steady-state ของยา EC-MPS) บริเวณท้องแขน ประมาณ 3 มิลลิตร ใส่ในหลอดเก็บตัวอย่างเลือดที่มี EDTA และคาสายดูดเลือดพลาสติกไว้ โดยเจาะก่อนผู้ป่วยได้รับยา 1 ครั้ง และเจาะหลังได้รับยา 30 นาที, ชั่วโมงที่ 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10 และชั่วโมงที่ 12 ตามลำดับ

3.6.4 การตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ⁷⁰⁻⁷³

นำเลือดมาปั่นแยกด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงตกตะกอนที่ความเร็ว 5,000 g เป็นเวลา 10 นาทีแล้วแยกพลาสมาเก็บลงในหลอดพลาสติกกันแหลมขนาด 1.5 ml ปริมาตรต่อหลอดเท่ากับ 1 ml และเติม 10% acetic acid ปริมาตร 20 μ l (acidified sample plasma)⁷¹ เพื่อรักษาความคงตัวของเมทาบอลไลท์ AcMPAG เนื่องจาก AcMPAG สามารถถูก hydrolysis ได้ง่ายในสภาวะที่เป็นกลาง หรือสภาวะที่เป็นด่าง⁷³ เก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิ -80°C นำไปตรวจวัดระดับ MPA และเมทาบอลไลท์โดยใช้เครื่อง Liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS)

วิธีการตรวจวัด⁵¹⁻⁵³

ความเข้มข้นของสารมาตรฐานในกราฟมาตรฐาน^{70, 74} ดังนี้

| สารมาตรฐาน | ความเข้มข้น (µg/mL) |
|---------------------------------|---------------------|
| Total form ของ MPA (tMPA) | 0.05-4 |
| Total form ของ MPAG (tMPAG) | 0.5-60 |
| Total form ของ AcMPAG (tAcMPAG) | 0.025-3 |
| Free form ของ MPA (fMPA) | 0.01-0.5 |
| Free form ของ MPAG (fMPAG) | 0.125-10 |
| Free form ของ AcMPAG (fAcMPAG) | 0.005-0.3 |

ตารางที่ 5 แสดงช่วงความเข้มข้นกราฟมาตรฐานของสารแต่ละตัว

การเตรียมสารละลายมาตรฐานเพื่อสร้างกราฟมาตรฐานในรูปแบบ total form ของ MPA และเมทาบอลไลท์

- 1) นำ acidified blank plasma ปริมาตร 90 µl จากนั้นเติม 10 µl ของสารละลาย MPA, MPAG และ AcMPAG ความเข้มข้นต่างๆตามที่คำนวณเพื่อให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายที่ตั้งไว้ (ดูรายละเอียดการเตรียมสารละลายในภาคผนวก 1)
- 2) เติม 5 µg/ml MPA-d₃ ที่เป็น internal standard ปริมาตร 10 µl และเติม methanol ปริมาตร 890 µl เพื่อตกตะกอนโปรตีน
- 3) ผสมเข้ากันด้วย Vortex mixer แล้วนำไป Centrifuge 12,000 rpm 4°C เป็นเวลา 10 นาที
- 4) นำส่วนใสที่ผ่านการ Centrifuge มากกรองก่อนฉีดเข้าเครื่อง LC-MS/MS-8060

การเตรียมสารละลายเพื่อสร้างกราฟมาตรฐานในรูปแบบ free form ของ MPA และเมทาบอลไลท์

- 1) นำ acidified blank plasma ปริมาตร 500 µl ใส่ลงใน Amicon Ultra Centrifugal Filters แล้ว Centrifuge 14,000 rpm 4°C เป็นเวลา 30 นาที
- 2) แยก filter ออกจากหลอดปั่นเหวี่ยง ได้ส่วนใสหรือเรียก unbound plasma ปริมาตร 350-400 µl
- 3) นำ unbound plasma ปริมาตร 90 µl จากนั้นเติม 10 µl ของสารละลาย MPA, MPAG และ AcMPAG ความเข้มข้นต่างๆตามที่คำนวณเพื่อให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายที่ตั้งไว้ (ภาคผนวก 1)
- 4) เติม 0.5 µg/ml MPA-d₃ ที่เป็น internal standard ปริมาตร 10 µl และเติม methanol ปริมาตร 590 µl เพื่อตกตะกอนโปรตีน

- 5) ผสมเข้ากันด้วย Vortex mixer แล้วนำไป Centrifuge 12,000 rpm 4°C เป็นเวลา 10 นาที
 6) นำส่วนใสที่ผ่านการ Centrifuge มาฉีดเข้าเครื่อง LC-MS/MS-8060

สภาวะของเครื่อง Liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS 8060) ที่ใช้ในการวิเคราะห์

| | |
|--------------------------|--|
| เฟสเคลื่อนที่ A | : 2 มิลลิโมลาร์ ammonium acetate ใน 95% deionized water กับ 5% methanol และ 0.1% formic acid |
| เฟสเคลื่อนที่ B | : 2 มิลลิโมลาร์ ammonium acetate ใน 100% methanol และ 0.1% formic acid |
| คอลัมน์ | : Luna [®] C ₁₈ column (100 mm x 2 mm, 3 μm) |
| อัตราการไหล | : 0.3 มิลลิลิตรต่อนาที |
| เวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์ | : 10 นาที |
| เครื่องตรวจวัด | : Mass Spectrometry |
| ปริมาณการฉีด | : 2 ไมโครลิตร (ทั้ง total และ free form) |
| อุณหภูมิคอลัมน์ | : 40 องศาเซลเซียส |
| อุณหภูมิ Autosampler | : 4 องศาเซลเซียส |
| โปรแกรมที่ใช้วิเคราะห์ | : แบบ Gradient |

ตารางที่ 6 แสดงโปรแกรมแบบ Gradient ของวิธีทดสอบ

| เวลาในการวิเคราะห์ (นาที) | ความเข้มข้นของ เฟสเคลื่อนที่ B | ความเข้มข้นของ เฟสเคลื่อนที่ A |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 0-2.5 | 30% | 70% |
| 2.5-7.0 | 90% | 10% |
| 7.5-10.0 | 30% | 70% |

| | |
|--|----------|
| เวลาที่สารออกจากคอลัมน์ : MPA กับ MPA-d ₃ | 4.2 นาที |
| MPAG | 3.5 นาที |
| AcMPAG | 3.9 นาที |

สภาวะของเครื่อง mass spectrometry ที่ใช้ในการวิเคราะห์

| | |
|-------------------------------|--------------------|
| Interface | : ESI positive |
| Probe voltage | : 4.0 กิโลโวลต์ |
| อุณหภูมิของ Interface | : 300 องศาเซลเซียส |
| อุณหภูมิของ DL | : 250 องศาเซลเซียส |
| อุณหภูมิของ Heat Block | : 400 องศาเซลเซียส |
| อัตราการไหลของ Nebulizing gas | : 3 ลิตรต่อนาที |
| อัตราการไหลของ Drying gas | : 10 ลิตรต่อนาที |
| อัตราการไหลของ Heating gas | : 10 ลิตรต่อนาที |
| MS/MS acquisition mode | : MRM mode |

ตารางที่ 7 แสดง MRM transition ของสารแต่ละตัว

| | สาร | Q1 pre bias | CE | Q3 pre bias | |
|-------------------------|-----------|-----------------|-------|-------------|-------|
| MPA | Target | 321.25 > 207.10 | -11.8 | -24.7 | -18.5 |
| | Reference | 321.25 > 159.05 | -15.0 | -39.4 | -34.4 |
| MPAG | Target | 514.00 > 321.15 | -20.5 | -15.1 | -18.0 |
| | Reference | 514.00 > 303.10 | -8.5 | -30.5 | -6.5 |
| AcMPAG | Target | 514.45 > 321.20 | -18.5 | -12.4 | -15.2 |
| | Reference | 514.45 > 303.20 | -18.5 | -18.2 | -10.6 |
| MPA-d ₃ (IS) | Target | 324.20 > 198.10 | -11.8 | -22.8 | -38.5 |
| | Reference | 324.20 > 161.00 | -21.9 | -34.0 | -31.0 |

- การวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมาผู้ป่วย

การวัดระดับยาในรูป total form ของ MPA และเมทาบอลไลต์

- 1) นำ acidified blank plasma ปริมาตร 100 μl เติม 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ MPA- d_3 ที่เป็น internal standard ปริมาตร 10 μl และเติม methanol ปริมาตร 890 μl เพื่อตกตะกอนโปรตีน
- 2) ผสมเข้ากันด้วย Vortex mixer แล้วนำไป Centrifuge 12,000 rpm 4°C เป็นเวลา 10 นาที
- 3) นำส่วนใสที่ผ่านการ Centrifuge มากรองก่อนฉีดเข้าเครื่อง LC-MS/MS-8060
- 4) วัดความเข้มข้นของ MPA และเมทาบอลไลต์ในตัวอย่างพลาสมาจากกราฟมาตรฐานที่สร้างไว้

การวัดระดับยาในรูป free form ของ MPA และเมทาบอลไลต์

- 1) นำ acidified blank plasma ปริมาตร 500 μl ใส่ลงใน Amicon Ultra Centrifugal Filters แล้ว Centrifuge 14,000 rpm 4°C เป็นเวลา 30 นาที
- 2) แยก filter ออกจากหลอดปั่นเหวี่ยงได้ส่วนใส หรือเรียก unbound unknown sample ปริมาตร 350-400 μl
- 3) นำ unbound plasma ปริมาตร 100 μl เติม 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ MPA- d_3 ที่เป็น internal standard ปริมาตร 10 μl และเติม methanol ปริมาตร 590 μl เพื่อตกตะกอนโปรตีน
- 4) ผสมเข้ากันด้วย Vortex mixer แล้วนำไป Centrifuge 12,000 rpm 4°C เป็นเวลา 10 นาที
- 5) นำส่วนใสที่ผ่านการ Centrifuge มาฉีดเข้าเครื่อง LC-MS/MS-8060
- 6) วัดความเข้มข้นของ MPA และเมทาบอลไลต์ในตัวอย่างพลาสมาจากกราฟมาตรฐานที่สร้างไว้

3.7 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (Method validation) ปฏิบัติตาม USFDA Guidance for Industry-Bioanalytical Method Validation⁷⁵ หัวข้อและวิธีทดสอบดังต่อไปนี้

1.การทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์ (specificity/selectivity)

ทดสอบโดยใช้พลาสมา 6 แหล่ง ทั้งที่มีและไม่มีสารทดสอบว่ามีฟีกอื่นที่รบกวนสารทดสอบหรือไม่ เพื่อดูความจำเพาะของวิธีการวิเคราะห์

2.การวิเคราะห์ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่วิธีนี้สามารถวัดได้ (lower limit of quantification, LLOQ)

ทดสอบค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่วิธีนี้สามารถวิเคราะห์ได้ ทดสอบต่างวันกัน 3 วัน และแต่ละจุดความเข้มข้นในวันเดียวกันทำ 5 ตัวอย่าง ดูค่าความถูกต้อง (%accuracy) และความเที่ยงตรง (%RSD) ควรจะอยู่ในช่วง $\pm 20\%$

การหา %accuracy จากสูตร $\%accuracy = \frac{\text{ค่าความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้}}{\text{ค่าความเข้มข้นจริง}} \times 100\%$

การหา %RSD จากสูตร $\%RSD = \frac{\text{ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความเข้มข้นที่วัดได้}}{\text{ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นที่วัดได้}} \times 100\%$

3.ความเป็นเส้นตรงของกราฟมาตรฐาน (linearity of standard calibration curve)

ทดสอบโดยใช้ 7 จุดความเข้มข้น เพื่อดูความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างความเข้มข้นของสารกับ area ratio ซึ่งควรมีค่า coefficient of determination (R^2) ≥ 0.99 โดยใช้ $1/x^2$ weighted linear regression analysis ในการวิเคราะห์ ทดสอบเป็นเวลา 3 วัน ทำการคำนวณย้อนกลับ (back calculation) โดยใช้สมการจากกราฟมาตรฐานเพื่อหาค่าความเข้มข้นจากกราฟ นำมาเทียบกับความเข้มข้นจริงซึ่งไม่ควรเบี่ยงเบนเกิน $\pm 15\%$ ส่วนความเข้มข้นต่ำสุดไม่ควรเกิน $\pm 20\%$

4.ค่าความถูกต้องและความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ (accuracy and precision)

ทดสอบโดยเตรียมความเข้มข้นต่ำ (LQC) ความเข้มข้นกลาง (MQC) และความเข้มข้นสูง (HQC) ในช่วงกราฟมาตรฐาน ทำต่างวันกัน 3 วัน และแต่ละจุดความเข้มข้นในวันเดียวกันทำ 5 ตัวอย่างค่าความถูกต้อง (%accuracy) และความเที่ยงตรง (%RSD) ควรจะอยู่ในช่วง $\pm 15\%$

5.ประสิทธิภาพในการสกัด (%recovery)

ทดสอบโดยเทียบค่าที่วิเคราะห์ได้ของสารที่เติมก่อนผ่านขั้นตอนการสกัดพลาสมา (pre-extraction) กับเติมหลังสกัดพลาสมา (post-extraction) โดยใช้จุดความเข้มข้นต่ำ (LQC) ความเข้มข้นกลาง (MQC) และความเข้มข้นสูง (HQC) แต่ละจุดทำ 5 ตัวอย่าง แล้วนำค่าเฉลี่ยของ area มาหา % recovery จากสูตร $\% \text{ recovery} = (\text{mean area of pre-extraction} / \text{mean area of post-extraction}) \times 100\%$ %recovery ควรจะมีค่ามากกว่า 80% ขึ้นไป

6. matrix effect

เพื่อทดสอบว่าองค์ประกอบในพลาสมามีผลรบกวนสารที่ต้องการวิเคราะห์หรือไม่ ทดสอบสารที่ความเข้มข้นต่ำ (LQC) และความเข้มข้นสูง (HQC) ความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่างจากพลาสมา 6 แหล่ง และมี internal standard ทุกตัวอย่าง นำผล area เฉลี่ย (N=3) ของสารที่เติมหลังสกัดพลาสมา (post extraction) เทียบกับ pure solution จากนั้นนำมาหาค่า matrix factor ของพลาสมาแต่ละแหล่ง จากสูตร $\text{matrix factor} = \text{post extraction} / \text{pure solution}$ นำค่า matrix factor ของพลาสมาแต่ละแหล่งหารด้วย matrix factor ของ internal standard จะได้ค่า internal standard normalized matrix factor (IS normalized matrix factor) แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยช่วงที่ยอมรับได้อยู่ระหว่าง 0.80 – 1.20 ซึ่งแสดงว่าวิธีไม่มีผลกระทบจากสารในพลาสมา

7. dilution integrity

ระดับยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตอาจมีค่ามากกว่าความเข้มข้นสูงสุดของกราฟมาตรฐาน จึงต้องทดสอบ dilution integrity ว่าสารตัวอย่างในพลาสมาเมื่อถูกเจือจางแล้วนำไปสกัดด้วยวิธีการปกติ ค่าที่วิเคราะห์ได้เมื่อคำนวณย้อนกลับยังคงถูกต้องน่าเชื่อถือ โดยเตรียมตัวอย่างพลาสมาความเข้มข้น 2 เท่าของความเข้มข้นสูงสุด (2HQC) นำมาเจือจางด้วยพลาสมาเปล่า (blank plasma) ในอัตราส่วน 1 : 2 และ 1 : 5 สำหรับ total MPA และ MPAG และอัตราส่วน 1 : 5 และ 1 : 10 สำหรับ free MPAG แต่ละส่วนทำ 5 ตัวอย่าง จากนั้นนำมาหาค่าความถูกต้อง (%accuracy) และความเที่ยงตรง (%RSD) ค่าที่ได้ควรอยู่ในช่วง $\pm 15\%$

3.8 การรวบรวมข้อมูล

บันทึกข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโดยใช้ case report form (CRF)

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น เพศ, อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, โรคประจำตัว การรักษาในอดีต (การฟอกเลือดหรือการล้างช่องท้อง) และขนาดยาทดแทนไต

2. ข้อมูลเบื้องต้นก่อนได้รับยาไมโครฟีนอลิกชนิดมีสารเคลือบ เช่น ความดันโลหิต, Red blood cell count (RBC), Hemoglobin, Hematocrit, Platelet, White blood cell count, Absolute lymphocyte count, Blood urea Nitrogen (BUN), creatinine (Cr), eGFR MDRD thai, bilirubin, AST, ALT และ albumin

3. ข้อมูลเบื้องต้นหลังได้รับยาไมโครฟีนอลิกชนิดมีสารเคลือบ เช่น ความดันโลหิต, Red blood cell count (RBC), Hemoglobin, Hematocrit, Platelet, White blood cell count, Absolute lymphocyte count, Blood urea Nitrogen (BUN), creatinine (Cr), eGFR MDRD thai, bilirubin, AST, ALT และ albumin

3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (demographic data) จะแสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ (C_{min} , C_{max} , T_{max} และ AUC_{0-12h}) จะแสดงข้อมูลเป็น Geometric mean (95%CI) การหาค่า AUC_{0-12h} หาได้จากวิธี Trapezoidal rule C_{min} หาได้จากระดับความเข้มข้นก่อนได้รับยาครั้งถัดไป C_{max} หาได้จากระดับความเข้มข้นสูงสุด และ T_{max} หาได้จากเวลาที่ระดับความเข้มข้นสูงสุด

%free fraction ของการจับกับโปรตีนในพลาสมา หาได้จาก ความเข้มข้นของสารในรูป free form/ความเข้มข้นของสารในรูป total form x 100% จะแสดงข้อมูลเป็น Geometric mean (95%CI)

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) กับความเข้มข้นหรือระดับ MPA และเมทาบอลิท์ในพลาสมาที่แต่ละจุดเวลาของแต่ละคนใช้ linear regression โดย AUC เป็นตัวแปรตาม (dependent variable : Y) และระดับยาหรือสาร (C_x) เป็นตัวแปรอิสระ (independent variable : x) แสดงในรูปสมการเส้นตรง ($Y = ax + b$) ค่าที่แสดงความสัมพันธ์เป็นสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (coefficient of determination : r^2) จะมีค่าอยู่ระหว่าง 0 ถึง 1 ระดับนัยสำคัญ $P < 0.05$ ถ้าค่า r^2 เข้าใกล้ 1 แสดงถึงตัวแปรทั้งสองมีความสัมพันธ์ดี โดยข้อมูลจะต้องมีการกระจายตัวแบบปกติ ข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติจะทำการแปลงข้อมูลในรูปลอการิทึมธรรมชาติ

เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเภสัชจลนศาสตร์และข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่มีค่า MPA AUC < 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ กับ MPA AUC > 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ จะใช้ Independent Samples test เมื่อข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ (แสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ถ้าข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติจะทดสอบด้วย Mann-Whitney U test (แสดงข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)) แต่ถ้าเปรียบเทียบกันระหว่างข้อมูลที่เป็นกลุ่มด้วยกันจะทดสอบโดยใช้ Pearson Chi-Square test (แสดงข้อมูลเป็น จำนวน (ร้อยละ))

การหาค่าจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้น MPA total โดยเลือกจุดเวลาที่สัมพันธ์กับค่า AUC และใช้ค่า AUC \geq 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย วิเคราะห์โดยใช้ receiver operating characteristic curve⁷⁶ (ROC curve) จะได้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความไว (sensitivity) (หาได้จากสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า AUC \geq 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) บนแกน y และ 1-ความจำเพาะ (1-specificity) (หาได้จากสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า AUC < 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) บนแกน x และใช้ทฤษฎี Youden index⁷⁷ (หาได้จากสูตร Youden index (J) = (sensitivity + specificity) - 1) ในการหาจุดตัดความเข้มข้น การแสดงผลใช้ตัวเลขท้ายเป็นจำนวนเต็มคือ 0 หรือ 5 เพื่อความง่ายในการนำไปใช้ การประเมินประสิทธิภาพการทำนายด้วยค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC (area under the ROC curve : AUROC) ควรมีค่ามากกว่า 0.8 ขึ้นไป ทั้งหมดนี้ใช้โปรแกรม STATA version 15.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

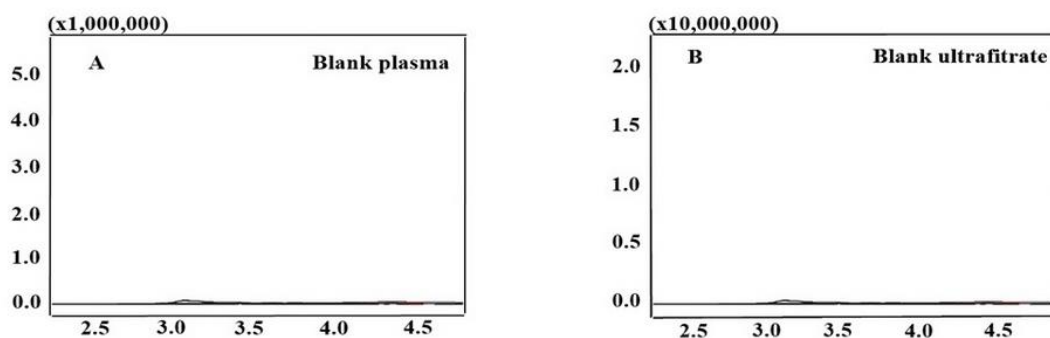
บทที่ 4

ผลการศึกษา

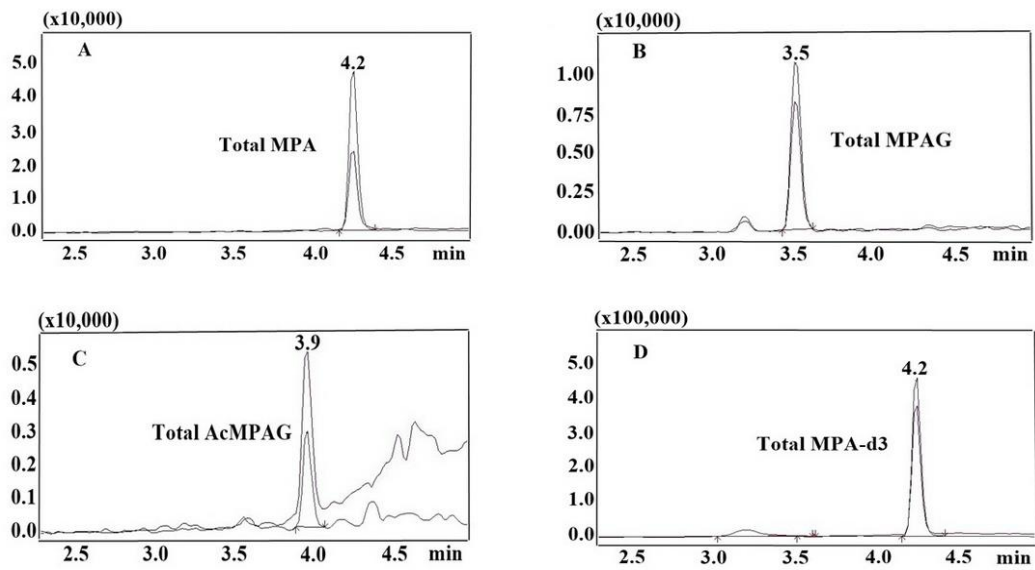
4.1 ผลทดสอบความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์

1. ความจำเพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์ (specificity/selectivity)

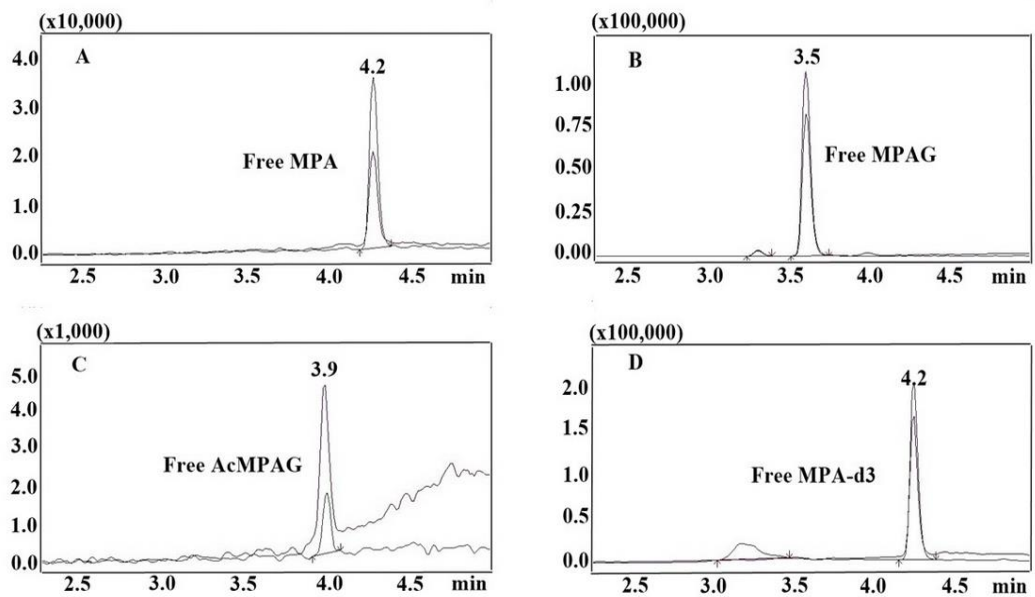
แสดงได้จากโครมาโตแกรมของสารแต่ละตัวที่ไม่มีพีคอื่นรบกวน พบว่าโครมาโตแกรมของสารแต่ละตัวทั้งรูป total และ free form แยกจากกันด้วยค่า retention time ของ MPA, MPAG, AcMPAG และ MPA-d₃ มีค่าเท่ากับ 4.275 ± 0.015 , 3.534 ± 0.012 , 3.955 ± 0.013 และ 4.267 ± 0.015 นาทีตามลำดับ แม้ว่า MPA และ MPA-d₃ จะออกที่เวลาใกล้เคียงกันมาก แต่สามารถแยกการตรวจจับได้ด้วย Mass Spectrometry และสารทั้ง 4 ไม่ถูกรบกวนด้วยสารอื่นๆในพลาสมา ดังแสดงในภาพที่ 5-7



รูปภาพที่ 5 แสดงสารละลายที่ไม่มีตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ (blank plasma และ blank ultrafiltrate)



รูปภาพที่ 6 แสดงสารละลายมาตรฐานของ total MPA (A), total MPAG (B), total AcMPAG (C) และ total MPA-d3 (D) ในตัวอย่างพลาสมา (blank plasma)



รูปภาพที่ 7 แสดงสารละลายมาตรฐานของ free MPA (A), free MPAG (B), free AcMPAG (C) และ free MPA-d3 (D) ในตัวอย่างพลาสมาที่กรองผ่าน Amicon filter (blank ultrafiltrate)

2. ความเข้มข้นต่ำสุดของ MPA, MPAG และ AcMPAG ที่วิธีนี้สามารถวัดได้ (lower limit of quantification, LLOQ)

ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของ MPA, MPAG และ AcMPAG total form ที่สามารถวิเคราะห์ได้ คือ 0.05, 0.5 และ 0.025 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ โดยค่าความถูกต้องและความเที่ยงตรงภายในวันเดียวกัน (Intra-day) (n = 5) และต่างวันกัน (Inter-day) (n = 15) ไม่เกิน ± 20 แสดงว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดดังกล่าวที่วิธีนี้วิเคราะห์ได้มีความถูกต้องและเที่ยงตรงที่ยอมรับได้ แสดงผลในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของ MPA, MPAG และ AcMPAG total form

| Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | Total MPA | Total MPAG | Total AcMPAG |
|--|-------------------|------------------|-------------------|
| | 0.05 | 0.5 | 0.025 |
| Intra-day accuracy (%)/ precision (%RSD) | 104.80%/ 2.89% | 95.04%/ 2.77% | 92.80%/ 7.08% |
| Inter-day accuracy (%)/ precision (%RSD) | 103.60%/ 1.16% | 97.52%/ 2.23% | 100.80%/ 7.94% |

ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของ MPA, MPAG และ AcMPAG free form ที่สามารถวิเคราะห์ได้ คือ 0.01, 0.125 และ 0.005 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีค่าความถูกต้องและความเที่ยงตรงภายในวันเดียวกัน (Intra-day) (n = 5) และต่างวันกัน (Inter-day) (n = 15) ไม่เกิน ± 20 แสดงว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดดังกล่าวที่วิธีนี้วิเคราะห์ได้มีความถูกต้องและเที่ยงตรงที่ยอมรับได้ แสดงผลในตารางที่ 9

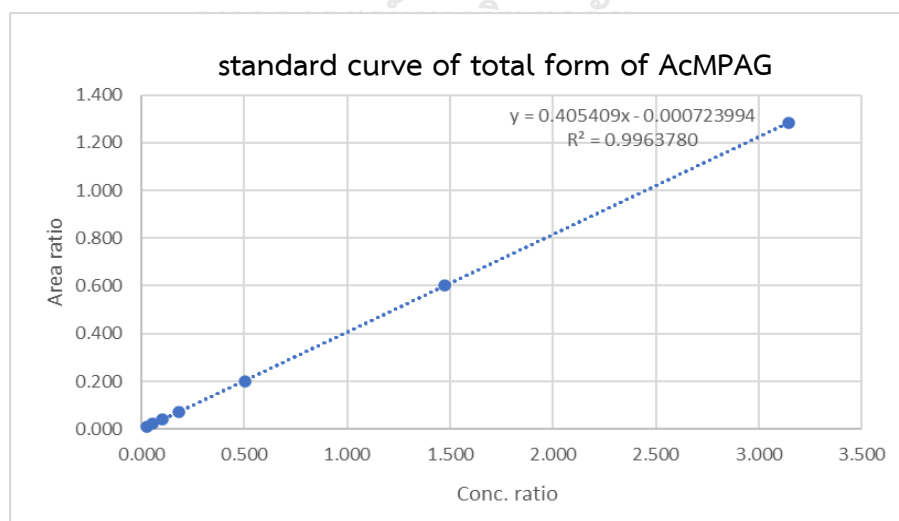
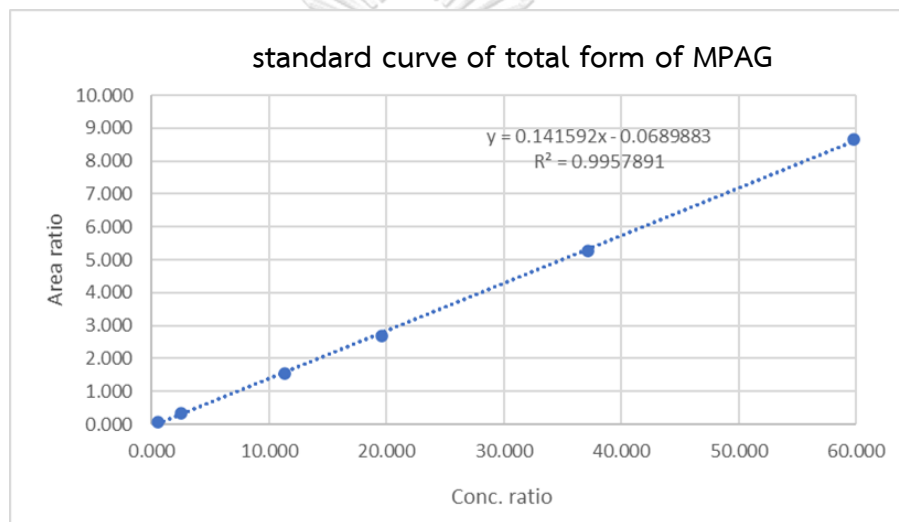
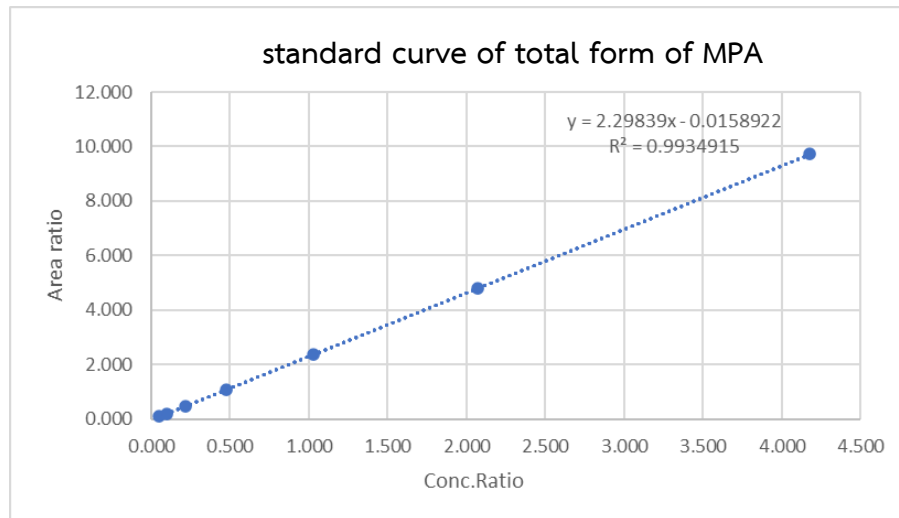
ตารางที่ 9 ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของ MPA, MPAG และ AcMPAG free form

| Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | Free MPA | Free MPAG | Free AcMPAG |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 0.01 | 0.125 | 0.005 |
| Intra-day accuracy (%)/ precision (%RSD) | 102.01%/ 2.26% | 101.38%/ 1.32% | 95.42%/ 13.18% |
| Inter-day accuracy (%)/ precision (%RSD) | 103.77%/ 3.29% | 101.36%/ 2.97% | 104.33%/ 2.81% |

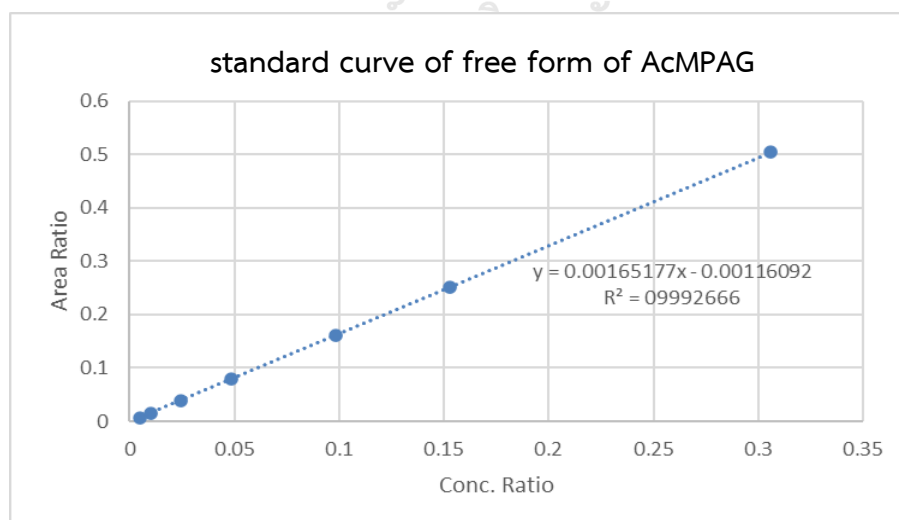
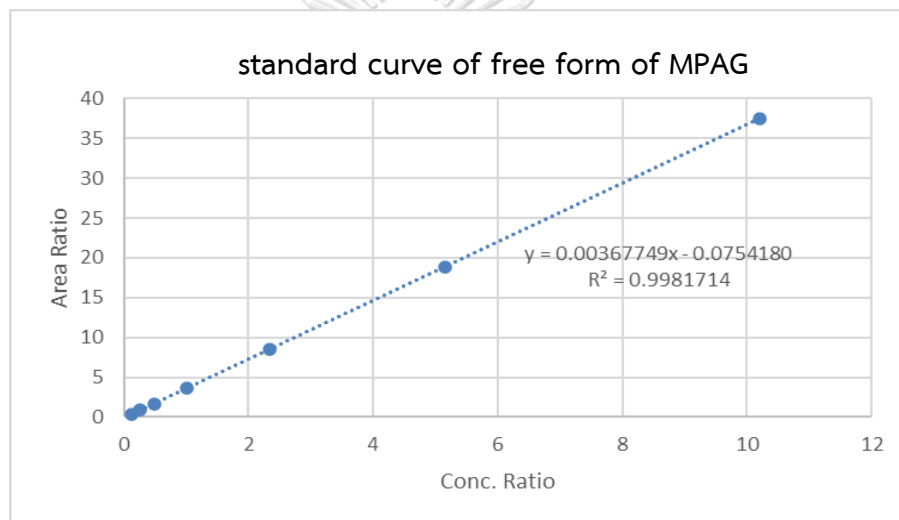
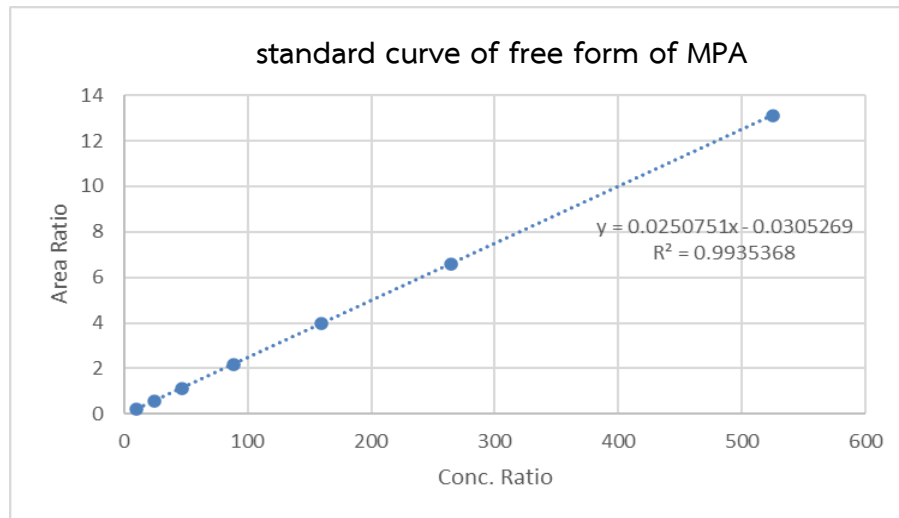
3. กราฟมาตรฐาน MPA, MPAG และ AcMPAG (standard calibration curve)

กราฟมาตรฐานของ MPA, MPAG และ AcMPAG total form ในช่วงความเข้มข้น 0.05-4, 0.5-60 และ 0.025-3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีความเป็นเส้นตรง ได้ค่า coefficient of determination (R^2) เท่ากับ 0.993, 0.995, 0.996 ตามลำดับมีค่าเข้าใกล้ 1 และค่าความเข้มข้นที่ได้จากกราฟมาตรฐานในแต่ละระดับความเข้มข้น (back calculation) เบี่ยงเบนจากความเข้มข้นจริงไม่เกิน $\pm 15\%$ (ดังแสดงในภาพที่ 8)

กราฟมาตรฐานของ MPA, MPAG และ AcMPAG free form ในช่วงความเข้มข้น 0.01-0.5, 0.125-10 และ 0.005-0.3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีความเป็นเส้นตรง ได้ค่า coefficient of determination (R^2) เท่ากับ 0.993, 0.998, 0.999 ตามลำดับมีค่าเข้าใกล้ 1 และค่าความเข้มข้นที่ได้จากกราฟมาตรฐานในแต่ละระดับความเข้มข้น (back calculation) เบี่ยงเบนจากความเข้มข้นจริงไม่เกิน $\pm 15\%$ (ดังแสดงในภาพที่ 9)



รูปภาพที่ 8 แสดงกราฟมาตรฐานของ MPA และเมทาบอลไลต์รูป total form ($\mu\text{g/ml}$)



รูปภาพที่ 9 แสดงกราฟมาตรฐานของ MPA และเมทาบอลิท์รูป free form ($\mu\text{g/ml}$)

4. ความถูกต้องและความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ (accuracy and precision)

ความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ MPA, MPAG และ AcMPAG แสดงด้วยค่า %accuracy ที่ 3 ระดับความเข้มข้น คือ ต่ำ (low), กลาง (medium) และสูง (high) ในช่วงความเข้มข้นของกราฟมาตรฐาน พบว่าค่า

-%accuracy ของ MPA total from ทั้ง 3 ระดับความเข้มข้นภายในวันเดียวกัน (Intra-day) (n = 5) และต่างวันกัน (Inter-day) (n = 15) มีค่าเท่ากับ 85.73 และ 86.09, 93.73 และ 97.21, 88.18 และ 95.84 ตามลำดับ MPAG มีค่าเท่ากับ 90.76 และ 90.72, 89.33 และ 91.00, 94.22 และ 96.85 ตามลำดับ AcMPAG มีค่าเท่ากับ 90.93 และ 98.49, 92.35 และ 99.65, 102.01 และ 101.40 ตามลำดับ

- %accuracy ของ MPA free form ทั้ง 3 ระดับความเข้มข้นภายในวันเดียวกัน (Intra-day) (n = 5) และต่างวันกัน (Inter-day) (n = 15) มีค่าเท่ากับ 96.36 และ 97.78, 108.99 และ 111.89, 108.79 และ 108.76 ตามลำดับ MPAG มีค่าเท่ากับ 97.55 และ 98.49, 90.53 และ 93.37, 91.96 และ 93.33 ตามลำดับ AcMPAG มีค่าเท่ากับ 87.23 และ 95.02, 98.38 และ 104.26, 89.35 และ 93.53 ตามลำดับ

จากผลดังกล่าวพบว่าค่าความถูกต้องที่ได้อยู่ในช่วง 85-115% ($\pm 15\%$ จาก 100) แสดงว่าวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นนี้มีความถูกต้องในการวัด MPA และเมทาบอลไลท์ ทั้ง total และ free form

ความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ MPA, MPAG และ AcMPAG แสดงด้วยค่า %RSD ที่ 3 ระดับความเข้มข้น คือ ต่ำ (low), กลาง (medium) และสูง (high) ในช่วงความเข้มข้นของกราฟมาตรฐาน พบว่าค่า

- %RSD ของ MPA total form ทั้ง 3 ระดับความเข้มข้นภายในวันเดียวกัน (Intra-day) (n = 5) และต่างวันกัน (Inter-day) (n = 15) มีค่าเท่ากับ 2.31 และ 1.29, 3.61 และ 3.13, 0.99 และ 7.06 ตามลำดับ MPAG มีค่าเท่ากับ 5.86 และ 4.11, 4.86 และ 5.35, 4.05 และ 5.71 ตามลำดับ AcMPAG มีค่าเท่ากับ 4.45 และ 6.71, 5.78 และ 7.80, 2.91 และ 2.90 ตามลำดับ

-%RSD ของ MPA free form ทั้ง 3 ระดับความเข้มข้นภายในวันเดียวกัน (Intra-day) (n = 5) และต่างวันกัน (Inter-day) (n = 15) มีค่าเท่ากับ 1.75 และ 1.74, 2.68 และ 2.62, 2.23 และ 0.45 ตามลำดับ MPAG มีค่าเท่ากับ 2.02 และ 2.24, 4.00 และ 4.17, 1.84 และ 1.64 ตามลำดับ AcMPAG มีค่าเท่ากับ 7.09 และ 7.17, 4.75 และ 5.14, 3.79 และ 4.45 ตามลำดับ

จากผลดังกล่าวพบว่าค่าความเที่ยงตรงที่ได้ %RSD ไม่เกิน $\pm 15\%$ แสดงว่าวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นนี้มีความเที่ยงตรงในการวัด MPA และเมทาบอลไลท์ ทั้ง total และ free form รายละเอียดทั้งหมดแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ความถูกต้องและความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ MPA, MPAG และ AcMPAG ทั้ง total และ free form

| | Concentration | | | Intra-day accuracy (%) / precision (%RSD) | | | Inter-day accuracy (%) / precision (%RSD) | | |
|--------------|---------------|------|--------|--|----------------|-----------------|--|----------------|-----------------|
| | MPA | MPAG | AcMPAG | MPA | MPAG | AcMPAG | MPA | MPAG | AcMPAG |
| Total | µg/ml | | | N = 5 | | | N = 15 | | |
| LQC | 0.15 | 1.5 | 0.075 | 85.73/ 2.31 | 90.76/ 5.86 | 90.93/ 4.45 | 86.09/ 1.29 | 90.72/ 4.11 | 98.49/ 6.71 |
| MQC | 1.5 | 30 | 1 | 93.73/ 3.61 | 89.33/ 4.86 | 92.34/ 5.78 | 97.21/ 3.13 | 91.00/ 5.35 | 99.65/ 7.80 |
| HQC | 3 | 50 | 2 | 88.18/ 0.99 | 94.22/ 4.05 | 102.01/ 2.91 | 95.84/ 7.06 | 96.85/ 5.71 | 101.40/ 2.90 |
| Free | µg/ml | | | N = 5 | | | N = 15 | | |
| LQC | 0.03 | 0.35 | 0.015 | 96.36/ 1.75 | 97.55/ 2.02 | 87.23/ 7.09 | 97.78/ 1.74 | 98.49/ 2.24 | 95.02/ 7.17 |
| MQC | 0.2 | 4 | 0.1 | 108.99/ /2.68 | 90.53/ 4.00 | 98.38/ 4.75 | 111.89/ 2.62 | 93.37/ 4.17 | 104.26/ 5.14 |
| HQC | 0.4 | 8 | 0.2 | 108.79/ /2.23 | 91.96/ 1.84 | 89.35/ 3.79 | 108.76/ 0.45 | 93.33/ 1.64 | 93.53/ 4.45 |

5. ประสิทธิภาพในการสกัด (แสดงด้วย%recovery)

เมื่อทำการสกัดสาร MPA, MPAG และ AcMPAG ในพลาสมาด้วยการตกตะกอนโปรตีนโดยใช้เมทานอล ที่ 3 ระดับความเข้มข้น คือ ต่ำ (low), กลาง (medium) และสูง (high) ในช่วงความเข้มข้นของกราฟมาตรฐาน พบว่าค่า

- %recovery ของ MPA total form และ MPA free form ทั้ง 3 ระดับความเข้มข้น มีค่าเท่ากับ 92.15 และ 90.85, 88.21 และ 94.76, 94.18 และ 92.04% ตามลำดับ

- %recovery ของ MPAG total form และ MPAG free form ทั้ง 3 ระดับความเข้มข้น มีค่าเท่ากับ 87.00 และ 90.58, 85.73 และ 91.82, 87.02 และ 89.77% ตามลำดับ

- %recovery ของ AcMPAG total form และ AcMPAG free form ทั้ง 3 ระดับความเข้มข้น มีค่าเท่ากับ 89.33 และ 88.07, 85.54 และ 91.90, 86.12 และ 90.20% ตามลำดับ รายละเอียดแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ประสิทธิภาพในการสกัดสาร MPA, MPAG และ AcMPAG ทั้ง total และ free form (n = 5)

| Compound | %recovery (%RSD) | | |
|--------------|------------------|--------------|--------------|
| | LQC | MQC | HQC |
| Total MPA | 92.12 (5.65) | 88.21 (4.87) | 94.18 (5.07) |
| Total MPAG | 87.00 (3.26) | 85.73 (5.81) | 87.02 (4.94) |
| Total AcMPAG | 89.33 (7.79) | 85.54 (8.66) | 86.12 (6.66) |
| Free MPA | 90.85 (3.78) | 94.76 (2.29) | 92.04 (1.66) |
| Free MPAG | 90.58 (2.23) | 91.82 (2.37) | 89.77 (2.29) |
| Free AcMPAG | 88.07 (4.59) | 91.90 (2.47) | 90.20 (2.63) |

6. matrix effect

การทดสอบ matrix effect ของสาร MPA, MPAG และ AcMPAG ทั้ง total และ free form ในพลาสมา ที่ความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ความเข้มข้นระดับต่ำ (low) และสูง (high) ในช่วงความเข้มข้นของกราฟมาตรฐาน พบว่าค่า IS normalized matrix factor ของสาร MPA, MPAG และ AcMPAG ทั้ง total และ free form ทั้ง 2 ระดับความเข้มข้น แสดงในตารางที่ 12 ค่าที่ได้อยู่ในช่วง 0.80-1.20 แสดงว่าวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นนี้ไม่มี matrix effect

ตารางที่ 12 matrix effect ของสาร MPA, MPAG และ AcMPAG ทั้ง total และ free form (n = 3)

| Compound | IS normalized matrix factor | |
|--------------|-----------------------------|--------------------------|
| | (Mean \pm SD, (%RSD)) | |
| | LQC | HQC |
| Total MPA | 1.00 \pm 0.04 (3.68) | 0.97 \pm 0.126 (13.03) |
| Total MPAG | 1.03 \pm 0.033 (3.20) | 0.97 \pm 0.101 (10.42) |
| Total AcMPAG | 1.02 \pm 0.334 (3.31) | 0.93 \pm 0.090 (9.59) |
| Free MPA | 1.06 \pm 0.04 (4.07) | 0.92 \pm 0.03 (3.24) |
| Free MPAG | 1.05 \pm 0.04 (4.21) | 0.92 \pm 0.02 (2.42) |
| Free AcMPAG | 1.00 \pm 0.04 (4.42) | 0.88 \pm 0.03 (3.16) |

7. dilution integrity

แสดงด้วย %accuracy และ %RSD ผลที่ได้แสดงในตารางที่ 13 ค่าที่ได้ทั้งหมดไม่เกิน $\pm 15\%$ แสดงว่าสามารถทำการเจือจางสารเพื่อให้วัดค่าในช่วงความเข้มข้นของกราฟมาตรฐานได้และคำนวณกลับด้วย dilution factor ได้ค่าที่ถูกต้องและเที่ยงตรง

ตารางที่ 13 dilution integrity ของ total MPA, total MPAG และ free MPAG

| Compound | dilution factor | accuracy (%)/ precision (%RSD) |
|------------|-----------------|--------------------------------------|
| Total MPA | 1 : 2 | 90.61 / 3.10 |
| | 1 : 5 | 90.51 / 3.54 |
| Total MPAG | 1 : 2 | 97.14 / 6.21 |
| | 1 : 5 | 93.38 / 5.07 |
| Free MPAG | 1 : 5 | 99.22 / 3.71 |
| | 1 : 10 | 96.55 / 1.50 |

4.2 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย (Demographic data)

การศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเข้าร่วมจำนวน 20 ราย แบ่งเป็น เพศชาย จำนวน 15 ราย และเพศหญิง จำนวน 5 ราย โดยจำนวนทั้งหมดนี้แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีสถานะสมองตาย (Cadaveric donor) เป็นส่วนใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 85 นอกนั้นเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (Living donor) คิดเป็นร้อยละ 15 ก่อนผู้ป่วยทำการปลูกถ่ายไตส่วนใหญ่ผู้ป่วยร้อยละ 95 ได้รับการฟอกเลือดในการขจัดของเสียออกจากร่างกาย ที่เหลือได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุที่นำมาสู่การปลูกถ่ายไต คิดเป็นร้อยละ 45 สาเหตุรองลงมาคือ Chronic glomerulonephritis คิดเป็นร้อยละ 15, Diabetic nephropathy กับ IgA nephropathy คิดเป็นร้อยละ 10, และ Obstructive uropathy, Congenital cystic disease, Hypertensive nephropathy, รวมทั้ง Chronic glomerular nephritis คิดเป็นร้อยละ 5 เป็นต้น

ค่าความดันโลหิตทั้งก่อนและหลังรับประทานยามีค่าสูงกว่าค่ามาตรฐาน ค่า systolic blood pressure หลังปลูกถ่ายไตมีค่าต่ำลงเล็กน้อย ค่าเม็ดเลือดแดง ฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต ต่ำกว่าค่าปกติ เป็นปกติของผู้ป่วยโรคไตที่จะมีภาวะซีด

ค่าเฉลี่ยการทำงานของไตทั้งก่อนและหลังได้รับยายังไม่ปกติ ทั้งค่าครีเอตินีน, ค่า eGFR MDRD thai และค่า BUN แต่พบว่าหลังปลูกถ่ายไตแล้ว 3 วัน ค่า eGFR ดีขึ้นและค่าครีเอตินีนลดลง ผู้ป่วยทุกรายมีการทำงานของไตเป็นปกติดูจากเอนไซม์ในตับ และระดับอัลบูมินอยู่ในเกณฑ์ปกติรายละเอียดดังกล่าวแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย

| Parameter | Mean \pm SD |
|-------------------------------------|-------------------|
| จำนวนผู้ป่วย (คน) | 20 |
| เพศ | |
| -ชาย | 15 (75%) |
| -หญิง | 5 (25%) |
| อายุ (ปี) | 41.45 \pm 9.14 |
| น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) | 60.99 \pm 9.46 |
| ส่วนสูง (เซนติเมตร) | 167.60 \pm 9.89 |
| -ชนิดของการปลูกถ่าย | |
| Living donor (n, %) | 3 (15%) |
| Cadaveric donor (n, %) | 17 (85%) |
| -โรคของผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่าย | |
| Diabetic nephropathy (n, %) | 2 (10%) |
| IgA nephropathy (n, %) | 2 (10%) |
| Obstructive uropathy (n, %) | 1 (5%) |
| Congenital cystic disease (n, %) | 1 (5%) |
| Chronic glomerulonephritis (n, %) | 3 (15%) |
| Unknown (n, %) | 9 (45%) |
| Hypertensive nephropathy (n, %) | 1 (5%) |
| Chronic glomerular nephritis (n, %) | 1 (5%) |
| -การรักษาก่อนหน้าการปลูกถ่ายไต | |
| การฟอกเลือด (n, %) | 19 (95%) |
| การล้างไตทางช่องท้อง (n, %) | 1 (5%) |
| -ขนาดของยา | |
| mycophenolate sodium dose (mg/d) | 1080 \pm 0 |
| tacrolimus daily dose (mg/d) | 6.73 \pm 1.99 |
| prednisolone daily dose (mg/d) | 56.50 \pm 8.29 |

ตารางที่ 14 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา (ต่อ)

| Parameter | Mean \pm SD | |
|--|--------------------|--------------------|
| | ก่อนได้รับยา | หลังได้รับยา |
| -ความดันโลหิต | | |
| systolic blood pressure (mmHg) (ค่าปกติ : 120 mmHg) | 173.45 \pm 29.38 | 163.30 \pm 21.77 |
| diastolic blood pressure (mmHg) (ค่าปกติ : 80 mmHg) | 99.90 \pm 21.27 | 98.80 \pm 13.15 |
| -ข้อมูลเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว | | |
| Red blood cell count ($\times 10^6$ /uL)(ค่าปกติ : 4.6-6.0 $\times 10^6$ /uL) | 3.79 \pm 0.56 | 3.38 \pm 0.59 |
| Hemoglobin (g/dL) (ค่าปกติ : 13.0-17.0 g/dL) | 10.54 \pm 1.80 | 9.33 \pm 1.67 |
| Hematocrit (%) (ค่าปกติ : 39.0-51.0%) | 33.04 \pm 5.02 | 28.81 \pm 4.63 |
| Platelet ($\times 10^3$ /uL) (ค่าปกติ : 150.0-450.0 $\times 10^3$ /uL) | 206.75 \pm 67.54 | 181.20 \pm 52.62 |
| White blood cell count ($\times 10^3$ /uL) (ค่าปกติ : 4.5-11.0 $\times 10^3$ /uL) | 6.24 \pm 2.07 | 9.87 \pm 3.10 |
| Absolute lymphocyte count (ค่าปกติ: 1.0-4.8 $\times 10^3$ /uL) | 1.21 \pm 0.52 | 0.44 \pm 0.37 |
| -การทำงานของไต | | |
| creatinine (mg/dL) (ค่าปกติ : 0.7-1.2 mg/dL) | 10.15 \pm 3.63 | 6.72 \pm 4.62 |
| eGFR MDRD thai (mL/min) | 13.86 \pm 4.38 | 27.66 \pm 20.83 |
| BUN (mg/dl) (ค่าปกติ : 7-20 mg/dl) | 51.35 \pm 26.56 | 59.05 \pm 29.40 |
| -การทำงานของตับ | | |
| albumin (g/dL) (ค่าปกติ : 3.5-5.0 g/dL) | 3.79 \pm 0.51 | 3.66 \pm 0.51 |
| bilirubin (mg/dL) (ค่าปกติ : 0.2-1.2 mg/dL) | 0.64 \pm 0.24 | 0.51 \pm 0.19 |
| AST (U/l) (ค่าปกติ : 5-35 U/l) | 23.15 \pm 13.33 | 19.75 \pm 11.20 |
| ALT (U/l) (ค่าปกติ : 0-40 U/l) | 18.00 \pm 11.58 | 18.60 \pm 10.97 |

ผลการรักษาทางคลินิก (clinical outcome) รายบุคคลของผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบส่วนน้อยที่มีการทำงานของไตเป็นแบบ Delay graft function (DGF) คือต้องทำการฟอกเลือดหลังจากปลูกถ่ายไตในระยะต้นเนื่องจากระดับของเสียในร่างกายไม่ลดลง เกือบทั้งหมดไม่มีการปฏิเสธไต มีเพียงรายเดียวที่ปฏิเสธไตรายละเอียดตามตารางที่ 15 (ข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในภาคผนวก2)

ตารางที่ 15 แสดง clinical outcome หลังผู้ป่วยจำนวน 20 รายได้รับการปลูกถ่ายไต

| clinical outcome | N (%) |
|--------------------------|-----------|
| -Graft function | |
| Normal function | 18 (90%) |
| Delay graft function | 2 (10%) |
| -Rejection status | |
| No rejection | 19 (95 %) |
| Rejection | 1 (5 %) |

4.3 ระดับยาและค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ mycophenolic acid และเมทาบอลิท์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบจำนวน 20 ราย

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ AUC_{0-12h} C_{min} C_{max} T_{max} และระดับยาเฉลี่ยของ mycophenolic acid และเมทาบอลิท์ทั้ง total และ free form ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย แสดงผลในตารางที่ 16 และกราฟโปรไฟล์แสดงระดับยาเฉลี่ยสเกล log กับเวลาของ MPA และเมทาบอลิท์ total form (ภาพที่ 10) และ free form (ภาพที่ 11) เพื่อแสดงสัดส่วนของสารทั้งสามตัว ส่วนภาพที่ 12-14 แสดงสัดส่วน total และ free form ของสารแต่ละตัว รายละเอียดของข้อมูลระดับยาทั้งหมดดูในภาคผนวก 3 และกราฟโปรไฟล์ระดับยากับเวลาของ MPA กับเมทาบอลิท์ในแต่ละบุคคลทั้งรูป total และ free form (แสดงในภาคผนวก4) การศึกษานี้ได้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPAG กับ AcMPAG free form ซึ่งยังไม่มีรายงาน

% free fraction (free form/total form) เฉลี่ยของ MPA, MPAG และ AcMPAG ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย มีค่า 1.22% (1.16-1.29), 27.56% (26.44-28.73) และ 6.49% (6.16-6.84) ตามลำดับ แสดงผลในตารางที่ 17 ซึ่ง % free fraction ของ MPAG และ AcMPAG ยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน

เมื่ออ้างอิงจากการศึกษา van Gelder และคณะ กับ Oellerich และคณะ^{9, 10} ว่ายามีประสิทธิภาพในการป้องกันการปฏิเสธไตได้จะต้องมีค่า MPA AUC อยู่ในช่วง 30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ การศึกษานี้พบผู้ป่วย 15 ราย เท่ากับร้อยละ 75 มีค่า MPA AUC มากกว่า 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 2 รายใน 15 รายนี้มีค่า MPA AUC มากกว่า 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (61.95 และ 68.85 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) ที่เหลือ 5 ราย MPA AUC น้อยกว่า 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ จากการตรวจตามเกณฑ์ทางคลินิกพบ 1 รายใน 5 รายนี้ที่เข้าเกณฑ์การปฏิเสธไต ผู้ป่วยรายนี้มีค่า MPA AUC 17.38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$

เมื่อนำข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งหมดมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีค่า MPA AUC $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ และกลุ่มที่มีค่า MPA AUC $< 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ พบเพียงค่า C_{min} ของ MPA total form เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (1.57 ± 0.54 vs 0.80 ± 0.44 , P -value = 0.011) นอกนั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งข้อมูลแลปพื้นฐานของผู้ป่วย รวมถึงค่า albumin และ bilirubin ไม่พบความแตกต่าง (P -value > 0.05) พบเพียงค่าการทำงานของไตที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ creatinine ในวันที่3 ในวันที่7 ใน1 เดือน BUN และ eGFR MDRD_{thai} (P -value = 0.013, 0.029, 0.040, 0.036 และ 0.026 ตามลำดับ) ขนาดของยา tacrolimus ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.5 ± 2.23 vs 7.4 ± 0.82 , P -value = 0.396) แต่ขนาดของยา prednisolone พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบ

กันระหว่างกลุ่ม (53.67 ± 6.11 vs 65.00 ± 8.66 , P -value = 0.004) การตรวจพบทางคลินิกพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเพียงการเกิด DGF เท่านั้น (P -value = 0.010) ทั้งหมดแสดงในตารางที่ 18-19)



ตารางที่ 16 Geometric mean (95%CI) ของระดับสารแต่ละจุดเวลาและค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ mycophenolic acid (MPA) และเมตาบอไลต์ total และ free form ในพลาสมาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย

| Time point | tMPA (µg/ml) | fMPA (µg/ml) | tMPAG (µg/ml) | fMPAG (µg/ml) | tAcMPAG (µg/ml) | fAcMPAG (µg/ml) |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------|------------------------|
| C ₀ | 2.29 (1.64-3.20) | 0.027 (0.019-0.039) | 56.21 (46.29-68.26) | 14.844 (11.244-19.598) | 0.31 (0.23-0.42) | 0.021 (0.013-0.033) |
| C _{0.5} | 2.29 (1.73-3.03) | 0.027 (0.020-0.036) | 55.18 (45.67-66.67) | 14.002 (10.382-18.882) | 0.30 (0.23-0.40) | 0.021 (0.014-0.032) |
| C ₁ | 2.90 (2.09-4.01) | 0.033 (0.024-0.046) | 54.58 (44.68-66.68) | 13.771 (10.219-18.559) | 0.34 (0.26-0.45) | 0.022 (0.015-0.032) |
| C _{1.5} | 5.52 (3.46-8.80) | 0.069 (0.043-0.111) | 58.07 (49.68-67.88) | 16.055 (12.469-20.674) | 0.54 (0.40-0.72) | 0.033 (0.022-0.048) |
| C ₂ | 4.13 (2.77-6.16) | 0.054 (0.035-0.082) | 62.40 (54.06-72.02) | 18.385 (14.338-23.572) | 0.53 (0.38-0.74) | 0.033 (0.022-0.050) |
| C _{2.5} | 3.30 (2.34-4.64) | 0.042 (0.028-0.062) | 62.32 (53.68-72.36) | 17.920 (13.989-22.956) | 0.47 (0.34-0.65) | 0.031 (0.020-0.047) |
| C ₃ | 2.94 (2.03-4.26) | 0.037 (0.025-0.055) | 64.29 (54.50-75.84) | 17.890 (13.880-23.058) | 0.43 (0.30-0.62) | 0.030 (0.019-0.046) |
| C _{3.5} | 2.45 (1.90-3.16) | 0.030 (0.024-0.039) | 62.92 (53.05-74.62) | 18.076 (14.350-22.771) | 0.37 (0.26-0.52) | 0.025 (0.015-0.040) |
| C ₄ | 2.38 (1.89-3.01) | 0.029 (0.023-0.036) | 61.11 (51.82-72.06) | 16.514 (12.887-21.163) | 0.34 (0.25-0.47) | 0.022 (0.014-0.034) |
| C ₆ | 2.33 (1.70-3.19) | 0.028 (0.021-0.038) | 57.04 (46.87-69.42) | 16.365 (12.433-21.540) | 0.32 (0.25-0.40) | 0.020 (0.014-0.028) |
| C ₈ | 2.43 (1.80-3.30) | 0.030 (0.022-0.041) | 55.29 (45.23-67.58) | 15.232 (11.318-20.501) | 0.31 (0.24-0.41) | 0.020 (0.014-0.030) |
| C ₁₀ | 2.36 (1.70-3.28) | 0.028 (0.021-0.039) | 52.78 (42.60-65.40) | 14.528 (10.624-19.866) | 0.29 (0.21-0.40) | 0.019 (0.013-0.028) |
| C ₁₂ | 1.78 (1.28-2.47) | 0.022 (0.016-0.029) | 49.29 (39.25-61.90) | 14.008 (10.475-18.731) | 0.21 (0.14-0.31) | 0.013 (0.008-0.020) |
| AUC ₀₋₁₂ (µg·h/ml) | 37.06 (30.63-44.84) | 0.475 (0.397-0.568) | 691.55 (580.76-823.47) | 193.590 (149.542-250.612) | 4.53 (3.65-5.63) | 0.300 (0.216-0.418) |
| C _{min} (µg/ml) | 1.23 (0.96-1.57) | 0.014 (0.011-0.017) | 42.88 (34.97-52.58) | 11.045 (8.229-14.824) | 0.15 (0.12-0.20) | 0.009 (0.006-0.013) |
| C _{max} (µg/ml) | 8.13 (5.51-11.99) | 0.112 (0.074-0.170) | 73.83 (63.44-85.93) | 21.206 (16.811-26.750) | 0.73 (0.55-0.98) | 0.053 (0.037-0.076) |
| T _{max} (h) | 1.65 (1.30-2.11) | 1.619 (1.239-2.115) | 2.49 (2.07-3.00) | 2.343 (2.042-2.688) | 1.90 (1.58-2.29) | 1.612 (1.162-2.236) |

ตารางที่ 17 Geometric mean (95%CI) ของ % free fraction เฉลี่ยของ MPA และเมทาบอลิทในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 20 ราย

| Time point | MPA | MPAG | AcMPAG |
|--------------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| C ₀ (%) (n = 20) | 1.19 (0.96-1.49) | 26.41 (22.06-31.61) | 6.66 (5.35-8.29) |
| C _{0.5} (%) (n = 20) | 1.16 (0.92-1.46) | 25.37 (20.98-30.69) | 6.87 (5.51-8.57) |
| C ₁ (%) (n = 20) | 1.14 (0.91-1.42) | 25.23 (20.90-30.45) | 6.50 (5.29-7.99) |
| C _{1.5} (%) (n = 20) | 1.25 (1.00-1.57) | 27.65 (23.52-32.49) | 6.08 (4.96-7.46) |
| C ₂ (%) (n = 20) | 1.30 (1.03-1.65) | 29.46 (25.18-34.47) | 6.19 (5.06-7.57) |
| C _{2.5} (%) (n = 20) | 1.27 (1.02-1.57) | 28.75 (24.30-34.03) | 6.56 (5.40-7.95) |
| C ₃ (%) (n = 20) | 1.25 (1.02-1.53) | 27.83 (23.78-32.56) | 6.97 (5.97-8.14) |
| C _{3.5} (%) (n = 20) | 1.24 (1.04-1.48) | 28.73 (25.36-32.55) | 6.67 (5.58-7.97) |
| C ₄ (%) (n = 20) | 1.21 (1.01-1.45) | 27.02 (23.08-31.65) | 6.38 (5.03-8.11) |
| C ₆ (%) (n = 20) | 1.22 (1.02-1.46) | 28.69 (24.77-33.24) | 6.27 (5.14-7.67) |
| C ₈ (%) (n = 20) | 1.23 (1.01-1.50) | 27.55 (23.26-32.63) | 6.55 (5.30-8.10) |
| C ₁₀ (%) (n = 20) | 1.20 (1.01-1.42) | 27.52 (23.43-32.33) | 6.67 (5.51-8.07) |
| C ₁₂ (%) (n = 20) | 1.21 (1.02-1.45) | 28.42 (25.10-32.17) | 6.06 (4.83-7.62) |
| All samples (%) (n= 260) | 1.22 (1.16-1.29) | 27.56 (26.44-28.73) | 6.49 (6.16-6.84) |

ตารางที่ 18 เปรียบเทียบค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และเมทาบอลิท์ระหว่างกลุ่มที่ค่า MPA AUC < 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ กับ MPA AUC $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$

| Parameter | MPA AUC < 30 | MPA AUC ≥ 30 | P-value |
|-------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| Cmin tMPA ^a | 0.80 \pm 0.44 | 1.57 \pm 0.54 | 0.011* |
| Cmax tMPA | 7.79 \pm 7.31 | 11.44 \pm 6.42 | 0.300 |
| Tmax tMPA | 1.23 \pm 1.05 | 1.75 \pm 0.73 | 0.255 |
| tMPAG AUC | 677.87 \pm 206.07 | 759.74 \pm 311.24 | 0.593 |
| Cmin tMPAG | 44.81 \pm 14.12 | 47.60 \pm 22.89 | 0.802 |
| Cmax tMPAG | 71.52 \pm 25.96 | 79.72 \pm 26.50 | 0.555 |
| Tmax tMPAG ^b | 2.12 (0.00-3.19) | 2.47 (1.45-3.10) | 0.569 |
| tAcMPAG AUC | 3.87 (2.41-5.27) | 5.13 (3.14-6.84) | 0.176 |
| Cmin tAcMPAG | 0.12 \pm 0.08 | 0.19 \pm 0.07 | 0.074 |
| Cmax tAcMPAG | 0.56 (0.39-1.03) | 0.75 (0.42-1.52) | 0.315 |
| Tmax tAcMPAG | 1.43 \pm 1.12 | 1.96 \pm 0.85 | 0.279 |
| fMPA AUC | 0.41 \pm 0.16 | 0.54 \pm 0.19 | 0.181 |
| Cmin fMPA | 0.01 \pm 0.008 | 0.02 \pm 0.006 | 0.344 |
| Cmax fMPA | 0.08 (0.047-0.335) | 0.15 (0.053-0.197) | 0.631 |
| Tmax fMPA | 1.52 \pm 0.80 | 1.79 \pm 0.85 | 0.547 |
| fMPAG AUC | 245.34 (167.28-315.74) | 175.69 (123.38-297.47) | 0.359 |
| Cmin fMPAG | 17.06 (9.79-21.52) | 8.50 (6.25-15.62) | 0.239 |
| Cmax fMPAG | 26.64 (18.08-34.57) | 20.16 (13.97-22.82) | 0.239 |
| Tmax fMPAG | 1.39 \pm 1.35 | 2.12 \pm 1.06 | 0.232 |
| fAcMPAG AUC | 0.31 (0.21-0.53) | 0.28 (0.15-0.63) | 0.965 |
| Cmin fAcMPAG | 0.01 (0.0058-0.0181) | 0.01 (0.0048-0.0165) | 0.930 |
| Cmax fAcMPAG | 0.05 (0.0363-0.1034) | 0.04 (0.0284-0.1191) | 0.694 |
| Tmax fAcMPAG | 1.32 \pm 1.21 | 1.82 \pm 0.95 | 0.350 |

ข้อมูลถูกนำเสนอในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)

^aข้อมูลเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่มีการกระจายแบบปกติจะใช้ Independent Samples Test, $P < 0.05$

^bข้อมูลเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่มีการกระจายแบบไม่ปกติจะใช้ Mann-Whitney U test, $P < 0.05$

ตารางที่ 19 เปรียบเทียบค่าแลปพื้นฐานทางคลินิกในระหว่างกลุ่มที่ค่า MPA AUC < 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ กับ MPA AUC $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$

| Parameter | MPA AUC < 30 | MPA AUC ≥ 30 | P-value |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------|
| -before | | | |
| albumin ^a | 3.52 \pm 0.64 | 3.88 \pm 0.45 | 0.180 |
| bilirubin | 0.80 \pm 0.33 | 0.58 \pm 0.19 | 0.090 |
| -before | | | |
| creatinine | 11.01 \pm 5.50 | 9.86 \pm 2.99 | 0.552 |
| eGFR MDRD_thai | 14.09 \pm 4.42 | 13.78 \pm 4.52 | 0.896 |
| BUN | 46.00 (22-81.5) | 42.00 (35-58) | 0.694 |
| -after | | | |
| creatinine day3 ^b | 12.14 (7.57-14.50) | 3.96 (2.32-7.07) | 0.013* |
| creatinine day7 | 2.68 (2.07-7.09) | 1.51 (1.30-2.38) | 0.029* |
| creatinine 1 month | 2.34 (1.57-3.66) | 1.35 (1.11-1.89) | 0.040* |
| creatinine 6 month | 1.42 (1.40-3.78) | 1.37 (1.18-2.21) | 0.337 |
| creatinine 1 year | 1.91 (1.43-4.49) | 1.36 (1.03-1.93) | 0.127 |
| eGFR MDRD_thai | 10.68 (9.38-19.41) | 28.19 (13.89-48.94) | 0.026* |
| BUN | 76.00 (57.5-101.5) | 47.00 (31-60) | 0.036* |
| -after | | | |
| albumin | 3.52 \pm 0.66 | 3.81 \pm 0.46 | 0.337 |
| bilirubin | 0.82 \pm 0.29 | 0.53 \pm 0.20 | 0.896 |
| -before | | | |
| RBC | 4.03 \pm 0.32 | 3.71 \pm 0.61 | 0.282 |
| Hemoglobin | 11.60 \pm 1.38 | 10.19 \pm 1.83 | 0.133 |
| Hematocrit | 35.28 \pm 3.26 | 31.91 \pm 5.34 | 0.205 |
| Platelets | 189.40 \pm 35.42 | 212.53 \pm 75.43 | 0.522 |

ข้อมูลถูกนำเสนอในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)

^aข้อมูลเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่มีการกระจายแบบปกติจะใช้ Independent Samples Test, $P < 0.05$

^bข้อมูลเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่มีการกระจายแบบไม่ปกติจะใช้ Mann-Whitney U test, $P < 0.05$

ตารางที่ 19 เปรียบเทียบค่าแลปพื้นฐาน และการตรวจพบทางคลินิก และขนาดยาที่ใช้ในระหว่างกลุ่มที่ค่า MPA AUC < 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ กับ MPA AUC $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (ต่อ)

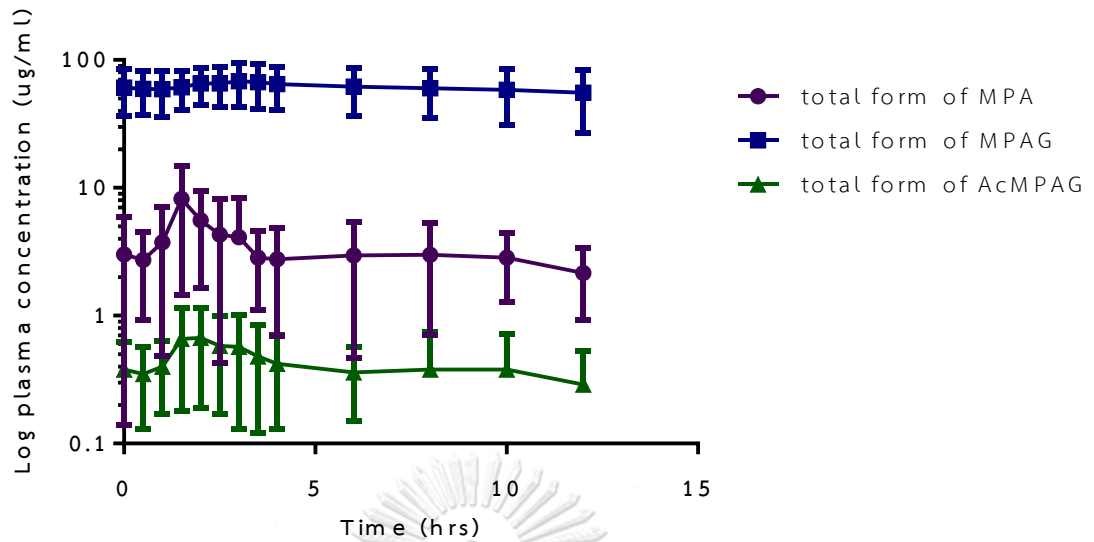
| Parameter | MPA AUC < 30 | MPA AUC ≥ 30 | P-value |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Absolute lymphocyte count. | 0.96 \pm 0.19 | 1.29 \pm 0.58 | 0.239 |
| -after | | | |
| RBC ^a | 3.50 \pm 0.47 | 3.34 \pm 0.63 | 0.619 |
| Hemoglobin | 10.04 \pm 1.61 | 9.09 \pm 1.67 | 0.284 |
| Hematocrit | 30.54 \pm 4.37 | 28.23 \pm 4.71 | 0.348 |
| Platelets | 149.60 \pm 35.81 | 191.73 \pm 53.99 | 0.124 |
| Absolute lymphocyte count. ^b | 0.21 (0.11-0.49) | 0.42 (0.23-0.57) | 0.150 |
| -rejection status ^c | | | |
| no | 4 (20%) | 15 (75%) | 0.076 |
| yes | 1 (5%) | 0 (0%) | |
| -graft function | | | |
| normal function | 3 (15%) | 15 (75%) | 0.010* |
| DGF | 2 (10%) | 0 (0%) | |
| -BK viremia status | | | |
| no | 5 (25%) | 13 (65%) | 0.389 |
| yes | 0 (0%) | 2 (10%) | |
| -CMV viremia status | | | |
| no | 2 (10%) | 10 (50%) | 0.292 |
| yes | 3 (15%) | 5 (25%) | |
| ขนาดยาของ tacrolimus | 7.40 \pm 1.29 | 6.87 \pm 2.38 | 0.642 |
| ขนาดยาของ prednisolone | 65.00 \pm 8.66 | 54.00 \pm 6.03 | 0.005* |

ข้อมูลถูกนำเสนอในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) และจำนวน (ร้อยละ)

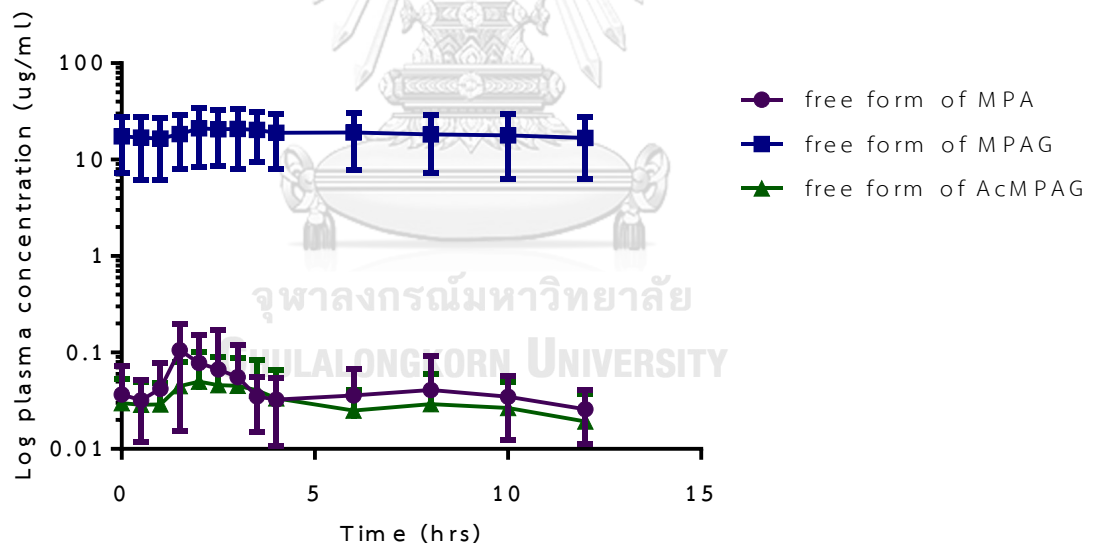
^aเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่มีการกระจายแบบปกติจะใช้ Independent Samples Test, $P < 0.05$

^bเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่มีการกระจายแบบไม่ปกติจะใช้ Mann-Whitney U test, $P < 0.05$

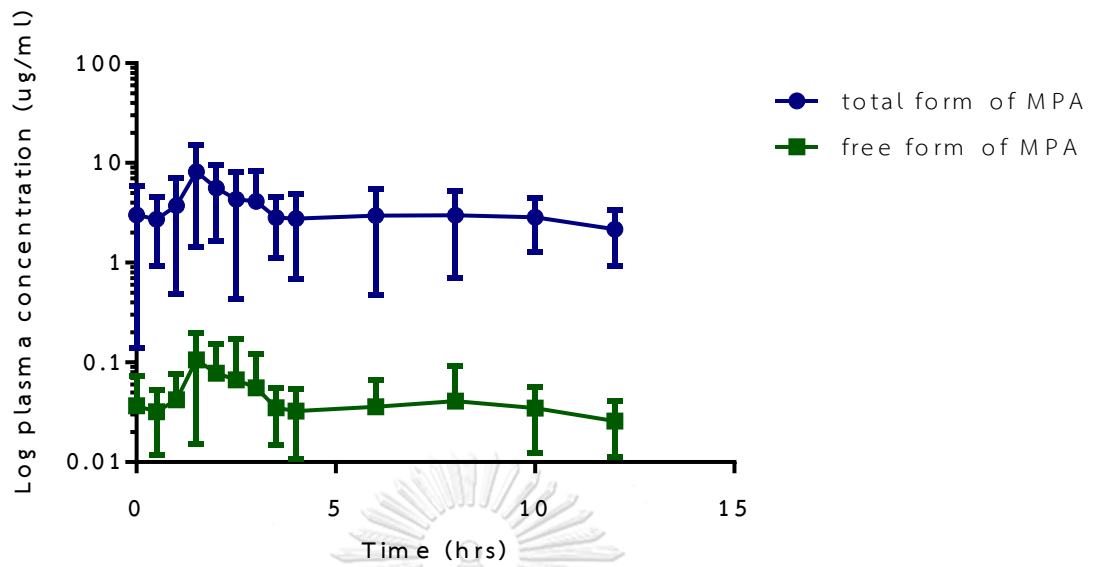
^cเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ข้อมูลทั้งสองเป็นกลุ่มจะใช้ Pearson Chi-Square test, $P < 0.05$



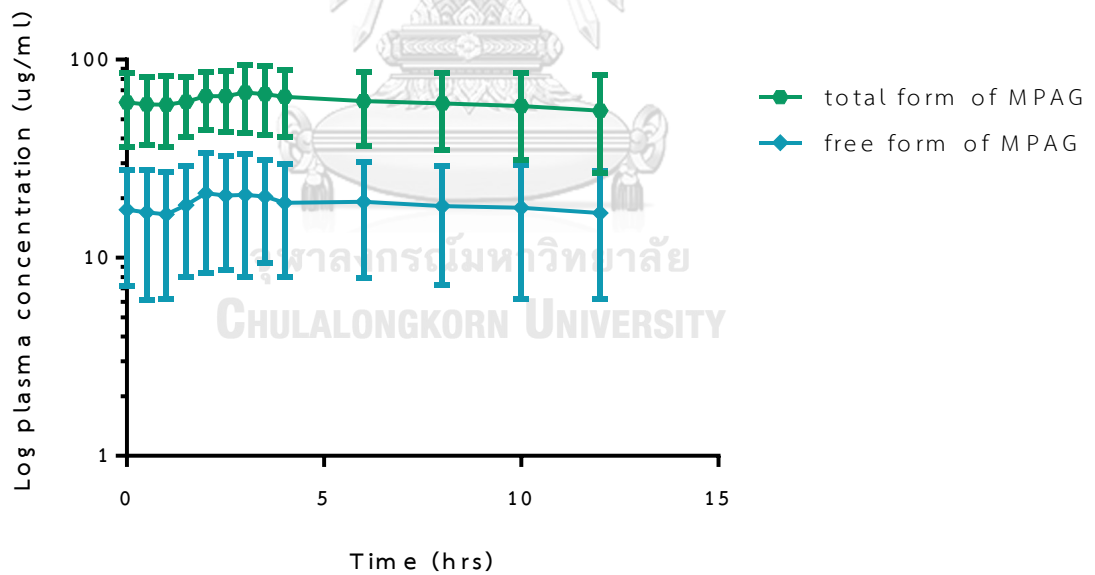
รูปภาพที่ 10 log ระดับยาเฉลี่ยของ mycophenolic acid และเมทาบอลไลท์ total form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีนอลิกชนิดมีสารเคลือบ



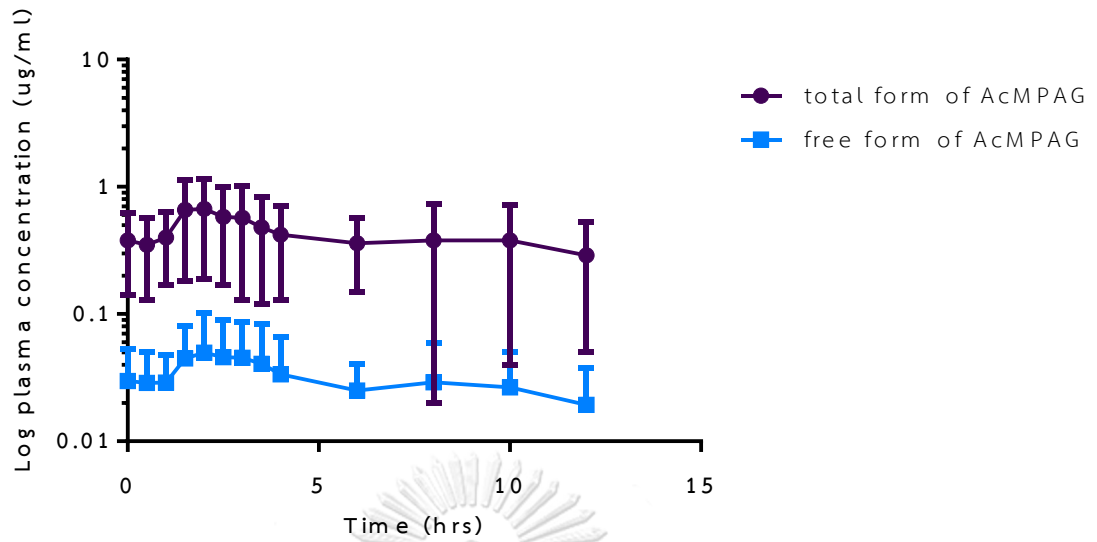
รูปภาพที่ 11 log ระดับยาเฉลี่ยของ mycophenolic acid และเมทาบอลไลท์ free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีนอลิกชนิดมีสารเคลือบ



รูปภาพที่ 12 log ระดับยาเฉลี่ยของ mycophenolic acid ทั้ง total และ free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ



รูปภาพที่ 13 log ระดับยาเฉลี่ยของ mycophenolic acid glucuronide ทั้ง total และ free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ



รูปภาพที่ 14 log ระดับยาเฉลี่ยของ acyl-mycophenolic acid glucuronide ทั้ง total และ free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ

4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของยาไมโครฟีโนลิกกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของ mycophenolic acid และเมทาบอลไลท์ทั้ง total และ free form ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 20 ราย

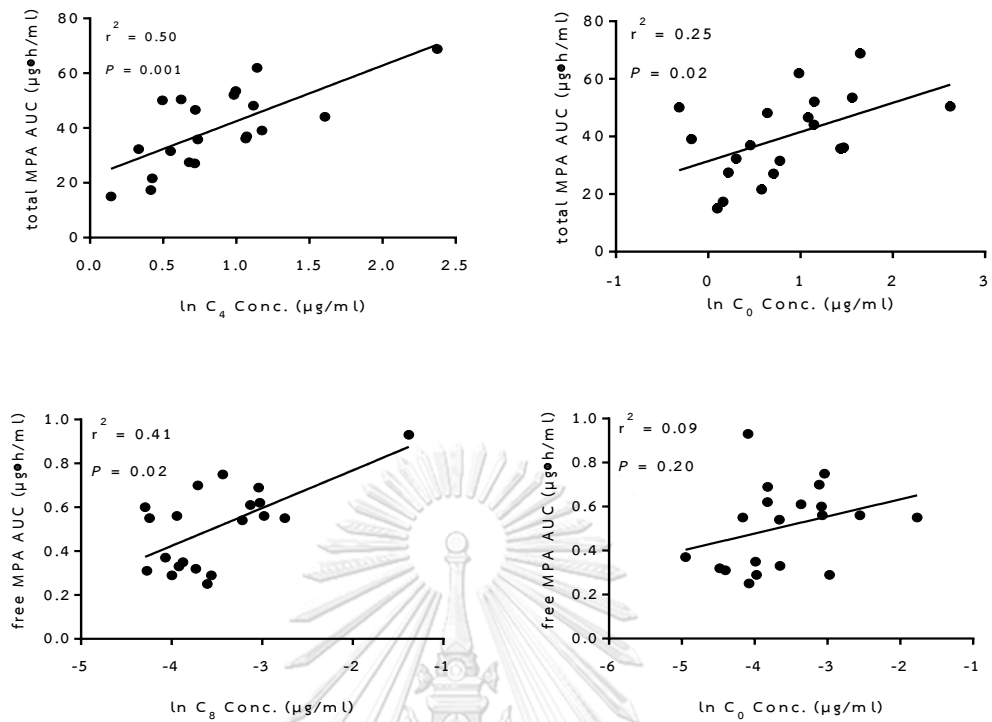
การหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของยาไมโครฟีโนลิกกับความเข้มข้นแต่ละจุดเวลาของ MPA และเมทาบอลไลท์ใช้ linear regression ในการวิเคราะห์ โดยทำข้อมูลเป็นลอการิทึมธรรมชาติเมื่อการกระจายของข้อมูลทั้งระดับยาหรือ AUC ไม่เป็นแบบปกติ (normal distribution) พบว่าความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นของ MPA total form ที่เวลา 4 ชั่วโมง มีความสัมพันธ์ที่ดีที่สุด ค่า $r^2 = 0.50$, $P = 0.001$ แต่ที่เวลา 0 หรือ trough level, C_{\min} ซึ่งมักนิยมใช้กันในการวัดระดับยากลับมีความสัมพันธ์ที่ไม่ดี ($r^2 = 0.25$, $P = 0.02$) ส่วน MPA free form จุดเวลาที่สัมพันธ์ดีกับ AUC คือที่ 8 ชั่วโมง ($r^2 = 0.41$, $P = 0.02$)

total และ free form ของ MPAG และ AcMPAG ยังไม่เคยมีการรายงาน จากการศึกษานี้พบว่าจุดเวลาที่สัมพันธ์ดีที่สุดของ MPAG total form คือที่ 6 ชั่วโมง ($r^2 = 0.97$, $P < 0.001$) MPAG free form 8 ชั่วโมง ($r^2 = 0.95$, $P < 0.001$) AcMPAG total form 4 ชั่วโมง ($r^2 = 0.59$, $P < 0.001$) และ AcMPAG free form 0.5 ชั่วโมง ($r^2 = 0.81$, $P < 0.001$) ผลค่าความสัมพันธ์สูงสุดที่ได้เป็นเวลาหลังรับประทานยาทั้งหมด ซึ่งมีค่าความสัมพันธ์ (r^2) มากกว่าที่ trough level ทุกตัว รายละเอียดค่าความสัมพันธ์ (r^2) ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นแต่ละจุดเวลาของ MPA และเมทาบอลไลท์ทั้ง total และ free form แสดงในตารางที่ 20 และภาพความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นของ MPA และเมทาบอลไลท์ ทั้ง total และ free form แสดงในภาพที่ 15-17 โดยภาพความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นของ MPA และเมทาบอลไลท์ ทั้ง total และ free form จะแสดงจุดเวลาที่สัมพันธ์ดีที่สุดเทียบกับจุดเวลาก่อนรับประทานยา (trough level)

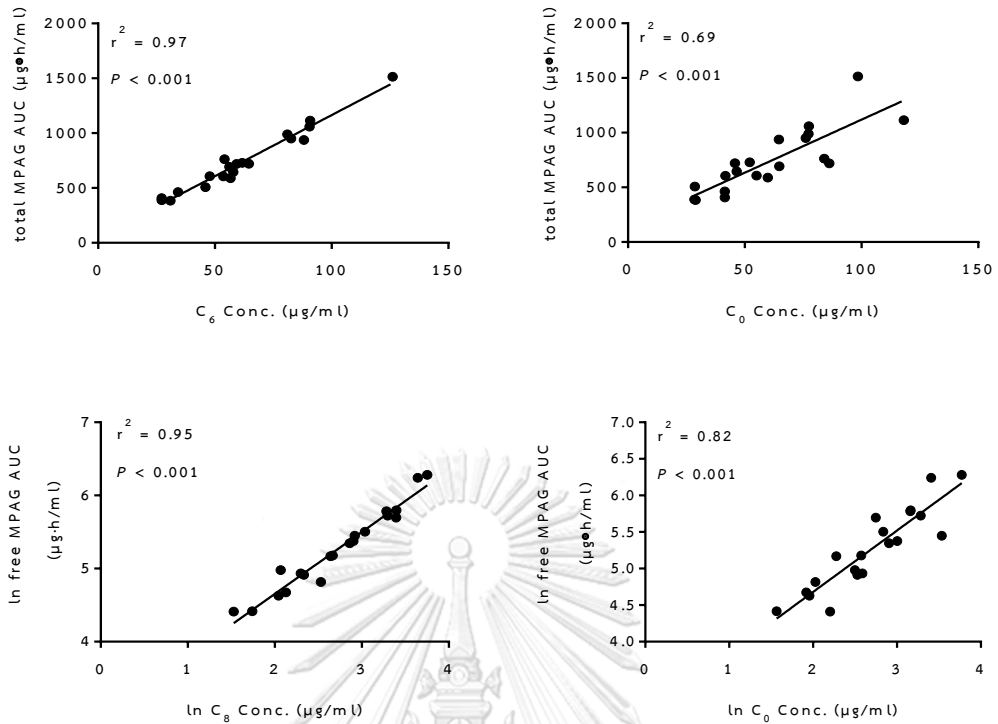
ตารางที่ 20 ค่า coefficient of determination (r^2) ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นแต่ละจุดเวลาของ MPA และเมทาบอลไลท์ total และ free form ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 20 ราย

| Time point | tMPA (tAUC vs ln tMPA) | | fMPA (fAUC vs ln fMPA) | | tMPAG (tAUC vs tMPAG) | | fMPAG (ln fAUC vs ln fMPAG) | | tAcMPAG (ln tAUC vs ln tAcMPAG) | | fAcMPAG (ln fAUC vs ln fAcMPAG) | |
|------------------|------------------------------|---------|------------------------------|---------|--------------------------|---------|-----------------------------------|---------|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|---------|
| | r^2 | p-value | r^2 | p-value | r^2 | p-value | r^2 | p-value | r^2 | p-value | r^2 | p-value |
| C ₀ | 0.25 | 0.02 | 0.09 | 0.19 | 0.69 | <0.001 | 0.82 | <0.001 | 0.33 | 0.008 | 0.59 | 0.001 |
| C _{0.5} | 0.42 | 0.002 | 0.36 | 0.05 | 0.81 | <0.001 | 0.87 | <0.001 | 0.55 | <0.001 | 0.81 | <0.001 |
| C ₁ | 0.27 | 0.02 | 0.15 | 0.09 | 0.86 | <0.001 | 0.89 | <0.001 | 0.47 | 0.001 | 0.75 | <0.001 |
| C _{1.5} | 0.36 | 0.005 | 0.19 | 0.05 | 0.75 | <0.001 | 0.82 | <0.001 | 0.41 | 0.002 | 0.49 | 0.001 |
| C ₂ | 0.46 | 0.001 | 0.22 | 0.03 | 0.72 | <0.001 | 0.78 | <0.001 | 0.34 | 0.007 | 0.42 | 0.002 |
| C _{2.5} | 0.14 | 0.11 | 0.21 | 0.04 | 0.80 | <0.001 | 0.80 | <0.001 | 0.56 | <0.001 | 0.71 | <0.001 |
| C ₃ | 0.13 | 0.11 | 0.10 | 0.18 | 0.89 | <0.001 | 0.84 | <0.001 | 0.52 | <0.001 | 0.63 | <0.001 |
| C _{3.5} | 0.30 | 0.01 | 0.15 | 0.09 | 0.83 | <0.001 | 0.79 | <0.001 | 0.47 | 0.001 | 0.61 | <0.001 |
| C ₄ | 0.50 | 0.001 | 0.34 | 0.07 | 0.84 | <0.001 | 0.87 | <0.001 | 0.59 | <0.001 | 0.74 | <0.001 |
| C ₆ | 0.32 | 0.01 | 0.06 | 0.28 | 0.97 | <0.001 | 0.94 | <0.001 | 0.31 | 0.01 | 0.66 | <0.001 |
| C ₈ | 0.43 | 0.002 | 0.41 | 0.02 | 0.92 | <0.001 | 0.95 | <0.001 | 0.57 | <0.001 | 0.75 | <0.001 |
| C ₁₀ | 0.41 | 0.002 | 0.26 | 0.02 | 0.94 | <0.001 | 0.89 | <0.001 | 0.44 | 0.001 | 0.52 | <0.001 |
| C ₁₂ | 0.44 | 0.001 | 0.30 | 0.01 | 0.83 | <0.001 | 0.82 | <0.001 | 0.45 | 0.001 | 0.49 | 0.001 |

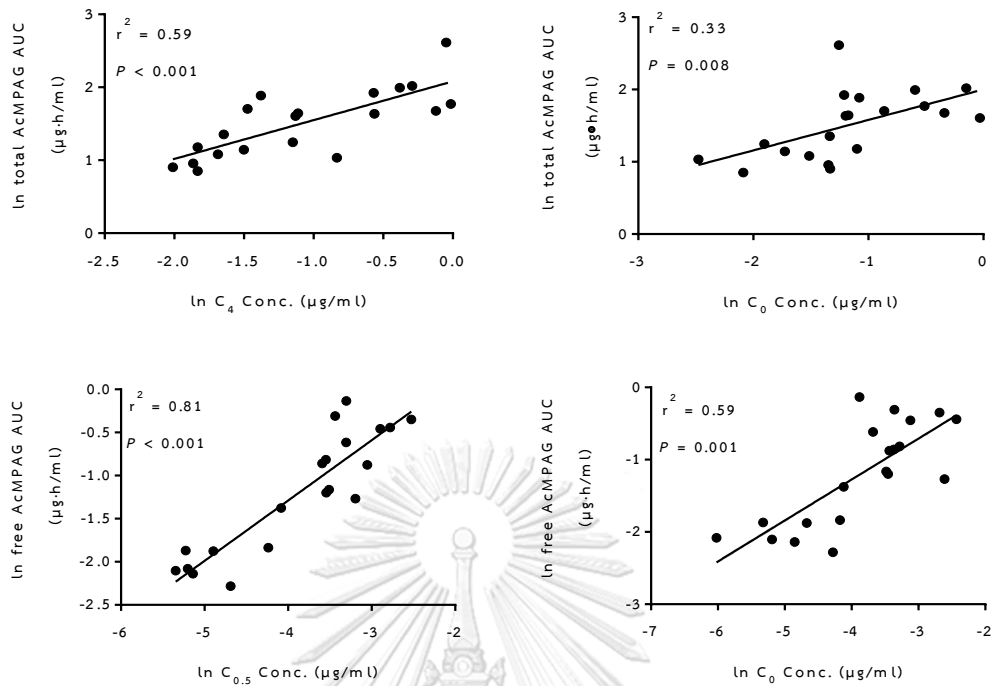
Cx : ความเข้มข้นของสารใดๆที่จุดเวลา x ชั่วโมง



รูปภาพที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่ 4 ชั่วโมง (C_4) ของ MPA total form และที่ 8 ชั่วโมง (C_8) ของ MPA free form เทียบกับที่เวลาก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (trough level)



รูปภาพที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่ 6 ชั่วโมง (C₆) ของ MPAG total form และที่ 8 ชั่วโมง (C₈) ของ MPAG free form เทียบกับที่เวลาก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (trough level)



รูปภาพที่ 17 แสดงความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่ 4 ชั่วโมง (C_4) ของ AcMPAG total form และ ที่ 0.5 ชั่วโมง ($C_{0.5}$) ของ AcMPAG free form เทียบกับที่เวลาก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (trough level)

4.5 การวิเคราะห์หาจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้นของ MPA ที่สามารถทำนายได้ว่า MPA exposure (AUC) $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$

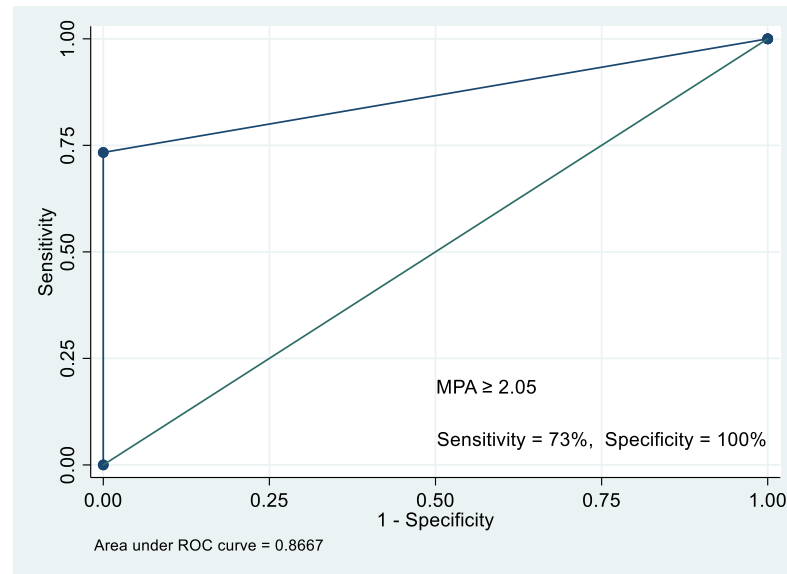
การวิเคราะห์หาจุดตัดความเข้มข้นหรือระดับยา MPA total from ที่บ่งชี้ถึงค่า AUC $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ทำโดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่มีค่า MPA AUC $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ อีกกลุ่มมีค่า MPA AUC $< 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ จากผลความสัมพันธ์ความเข้มข้นที่จุดเวลา กับพื้นที่ใต้กราฟของ MPA total from ที่ดีที่สุดคือที่ 4 ชั่วโมง รองลงมาคือที่ 2 ชั่วโมง ค่า $r^2 = 0.50$ และ 0.46 ตามลำดับ (ดูในตารางที่ 20) นำข้อมูลระดับยาที่จุดเวลา 4 และ 2 ชั่วโมงและตามที่แบ่งกลุ่มผู้ป่วย มาสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง sensitivity กับ 1-specificity ได้ค่า area under the ROC curve ของเวลา 4 ชั่วโมง และ 2 ชั่วโมง เท่ากับ 0.87 และ 0.83 หาค่าจุดตัดที่แน่นอนโดยใช้ทฤษฎีของ Youden index พบว่าข้อมูลระดับยาที่ 4 ชั่วโมง คือ $\geq 2.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ มีความไวและความจำเพาะเท่ากับ 73% และ 100% ดังแสดงในตารางที่ 21-22 ตามลำดับ และที่ 2 ชั่วโมง ได้ค่าจุดตัด 2 ค่า คือ $\geq 2.44 \mu\text{g}/\text{ml}$ และ $\geq 3.90 \mu\text{g}/\text{ml}$ แต่จะเลือกค่าความจำเพาะที่ 100% ซึ่งแสดงถึงไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีค่า MPA total form exposure < 30 ไมโครกรัม·ชั่วโมง/มิลลิลิตร โดยจุดที่เลือกนี้มีค่าความไวและความจำเพาะคือ 67% และ 100% ดังแสดงในตารางที่ 23-24 กราฟของจุดตัดความเข้มข้น (cut-off point) $2.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ ของ MPA ที่เวลา 4 ชั่วโมง และ $3.90 \mu\text{g}/\text{ml}$ ที่ 2 ชั่วโมง มีพื้นที่ใต้กราฟเท่ากับ 0.87 และ 0.83 แสดงในภาพที่ 18 และ 19 ตามลำดับ

ตารางที่ 21 ค่า sensitivity specificity และ Youden index ของความเข้มข้น MPA total form ที่จุดเวลา 4 ชั่วโมง

| cut point | sensitivity | specificity | Youden index |
|-----------|-------------|-------------|--------------|
| ≥0.16 | 100% | 0% | 0.00 |
| ≥1.28 | 100% | 20% | 0.20 |
| ≥1.46 | 93% | 20% | 0.13 |
| ≥1.52 | 93% | 40% | 0.33 |
| ≥1.59 | 93% | 60% | 0.53 |
| ≥1.69 | 87% | 60% | 0.47 |
| ≥1.80 | 80% | 60% | 0.40 |
| ≥1.92 | 73% | 60% | 0.33 |
| ≥2.00 | 73% | 80% | 0.53 |
| ≥2.05 | 73% | 100% | 0.73* |
| ≥2.07 | 67% | 100% | 0.67 |
| ≥2.38 | 60% | 100% | 0.60 |
| ≥2.69 | 53% | 100% | 0.53 |
| ≥2.81 | 47% | 100% | 0.47 |
| ≥2.91 | 40% | 100% | 0.40 |
| ≥2.99 | 33% | 100% | 0.33 |
| ≥3.10 | 27% | 100% | 0.27 |
| ≥3.19 | 20% | 100% | 0.20 |
| ≥4.11 | 13% | 100% | 0.13 |
| ≥7.87 | 6.67% | 100% | 0.07 |
| ≥11.75 | 0% | 100% | 0.00 |

ตารางที่ 22 ค่า sensitivity, specificity และ ROC area ของ cut-off point 2.05 µg/ml ของ MPA total form ที่เวลา 4 ชั่วโมง

| Parameters | Result (95%CI) |
|-------------|---------------------|
| sensitivity | 73.3% (44.9%-92.2%) |
| specificity | 100% (47.8%-100.0%) |
| ROC area | 0.87 (0.75-0.98) |



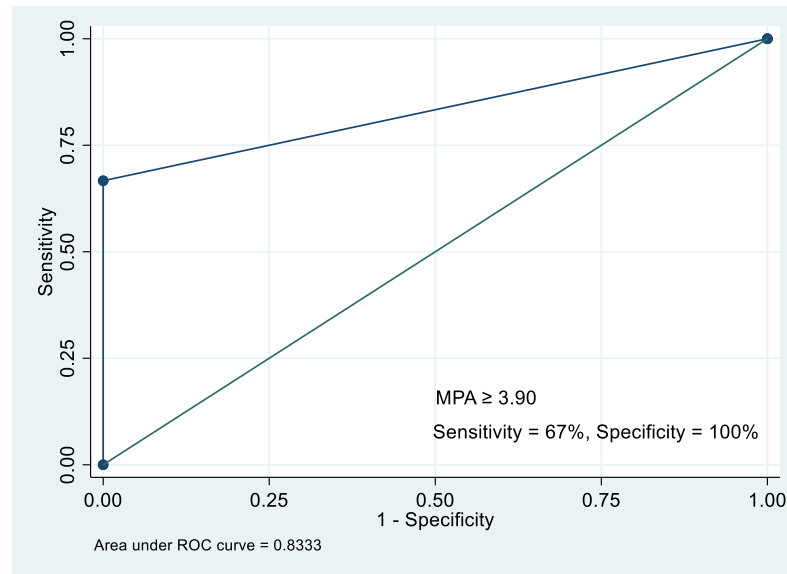
รูปภาพที่ 18 กราฟ ROC curve ของจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้น 2.05 $\mu\text{g/ml}$ ของ MPA total form ที่ จุดเวลา 4 ชั่วโมง

ตารางที่ 23 ค่า sensitivity specificity และ Youden index ของความเข้มข้น MPA total form ที่จุดเวลา 2 ชั่วโมง

| cut point | sensitivity | specificity | Youden index |
|-----------|-------------|-------------|--------------|
| ≥ 0.24 | 100.00% | 0.00% | 0.00 |
| ≥ 0.99 | 100.00% | 20.00% | 0.20 |
| ≥ 1.34 | 100.00% | 40.00% | 0.40 |
| ≥ 1.59 | 100.00% | 60.00% | 0.60 |
| ≥ 1.84 | 93.33% | 60.00% | 0.53 |
| ≥ 2.03 | 86.67% | 60.00% | 0.47 |
| ≥ 2.44 | 86.67% | 80.00% | 0.67 |
| ≥ 2.80 | 80.00% | 80.00% | 0.60 |
| ≥ 3.07 | 73.33% | 80.00% | 0.53 |
| ≥ 3.57 | 66.67% | 80.00% | 0.47 |
| ≥ 3.90 | 66.67% | 100.00% | 0.67* |
| ≥ 6.00 | 60.00% | 100.00% | 0.60 |
| ≥ 7.31 | 53.33% | 100.00% | 0.53 |
| ≥ 7.43 | 46.67% | 100.00% | 0.47 |
| ≥ 8.04 | 40.00% | 100.00% | 0.40 |
| ≥ 9.26 | 33.33% | 100.00% | 0.33 |
| ≥ 10.00 | 26.67% | 100.00% | 0.27 |
| ≥ 10.65 | 20.00% | 100.00% | 0.20 |
| ≥ 11.44 | 13.33% | 100.00% | 0.13 |
| ≥ 11.97 | 6.67% | 100.00% | 0.07 |
| ≥ 13.23 | 0.00% | 100.00% | 0.00 |

ตารางที่ 24 ค่า sensitivity, specificity และ ROC area ของ cut-off point 3.90 µg/ml ของ MPA total form ที่เวลา 2 ชั่วโมง

| Parameters | Result (95%CI) |
|-------------|-----------------------|
| sensitivity | 66.7% (38.4%-88.2%) |
| specificity | 100.0% (47.8%-100.0%) |
| ROC area | 0.833 (0.71-0.96) |



รูปภาพที่ 19 กราฟ ROC curve ของจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้น 3.90 $\mu\text{g/ml}$ ของ MPA total form ที่จุดเวลา 2 ชั่วโมง



บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

5.1 การพัฒนาวิธีการวิเคราะห์

การศึกษานี้ได้พัฒนาวิธีการวิเคราะห์ระดับยา MPA และเมทาบอลไลท์ทั้ง total และ free form ด้วยเทคนิค LC-MS/MS โดยดัดแปลงจากรายงานของ Delavenne และคณะ⁷² การตรวจสอบความน่าเชื่อถือของวิธี ปฏิบัติตามแนวทาง US FDA Guidance for Industry-Bioanalytical Method Validation⁷⁵ ทั้งหมด 7 หัวข้อทดสอบ ผลการตรวจสอบพบว่าวิธีที่พัฒนานี้มีความจำเพาะเจาะจงของการวิเคราะห์สารทั้งสามไม่มีการถูกรบกวนจากสารอื่น รวมถึงโมเลกุลของสารในพลาสมา (matrix effect) ก็ไม่มีผลรบกวนต่อการทดสอบทั้งเพิ่ม (ion enhancement) หรือลดสัญญาณ (ion suppression) ทั้ง total และ free form การศึกษาอื่นทำได้เช่นกันเฉพาะรูป total form⁷⁰⁻⁷² แต่ free MPAG และ free AcMPAG⁷⁰ พบโมเลกุลของสารในพลาสมาสามารถบวกลดหรือเพิ่มสัญญาณ ส่วนความเข้มข้นต่ำที่สุดที่วิธีนี้สามารถวิเคราะห์ได้ (LLOQ) ซึ่งมีความหมายต่อการนำไปใช้เพื่อการหาระดับยาในผู้ป่วย วิธีนี้วิเคราะห์ได้ระดับต่ำสุด MPA total และ free form 0.05 กับ 0.01 µg/mL, MPAG total และ free form 0.5 กับ 0.125 µg/mL, AcMPAG total และ free form 0.025 กับ 0.005 µg/mL ตามลำดับ ใช้ปริมาตรการฉีดเพียง 2 µl เมื่อเทียบกับงานวิจัยอื่นได้ค่า LLOQ ในการวิเคราะห์สาร MPA และเมทาบอลไลท์ในรูปแบบ total form สูงกว่า^{71, 72} แต่การศึกษาของ Figurski และคณะ⁷⁰ ค่า LLOQ ของ MPA และเมทาบอลไลท์ในรูปแบบ free form มีความเข้มข้นต่ำกว่าแต่ใช้ปริมาตรการฉีด 30 µl วิธีการสกัดสารทดสอบใช้เมทานอลในการตกตะกอนโปรตีนก็สามารถสกัดสารออกมาได้ทั้ง 3 ตัว และได้ค่าเปอร์เซ็นต์คืนกลับ 85% ขึ้นไปนับว่าเป็นวิธีการที่ง่ายและมีประสิทธิภาพสามารถสกัดสารออกมาพร้อมกัน ผลการตรวจสอบความถูกต้อง แม่นยำของวิธีสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ^{70-72, 78-80} ค่าที่ได้อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับ ทั้งหมดนี้แสดงว่าวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนามีความน่าเชื่อถือ สามารถนำไปใช้ในการวิเคราะห์ระดับยาและเมทาบอลไลท์ของยากุ่มไมโครฟีโนลิก

5.2 การศึกษาข้อมูลทางคลินิก

ศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 รายได้รับยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบร่วมกับทาโคลิมุสและเพรดนิโซโลนทันทีเมื่อปลูกถ่ายเสร็จ โดยข้อมูลทางคลินิกเก็บในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต ส่วนมากเป็นเพศชายและได้รับไตจากผู้บริจาคที่สมองตายมากกว่าผู้บริจาคที่มีชีวิต ค่าต่างๆทางคลินิกยังพบความผิดปกติทั้งค่าความดันโลหิตที่มีค่าสูง ค่าเม็ดเลือดแดงมีค่าต่ำกว่าปกติ ซึ่งเป็นความผิดปกติที่ยังพบได้หลังการปลูกถ่ายเพียง 3 วัน⁸¹ ปกติผู้ป่วยโรคไตจะมีการสร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อยลง⁸² ส่วนเม็ดเลือดขาว lymphocyte ที่ต่ำลงหลังปลูกถ่ายเนื่องจากผู้ป่วยได้ยากดภูมิคุ้มกันทำให้ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เม็ดเลือดขาวเพื่อป้องกันการปฏิเสธไต

ผู้ป่วยทุกรายมีการทำงานของตับเป็นปกติทั้งก่อนและหลังปลูกถ่าย ส่วนค่าการทำงานของไตหลังปลูกถ่ายยังผิดปกติทั้งค่าครีเอตินิน ค่าอัตราการกรองของไต (eGFR MDRD thai) แต่ดีขึ้นกว่าก่อนปลูกถ่าย ส่วนค่า BUN ยังคงสูงอาจเพราะในช่วง 3 วันแรกหลังการผ่าตัดยังมีของเสียเหลืออยู่

จากการศึกษาของ Sumethkul และคณะ⁸³ พบว่าการให้ยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบขนาด 1440 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย ค่า MPA AUC เฉลี่ย 73.9 ± 49.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ และพบอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในผู้ป่วยที่ค่า MPA AUC มากกว่า 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ขึ้นไป การให้ยานี้ในขนาด 1080 มก.ต่อวันในคนไทย เพียงพอที่จะป้องกันการปฏิเสธไตและลดอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น^{83, 84} ซึ่งสอดคล้องกับประเทศแถบเอเชีย เช่น จีนที่ใช้ขนาดยา 1080 มกต่อวันเช่นเดียวกัน^{22, 24, 69}

การศึกษานี้พบผู้ป่วย 5 รายที่มีค่า MPA AUC น้อยกว่า 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ และ 1 ใน 5 รายนี้ที่พบการปฏิเสธไตจากการตรวจทางคลินิก ค่า MPA AUC ของผู้ป่วยรายนี้เท่ากับ 17.38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ แสดงว่า MPA AUC ≥ 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ น่าจะบอกได้ถึงประสิทธิภาพของยานี้ และพบ 2 ราย ที่มีค่า MPA AUC มากกว่า 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$

มีปัจจัยหลายอย่างส่งผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้ทำให้ค่า MPA AUC มีค่าน้อยกว่า 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ จนอาจเกิดการการปฏิเสธไตได้ อย่างแรกคือความแตกต่างในระหว่างตัวบุคคลสูง ทำให้ค่า MPA AUC C_{\min} C_{\max} มี inter-individual variability (%CV) อยู่ที่ 27.3% ถึง 77.0% ที่เพิ่มขึ้นตามขนาดของยาที่ให้คือ 1,080-1,800 มิลลิกรัมต่อวัน²⁴ การทำงานของไตที่ช้า (DGF) ในช่วงแรกหลังการปลูกถ่ายก็เป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่ทำให้ได้ค่า MPA AUC น้อยกว่า 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ โดย มีการรายงานพบว่าใน กลุ่มที่เกิด DGF จะมีค่า MPA AUC น้อยกว่าในกลุ่มที่มีการ

ทำงานของไตที่ดีขึ้นหลังปลูกถ่าย^{85, 86} และมีรายงานพบอีกว่าในกลุ่มที่เกิด DGF จะมีอัตราการเกิดการปฏิเสธไตมากกว่ากลุ่มการทำงานของไตดีขึ้นหลังปลูกถ่ายกับมีค่า MPA exposure ในช่วง 3 วันแรกน้อยกว่ากลุ่มที่มีการทำงานของไตดีขึ้น⁸⁷ ซึ่งสอดคล้องกับผลที่ศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกันในกลุ่มที่มีค่า MPA AUC $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ กับกลุ่มที่มีค่า MPA AUC $< 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ เป็นต้น

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาไมโครฟีโนลิมัสร่วมกับ tacrolimus และ prednisolone เหมือนกันทุกราย และจะต้องไม่ได้รับยาอื่น ๆ ที่ทำให้เกิด drug interaction เช่น ยาลดกรด, ciprofloxacin, amoxicillin, phenytoin, theophylline เป็นต้น ตามเกณฑ์การคัดเข้าของการศึกษา ทั้งกลุ่มจึงมีสถานะที่เหมือนกัน อีกทั้งระดับอัลบูมินก็มีค่าปกติทั้งก่อนและหลังได้ยา จึงไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของปลาสมาโปรตีน



5.3 การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และเมทาบอลไลท์ทั้ง total และ free form

สรุปค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และเมทาบอลไลท์ ที่ได้จากการศึกษานี้

| Parameter | tMPA | fMPA | tMPAG | fMPAG | tAcMPAG | fAcMPAG |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------|------------------------|
| AUC _{0-12h} (µg·h/mL) | 37.06 (30.63-44.84) | 0.475 (0.397-0.568) | 691.55 (580.76-823.47) | 193.590 (149.542-250.612) | 4.53 (3.65-5.63) | 0.300 (0.216-0.418) |
| C _{min} (µg/mL) | 1.23 (0.96- 1.57) | 0.014 (0.011-0.017) | 42.88 (34.97-52.58) | 11.045 (8.229-14.824) | 0.15 (0.12-0.20) | 0.009 (0.006-0.013) |
| C _{max} (µg/mL) | 8.13 (5.51-11.99) | 0.112 (0.074-0.170) | 73.83 (63.44-85.93) | 21.206 (16.811-26.750) | 0.73 (0.55-0.98) | 0.053 (0.037-0.076) |
| t _{max} (h) | 1.65 (1.30-2.11) | 1.619 (1.239-2.115) | 2.49 (2.07-3.00) | 2.343 (2.042-2.688) | 1.90 (1.58-2.29) | 1.612 (1.162-2.236) |

จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบรายงานค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA เป็นหลัก มีเพียง 3 รายงานที่ศึกษา MPA และเมทาบอลไลท์ total form เป็นรายงานของ Kaplan และคณะ¹⁴ Shah และคณะ²⁰ และ Sobiak และคณะ²³ จากประเทศแถบยุโรป โดยผู้ป่วยได้รับยาไมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบขนาด 1440 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับทาโคลิมุส ได้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ทั้ง AUC_{0-12h} C_{min} C_{max} และค่า t_{max} แสดงในตารางที่ 25-27 ตามลำดับ ค่าที่ได้ทั้ง AUC_{0-12h} C_{min} C_{max} t_{max} มากกว่าการศึกษานี้ อาจเนื่องมาจากขนาดที่ให้ต่างกัน ประเทศแถบยุโรปใช้ยานี้ในขนาด 1440 มิลลิกรัมต่อวันเป็นมาตรฐาน จากความแตกต่างที่เชื้อชาติ⁵⁰ หรือ จากการผันแปรทางพันธุกรรมของยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยา⁸⁸⁻⁹¹ UGT enzyme และ drug transporter MRP-2, SLC01B3 ที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Kuypers และคณะพบว่าเกิดการแปรผันทางพันธุกรรมของยีน UGT1A9 (-275T>A /-2152C>T) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ที่มี genotype แบบ heterozygous polymorphism (TA/CT) หรือ homozygous polymorphism (AA/TT) จะมีผลทำให้ค่า MPA AUC และ trough level ลดลงครึ่งหนึ่ง⁹² หรือ Miura และคณะ⁹³ พบว่าการเกิดการแปรผันทางพันธุกรรมของยีน SLC01B3 (T334G/G699A) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต genotype แบบ GG/AA เพิ่มการเกิด enterohepatic circulation ของ MPA เมื่อเทียบกับ wild-type (TT/GG) และยังพบอีกว่าการแปรผันของยีน SLC01B3 (T334G) ที่มี genotype แบบ GG และ ABCC2 (C-24T) genotype แบบ TT มีค่า oral clearance ของ MPA น้อยกว่าในกลุ่มที่เป็น wild-type เป็นต้น เมื่อเปรียบเทียบในแถบเอเชียด้วยกันจากการศึกษาของ Zhang และคณะ²⁴ ให้ยาขนาดเดียวกัน 1080 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์มีความใกล้เคียงกัน แสดงในตารางที่ 28 นอกจากนี้มีการศึกษาของ Ding และคณะ⁶⁹ ให้ยาขนาด 1080 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับทาโคลิมุส

เหมือนกัน ได้ค่า MPA exposure 38.2 มิลลิกรัม•ชั่วโมง/ลิตร ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ที่ได้ 37.06 มิลลิกรัม•ชั่วโมง/ลิตร การศึกษาส่วนใหญ่ศึกษาเฉพาะ MPA และเมทาบอลไลท์ total form และ MPA free form เท่านั้น ข้อมูลเมทาบอลไลท์ free form ยังไม่มีรายงาน ส่วนค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ ยาไมฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ (EC-MPS) ในคนไทยยังไม่เคยมีรายงาน

ตารางที่ 25 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และ เมทาบอลไลท์ total form ของชาว Hispanic ที่ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1440 มิลลิกรัมต่อวัน จากรายงานของ Kaplan และคณะ

| Parameter | MPA | MPAG | AcMPAG |
|---------------------------------|--------------|-----------------|-------------|
| AUC _{0-12h} (µg•h/mL) | 58.8 ± 25.2 | 760.59 ± 189.23 | 8.82 ± 3.90 |
| C _{min} (µg/mL) | 1.96 ± 0.98 | 39.68 ± 13.43 | 0.34 ± 0.19 |
| C _{max} (µg/mL) | 19.04 ± 8.58 | 95.99 ± 21.25 | 2.16 ± 0.89 |
| t _{max} (h), median | 3.02 | 2.77 | 3.27 |

ตารางที่ 26 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และ MPAG total form ของชาว Hispanic ที่ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1440 มิลลิกรัมต่อวัน จากรายงานของ Shah และคณะ

| Parameter | MPA | MPAG |
|--------------------------------|-------------|---------------|
| AUC _{0-12h} (µg•h/mL) | 77.8 ± 53.1 | 869.2 ± 388.8 |
| C _{max} (µg/mL) | 19.3 ± 17.2 | 109.4 ± 49.2 |
| t _{max} (h) | 2.5 ± 1.3 | 4.6 ± 3.1 |

ตารางที่ 27 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA MPAG total form และ MPA free form (fMPA) ของชาว Polish ที่ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1440 มิลลิกรัมต่อวัน จากรายงานของ Sobiak และคณะ

| Parameter | MPA | fMPA | MPAG |
|--------------------------------|-------------|---------------|-----------------|
| AUC _{0-12h} (µg•h/mL) | 67.4 ± 30.6 | 0.487 ± 0.294 | 1,547.5 ± 844.7 |
| C _{min} (µg/mL) | 4.2 ± 3.0 | 0.030 ± 0.025 | 117.3 ± 78.2 |
| C _{max} (µg/mL) | 18.1 ± 7.5 | 0.174 ± 0.107 | 163.8 ± 76.8 |
| t _{max} (h) | 2.0 ± 0.6 | 2.0 ± 1.0 | 3.4 ± 1.6 |
| %free fraction | - | 0.90 ± 0.76 | - |

ตารางที่ 28 เปรียบเทียบค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA total form ของชาวจีนกับการศึกษาใหม่ที่
ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1080 มิลลิกรัมต่อวัน จากรายงานของ และ Zhang และคณะ

| Parameter | Zhang และคณะ ²⁴ | การศึกษานี้ |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------|
| | EC-MPS 1080 + TAC | EC-MPS 1080 + TAC |
| AUC _{0-12h} (µg·h/mL) | 37.14 ± 20.62 | 37.06 (30.63-44.84) |
| C _{min} (µg/mL) | 1.53 ± 1.00 | 1.23 (0.96-1.57) |
| C _{max} (µg/mL) | 18.06 ± 13.91 | 8.13 (5.51-11.99) |
| t _{max} (h) | 1.89 ± 1.65 | 1.65 (1.30-2.11) |

การศึกษานี้ได้ทราบข้อมูล % free fraction เฉลี่ยของ MPA และเมทาบอลไลท์ Sobiak และคณะ²³ เคยรายงานค่า % free fraction ของ MPA มีค่า เท่ากับ 0.90 ± 0.76 ได้ค่าใกล้เคียงกับการศึกษานี้คือ 1.22 (1.16-1.29) ส่วน % free fraction ของ AcMPAG ยังไม่มีการรายงาน สรุปลำดับการจับกับพลาสมาโปรตีน MPAG > AcMPAG > MPA

5.4 การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นหนึ่งจุดเวลาของ MPA และเมทาบอลไลท์ทั้ง total และ free form

การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นหนึ่งจุดเวลาที่ผ่านมามี 9 รายงาน ส่วนใหญ่ศึกษาเฉพาะ MPA total form เท่านั้น จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าค่า coefficient of determination (r^2) ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่จุดเวลาต่างๆค่อนข้างต่ำ มีค่าอยู่ระหว่าง 0.1-0.7 จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา 20 รายขึ้นไป ขนาดยาไมโครฟีโนลิทกชนิดมีสารเคลือบที่ให้แก่ผู้ป่วย 1080-1440 มก.ต่อวัน และมักจะวิเคราะห์หลังจากปลูกถ่ายไตไปแล้วมากกว่า 2 สัปดาห์ขึ้นไป การศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในแถบยุโรป⁵⁹⁻⁶³ มี 4 รายงานที่ศึกษาในชาวจีน^{22, 64-66} ได้ยกตัวอย่าง 7 รายงานดังแสดงในตารางที่ 29 ส่วนใหญ่จะหาความสัมพันธ์โดยใช้ linear regression มี 1 รายงานที่หาความสัมพันธ์โดยใช้ Spearman's correlation coefficient¹⁸ ค่าความสัมพันธ์ที่ได้มีค่าอยู่ที่ 0.3-0.5

จากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า ความสัมพันธ์ที่สูงสุดของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นของ MPA total form คือที่เวลา 4 ชั่วโมง ($r^2 = 0.50$, $P = 0.001$) รองลงมาคือที่ 2 ชั่วโมง ($r^2 = 0.46$, $P = 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นพบมี 2 รายงาน ที่ได้เวลา 4 ชั่วโมงเหมือนกัน^{63,65}($r^2 = 0.604$, $P < 0.001$ และ 0.580 , $P < 0.001$) การศึกษาอื่นได้จุดเวลาที่ 1, 6, 8 และ 9 ชั่วโมง ค่า r^2 อยู่ที่ประมาณ 0.5 นอกจากนี้มี 1 รายงาน⁶⁶ ที่หาความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นของ MPA free form ได้ความสัมพันธ์ที่ 1 ชั่วโมง ($r^2 = 0.856$) ส่วนผลการศึกษาครั้งนี้ ได้ความสัมพันธ์ของ MPA free form ที่เวลา 8 ชั่วโมง ($r^2 = 0.41$, $P = 0.02$) ค่าความสัมพันธ์ที่ได้ของ MPA free form ทุกจุดมีความสัมพันธ์ที่น้อยกว่า MPA total form มาก ค่า r^2 อยู่ในช่วง 0.09-0.41 ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลจากความแปรปรวนของผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงความแปรปรวนของการจับกับโปรตีนทำให้ free form ได้ค่าความสัมพันธ์ที่น้อยกว่า total form และด้วยความแปรปรวนของเชื้อชาติ ทำให้พบจุดเวลาความสัมพันธ์ไม่สอดคล้องกับรายงานของต่างชาติ จึงจำเป็นที่จะต้องศึกษาในแต่ละเชื้อชาติเพื่อความแม่นยำในการให้การรักษาผู้ป่วย (precision medicine) และการลดความแปรปรวนคือต้องเพิ่มจำนวนอาสาสมัคร ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้ นอกจากนี้ดังที่กล่าวไว้ตอนต้นในเรื่องรูปแบบของยานี้ที่เป็นแบบค่อยๆปลดปล่อย ก็เป็นปัจจัยอีกอันหนึ่งที่ทำให้เกิดความแปรปรวน

จากกราฟระดับยาของ MPA ในผู้ป่วยแต่ละราย (แสดงในภาคผนวก4) มีความแตกต่างระหว่างตัวบุคคลสูง อันเกิดได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ รูปแบบยาที่เป็นเม็ดเคลือบ ยาจะค่อยๆปลดปล่อยอาจเป็นปัจจัยทำให้อัตราการดูดซึมแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง มีรายงาน Elbarbry และคณะ⁴⁰ พบว่า pH ในกระเพาะอาหาร การเคลื่อนตัวของลำไส้ อาหารที่รับประทาน รวมถึงความสามารถของเอนไซม์ esterase ที่เปลี่ยนยาเป็น mycophenolic acid ของแต่ละบุคคลไม่เท่ากันอาจส่งผลต่อการดูดซึมของยา และผลจากยาดูอื่นที่ให้ร่วมอาจเป็นปัจจัยหนึ่ง ยาร่วมที่ได้รับคือ tacrolimus และ prednisolone แต่ขนาดยาร่วมที่ได้นี้ในผู้ป่วยแต่ละรายมีความต่างกันตามน้ำหนักตัว มีรายงานพบว่ายา corticosteroid จะทำหน้าที่เป็น enzyme inducer ทำให้ MPA เป็น MPAG เพิ่มขึ้นส่งผลให้ระดับ MPA ลดลง⁹⁴ อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีค่า MPA AUC ไม่อยู่ในช่วง 30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ จากผลความสัมพันธ์ที่ได้ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นของ MPA total form นี้มีความสัมพันธ์ระดับปานกลางเหมือนการศึกษาอื่นๆที่ผ่านมา เหตุเพราะความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง ดังนั้นการหาความเข้มข้นเพียงหนึ่งจุดเวลาที่สัมพันธ์กับค่า MPA AUC อาจไม่เพียงพอที่จะอธิบายได้ จึงอาจใช้วิธี limit sampling strategy ใช้สองจุดเวลาที่ความสัมพันธ์ที่สุด (C_1) และความสัมพันธ์รองลงมา (C_2) จากการทำ linear regression พบว่า เมื่อนำตัวแปร

ระดับยาที่ 4 (C_4) และ 2 ชั่วโมง (C_2) มารวมกันค่าความสัมพันธ์ดีขึ้น $r^2 = 0.63$ (P -value = 0.0002) และเมื่อเพิ่มตัวแปรอีกหนึ่งจุดเวลาคือ ระดับยาที่ 8 ชั่วโมง (C_8) ค่าความสัมพันธ์ดีขึ้นอีก คือ $r^2 = 0.81$ (P -value = 0.0000) เป็นต้น

การศึกษาครั้งนี้ยังได้ข้อมูลความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นของเมทาบอลไลท์ ทั้งรูป total และ free form พบจุดเวลาที่สัมพันธ์ดีของ MPAG total form คือที่ 6 ชั่วโมง ($r^2 = 0.97$, $P < 0.001$) MPAG free form 8 ชั่วโมง ($r^2 = 0.95$, $P < 0.001$) เหตุที่ MPAG มีความสัมพันธ์ดีกับค่า AUC ได้ค่า r^2 เกือบ 1.0 อาจเป็นเพราะความแปรปรวนระหว่างบุคคลของปฏิกิริยา glucuronidation เปลี่ยน MPA เป็น MPAG มีไม่มาก เอนไซม์ที่ใช้คือ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) พบได้ใน ตับ ลำไส้ และไต^{95, 96} และผู้ป่วยไม่ได้รับยา cyclosporine A ที่มีผลยับยั้ง MRP-2 ที่เป็น efflux transporters ระบาย enterohepatic recirculation ของ MPAG⁴³ หรือยา ciprofloxacin ที่ยับยั้ง beta-glucuronidase ระบายระดับ MPAG⁹⁷ ส่วนเมทาบอลไลท์ AcMPAG total form ได้ความสัมพันธ์ที่ 4 ชั่วโมง ($r^2 = 0.59$, $P < 0.001$) AcMPAG free form 0.5 ชั่วโมง ($r^2 = 0.81$, $P < 0.001$) อย่างไรก็ตามไม่พบการรายงานความสัมพันธ์ของสารเมทาบอลไลท์ทั้งสองตัวนี้

ตารางที่ 29 ความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่จุดเวลาต่างๆ ของการศึกษาอื่น

| รายงาน | ผู้ป่วย/ จำนวน | ยา / ขนาด | สารที่ศึกษา | เวลาที่ศึกษาหลังปลูกถ่ายไต | ความสัมพันธ์ที่จุดเวลา |
|--|--------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------|---|
| de Winter และคณะ ⁶⁰ (2009) | KT /109 | EC-MPS 990 + CsA | MPA | 197-7694 วัน | C ₂ r ² = 0.30 P < 0.001 |
| | | EC-MPS 990 + TAC | | | C ₁ r ² = 0.46 P < 0.001 |
| Sommerer และคณะ ⁶¹ (2009) | KT /66 | EC-MPS 1440 + CsA | MPA | 14 วัน | C ₈ r ² = 0.335 C ₁₂ r ² = 0.424 P < 0.001 |
| Fructuoso และคณะ ⁶³ (2012) | KT /71 | EC-MPS 1440 + TAC | MPA | 3 เดือนขึ้นไป | C ₄ r ² = 0.604 C ₆ r ² = 0.600 P < 0.001 |
| Pawinski และคณะ ⁵⁹ (2013) | KT /69,LT/6 | EC-MPS 1207 + TAC | MPA | 196 เดือน | C ₉ r ² = 0.471 P < 0.001 |
| Yao และคณะ ⁶⁴ (2015) | KT /38 | EC-MPS 1440 + TAC | MPA | 7.6 วัน | C ₆ r ² = 0.543 C ₈ r ² = 0.513 P < 0.001 |
| Jia และคณะ ⁶⁵ (2017) | KT /36 | EC-MPS 1200 + TAC | MPA | 2 สัปดาห์ | C ₄ r ² = 0.580 P < 0.001 |
| Xu LY และคณะ ⁶⁶ (2018) | living-related KT /15 | EC-MPS 1440 + TAC | Total MPA Free MPA | 14 วัน | Total MPA C ₈ r ² = 0.760 Free MPA C ₁ r ² = 0.856 |

หมายเหตุ : EC-MPS : Enteric-coated mycophenolate sodium, CsA : cyclosporine A, TAC : tacrolimus, KT : kidney transplant, MPA : mycophenolic acid และ Cx : ระดับยาที่เวลาใดๆ

5.5 การศึกษาหาจุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้นของ MPA ที่สามารถทำนายได้ว่า MPA exposure (AUC) $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$

เมื่อได้จุดเวลาที่ความเข้มข้นสัมพันธ์กับค่า AUC เราสามารถนำจุดเวลานั้นมาหาค่าจุดตัดความเข้มข้น (cut-off point) ที่ทำนาย MPA exposure (AUC) $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ได้ โดยใช้ receiver operating characteristic curve (ROC curve) ซึ่งยานี้ยังไม่มีเคยมีรายงาน ส่วนค่า MPA exposure (AUC) $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ได้จากการศึกษาของ van Gelder และคณะ กับ Oellerich และคณะ^{9, 10} ศึกษาเฉพาะ MPA total form เท่านั้น เป็นค่าที่ใช้อ้างอิงทั่วไปในการใช้ยานี้ในทางคลินิก

จุดเวลาที่สัมพันธ์ของ MPA total form คือ 4 ชั่วโมง รองลงมาคือที่ 2 ชั่วโมง ค่า $r^2 = 0.50$ และ 0.46 ตามลำดับ ตามหลักการวิเคราะห์ด้วย ROC (area under the ROC Curve) ค่าพื้นที่ใต้กราฟควรมีค่า 0.8 ขึ้นไป ค่าความไวและความจำเพาะควรมากกว่าร้อยละ 80 จากผลการศึกษา พบว่าค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC curve ของเวลา 4 ชั่วโมง และ 2 ชั่วโมง เท่ากับ 0.87 และ 0.83 และได้จุดตัด (cut-off point) ความเข้มข้นที่เวลา 4 ชั่วโมงเท่ากับ $2.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ ซึ่งมีความไวกับความจำเพาะร้อยละ 73 และร้อยละ 100 ตามลำดับ ที่เวลา 2 ชั่วโมงเท่ากับ $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ซึ่งมีความไวกับความจำเพาะร้อยละ 87 และร้อยละ 80 ตามลำดับ ในทางคลินิกการเจาะเลือดผู้ป่วยหลังรับประทานยาเร็วที่สุดน่าจะเหมาะสมและสะดวกกับผู้ป่วยมากกว่า จึงเสนอว่าจุดเวลาที่เหมาะสมในการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยา คือ 2 ชั่วโมง

สำหรับยานี้ที่สามารถเน้นประสิทธิภาพมากกว่า เนื่องจากยามีความปลอดภัยค่อนข้างมาก จึงเน้นที่ค่าความจำเพาะให้ได้ 100% เพื่อไม่ให้มีผู้ป่วยรายใดมีค่า MPA AUC น้อยกว่า $30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ดังนั้นค่าจุดตัดความเข้มข้นของ MPA ที่สามารถทำนายค่า MPA AUC มากกว่าหรือเท่ากับ $30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในชั่วโมงที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา คือ $\geq 3.90 \mu\text{g}/\text{ml}$ มีค่าความจำเพาะร้อยละ 100 และค่าความไวร้อยละ 67%

จากที่ MPAG แสดงค่าความสัมพันธ์ได้ดีที่สุดมากกว่าสารอื่น และได้ที่จุดเวลา 6 และ 8 ชั่วโมง จึงอาจใช้เป็น biomarker ได้อีกตัวและเชื่อมั่นได้มากกว่า แต่ทั้งนี้จะต้องได้ค่าจุดตัด AUC MPAG ก่อน ซึ่งยังไม่มีรายงาน จึงยังไม่สามารถหาจุดตัดที่แน่นอนได้ นอกจากอาจใช้ estimate AUC MPAG โดยใช้ MPA AUC เป็นหลัก

5.6 ข้อเสนอแนะเพื่อการศึกษาต่อไปในอนาคต

จากข้อมูลความสัมพันธ์ของเมทาบอไลต์ทั้งรูป total และ free form สามารถวิเคราะห์หาจุดตัดความเข้มข้นของเมทาบอไลต์ได้ด้วยวิธีเดียวกัน ข้อจำกัดคือไม่มีค่าอ้างอิง AUC ของเมทาบอไลต์ แต่สามารถใช้ AUC estimate โดยใช้จุดตัด MPA total form = 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ เป็นหลัก และคำนวณจุดตัดของเมทาบอไลต์จากสัดส่วน AUC ที่ได้ ส่วนจุดตัดรูป free form ก็ใช้ % free fraction ในการคำนวณ ทั้งนี้จะได้ค่าโดยประมาณเท่านั้น

ส่วนข้อจำกัดในความแปรปรวนที่ทำให้ค่าความสัมพันธ์ของ MPA ไม่สูงมากนัก จำเป็นที่จะต้องศึกษาเพื่อเพิ่มจำนวนอาสาสมัคร เพื่อยืนยันผลที่ได้นี้ต่อไป

5.7 สรุปผลการวิจัย

ความสัมพันธ์ที่ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นของ MPA total form ที่จุดเวลา 4 ชั่วโมง รองลงมาคือที่ 2 ชั่วโมง และได้จุดเวลาที่สัมพันธ์ดีของ MPA free form และเมทาบอไลต์ total และ free form

จุดตัดความเข้มข้น (cut-off point) ที่ทำนาย MPA exposure (AUC) $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ที่เวลา 4 ชั่วโมงเท่ากับ 2.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ที่เวลา 2 ชั่วโมงเท่ากับ 3.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ สามารถนำไปใช้ได้ทั้ง 2 จุดเวลา ในทางคลินิกการเจาะเลือดผู้ป่วยหลังรับประทานยาที่เวลา 2 ชั่วโมงน่าจะเหมาะสมและสะดวกกับผู้ป่วยมากกว่า ค่าระดับยาที่ได้ควร $\geq 3.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ แสดงถึงมีประสิทธิภาพในการกดภูมิคุ้มกัน

บรรณานุกรม

1. SAXENA R, KHAN F, MASOOD M, QURESHI Z, RATHORE M. Review on organ transplantation: a social medical need. *Journal of Critical Reviews*. 2016;3(2):2016.
2. Muntean A, Lucan M. Immunosuppression in kidney transplantation. *Clujul Medical journal*. 2013;86(3):177-80.
3. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation journal*. 2010;90(12):1511-5.
4. Zdanowicz MM. The pharmacology of immunosuppression. *American journal of pharmaceutical education*. 2009;73(8):144.
5. Budde K, Glander P, Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, et al. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opinion on Pharmacotherapy Journal*. 2004;5(6):1333-45.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
7. Pharmaceuticals N. Myfortic® Mycophenolic acid enteric-coated tablets 180 mg, 360 mg (as mycophenolate sodium) Novartis Standard 2018 [cited 2019 March 2]. Available from: https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=myfortic_script_e.pdf&resTitleId=805.
8. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clinical Pharmacokinetics journal*. 2007;46(1):13-58.
9. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation journal*. 1999;68(2):261-6.
10. Oellerich M, Shipkova M, Schütz E, Wieland E, Weber L, Tönshoff B, et al. Pharmacokinetic and Metabolic Investigations of Mycophenolic Acid in Pediatric Patients

After Renal Transplantation: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic drug monitoring*. 2000;22(1):20-6.

11. Gabardi S, Tran JL, Clarkson MR. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Annals of Pharmacotherapy journal*. 2003;37(11):1685-93.
12. Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relation to pharmacodynamics. *Clinical chemistry journal*. 1995;41(7):1011-7.
13. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clinical Pharmacokinetics journal*. 1998;34(6):429-55.
14. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Minnick P, Bastien MC, Sechaud R, Yeh CM, et al. Randomized calcineurin inhibitor cross over study to measure the pharmacokinetics of co-administered enteric-coated mycophenolate sodium. *Clinical therapeutics journal*. 2005;19(4):551-8.
15. Ettenger R, Bartosh S, Choi L, Zhu W, Niederberger W, Campestrini J, et al. Pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium in stable pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Transplantation journal* 2005;9(6):780-7.
16. Hummel M, Yonan N, Ross H, Miller LW, Sechaud R, Balez S, et al. Pharmacokinetics and variability of mycophenolic acid from enteric-coated mycophenolate sodium compared with mycophenolate mofetil in de novo heart transplant recipients. *Clinical transplantation journal*. 2007;21(1):18-23.
17. Perry TW, Christians U, Trotter JF, Bendrick-Peart J. Pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium in stable liver transplant recipients. *Clinical Transplantation journal*. 2007;21(3):413-6.
18. Patel CG, Richman K, Yang D, Yan B, Gohh RY, Akhlaghi F. Effect of diabetes mellitus on mycophenolate sodium pharmacokinetics and inosine monophosphate dehydrogenase activity in stable kidney transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2007;29(6):735-42.
19. Neumann I, Fuhrmann H, Kanzler M, Fang IF, Jaeger A, Graf H, et al. Pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium: comparative study in patients with autoimmune disease and renal allograft. *Expert Opinion on Pharmacotherapy journal*. 2008;9(6):879-86.

20. Shah T, Tellez-Corrales E, Yang JW, Qazi Y, Wang J, Wilson J, et al. The pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium and its gastrointestinal side effects in de novo renal transplant recipients of Hispanic ethnicity. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2011;33(1):45-9.
21. Huang HF, Yao X, Chen Y, Xie WQ, Shen-Tu JZ, Chen JH. Cyclosporine A and tacrolimus combined with enteric-coated mycophenolate sodium influence the plasma mycophenolic acid concentration - a randomised controlled trial in Chinese live related donor kidney transplant recipients. *Int J Clin Pract Suppl*. 2014(181):4-9.
22. Yin H, Qiu K, Hu XP, Li XB, Wang W, Liu LH, et al. Lower dosing of enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic) can achieve target mycophenolic acid exposure rapidly in most Chinese renal transplant patients: a pilot study. *Int J Clin Pract Suppl*. 2014(181):31-7.
23. Sobiak J, Resztak M, Glyda M, Szczepaniak P, Chrzanowska M. Pharmacokinetics of mycophenolate sodium co-administered with tacrolimus in the first year after renal transplantation. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 2016;41(4):331-8.
24. Zhang J, Jia M, Zuo L, Li N, Luo Y, Sun Z, et al. Nonlinear relationship between enteric-coated mycophenolate sodium dose and mycophenolic acid exposure in Han kidney transplantation recipients. *Acta Pharmaceutica Sinica B journal*. 2017;7(3):347-52.
25. Tedesco-Silva H, Bastien M-C, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, et al., editors. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplantation proceedings journal*; 2005: Elsevier.
26. de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2009;31(4):416-35.
27. Inal A. Immunology of liver transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation Journal*. 2014;12 Suppl 1:5-10.
28. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(15):1451-62.

29. Pharmaceuticals N. Myfortic 180 mg gastro-resistant tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) [cited 2018 may 16]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5560/smpc>.
30. Costa ALdO, Enéas PCR, Miranda TA, Mingoti SA, Soares CDV, Pianetti GA. In vitro dissolution kinetic for mycophenolic acid derivatives tablets. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;49(2):311-9.
31. Granger DK. Enteric-coated mycophenolate sodium: results of two pivotal global multicenter trials. *Transplantation Proceedings journal* 2001;33(7-8):3241-4.
32. Lee WA, Gu L, Miksztal AR, Chu N, Leung K, Nelson PH. Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatization. *Pharmaceutical Research journal*. 1990;7(2):161-6.
33. Natsumeda Y, Carr SF. Human type I and II IMP dehydrogenases as drug targets. *Annals of the New York Academy of Sciences journal*. 1993;696:88-93.
34. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology journal*. 2000;47(2-3):85-118.
35. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Carey JC, Castell M, Vento M. Immunosuppressive drugs and pregnancy: Mycophenolate mofetil embryopathy. *NeoReviews journal* 2010;11(10):e578-e89.
36. Bjarnason I. Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplantation Proceedings journal*. 2001;33(7-8):3238-40.
37. Arns W, Breuer S, Choudhury S, Taccard G, Lee J, Binder V, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clinical Transplantation journal*. 2005;19(2):199-206.
38. Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, Bonthuis F, Weimar W, de Bruin RW, et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(5):987-94.
39. Kuypers DR, Vanrenterghem Y, Squifflet JP, Mourad M, Abramowicz D, Oellerich M, et al. Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Clinical transplantation*

journal. 2003;25(5):609-22.

40. Elbarbry FA, Shoker AS. Therapeutic drug measurement of mycophenolic acid derivatives in transplant patients. *Clinical Biochemistry journal*. 2007;40(11):752-64.

41. Davies NM, Grinyo J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrology, Dialysis, Transplantation journal* 2007;22(9):2440-8.

42. Wieland E, Shipkova M, Schellhaas U, Schutz E, Niedmann PD, Armstrong VW, et al. Induction of cytokine release by the acyl glucuronide of mycophenolic acid: a link to side effects? *Clinical Biochemistry journal*. 2000;33(2):107-13.

43. Kobayashi M, Saitoh H, Kobayashi M, Tadano K, Takahashi Y, Hirano T. Cyclosporin A, but Not Tacrolimus, Inhibits the Biliary Excretion of Mycophenolic Acid Glucuronide Possibly Mediated by Multidrug Resistance-Associated Protein 2 in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics journal*. 2004;309(3):1029-35.

44. Hubner GI, Eismann R, Sziegeleit W. Drug interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus detectable within therapeutic mycophenolic acid monitoring in renal transplant patients. *Therapeutic drug monitoring journal*. 1999;21(5):536-9.

45. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2562-75.

46. Yeung S, Tsang WK, Tong KL, Wong SH, Lee W, Tang HL, et al. Primary immunosuppression with tacrolimus and low-dose mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings journal* 2004;36(7):2084-6.

47. Newbold N, Riley B, Hardinger K. A Review of enteric-coated Mycophenolate sodium for Renal Transplant Immunosuppression. *Journal of Clinical Medicine and Therapeutics*. 2009;1:CMT. S2218.

48. Tedesco-Silva H, Jr., Felipe CR, Slade A, Schmouder RL, Medina Pestana JO. Chronopharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide and acyl glucuronide metabolites in kidney transplant recipients converted from cyclosporine to everolimus. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(6):652-9.

49. Belliere J, Esposito L, Gandia P, Duffas JP, Sallusto F, Cardeau-Desangles I, et al. Comparison of the exposure of mycophenolate mofetil and enteric-coated

mycophenolate sodium in recipients of kidney-pancreas transplantation. *Ann Transplant*. 2014;19:76-81.

50. Tornatore KM, Meaney CJ, Wilding GE, Chang SS, Gundroo A, Cooper LM, et al. Influence of sex and race on mycophenolic acid pharmacokinetics in stable African American and Caucasian renal transplant recipients. *Clinical pharmacokinetics*. 2015;54(4):423-34.

51. Ranganathan D, Abdul-Aziz MH, John GT, McWhinney BC, Fassett RG, Healy H, et al. Pharmacokinetics of enteric coated mycophenolate sodium in lupus nephritis (POEMSLUN). *Ther Drug Monit*. 2019.

52. Romano P, Agena F, de Almeida Rezende Ebner P, Massakazu Sumita N, Kamada Triboni AH, Ramos F, et al. Longitudinal Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid in Elderly Renal Transplant Recipients Compared to a Younger Control Group: Data from the nEverOld Trial. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 2019;44(2):189-99.

53. de Winter BC, van Gelder T, Sombogaard F, Shaw LM, van Hest RM, Mathot RA. Pharmacokinetic role of protein binding of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in renal transplant recipients. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2009;36(6):541-64.

54. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schutz E, Mehls O, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic Acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(3):759-68.

55. Atcheson BA, Taylor PJ, Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, et al. Mycophenolic acid pharmacokinetics and related outcomes early after renal transplant. *British journal of clinical pharmacology*. 2005;59(3):271-80.

56. Premaud A, Rousseau A, Le Meur Y, Lachatre G, Marquet P. Comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry with a commercial enzyme-multiplied immunoassay for the determination of plasma MPA in renal transplant recipients and consequences for therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2004;26(6):609-19.

57. de Winter B. Variability in the pharmacokinetics of mycophenolic acid: Implications for therapeutic drug monitoring 2010.
58. van Gelder T, Shaw LM. The rationale for and limitations of therapeutic drug monitoring for mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplantation journal*. 2005;80(2 Suppl):S244-53.
59. Pawinski T, Luszczynska P, Durlik M, Majchrzak J, Baczkowska T, Chrzanowska M, et al. Development and validation of limited sampling strategies for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in adult kidney and liver transplant recipients receiving concomitant enteric-coated mycophenolate sodium and tacrolimus. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2013;35(6):760-9.
60. de Winter BC, van Gelder T, Mathot RA, Glander P, Tedesco-Silva H, Hilbrands L, et al. Limited sampling strategies drawn within 3 hours postdose poorly predict mycophenolic acid area-under-the-curve after enteric-coated mycophenolate sodium. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2009;31(5):585-91.
61. Sommerer C, Müller-Krebs S, Schaier M, Glander P, Budde K, Schwenger V, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;69(4):346-57.
62. Capone D, Tarantino G, Kadilli I, Polichetti G, Basile V, Federico S, et al. Evaluation of mycophenolic acid systemic exposure by limited sampling strategy in kidney transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) and cyclosporine. *Nephrology, Dialysis, Transplantation journal* 2011;26(9):3019-25.
63. Sanchez Fructuoso AI, Perez-Flores I, Calvo N, Valero R, Matilla E, Ortega D, et al. Limited-sampling strategy for mycophenolic acid in renal transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium and tacrolimus. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2012;34(3):298-305.
64. Yao X, Huang H, Wei C, Chen Y, Peng W, Xie W, et al. Limited Sampling Strategy for Mycophenolic Acid in Chinese Kidney Transplant Recipients Receiving Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Tacrolimus During the Early Posttransplantation Phase. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2015;37(4):516-23.

65. Jia Y, Peng B, Li L, Wang J, Wang X, Qi G, et al. Estimation of Mycophenolic Acid Area Under the Curve With Limited-Sampling Strategy in Chinese Renal Transplant Recipients Receiving Enteric-Coated Mycophenolate Sodium. *Clinical transplantation journal*. 2017;39(1):29.
66. Xu LY, Jiao Z, Liu FY, Qiu XY, Ji L, Zhang M. Pharmacokinetics Evaluation of Mycophenolic Acid and Its Glucuronide Metabolite in Chinese Renal Transplant Recipients Receiving Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Tacrolimus. *Therapeutic drug monitoring*. 2018;40(5):572-80.
67. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation journal*. 2008;86(8):1043-51.
68. Kiberd BA, Lawen J, Fraser AD, Keough-Ryan T, Belitsky P. Early adequate mycophenolic acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(7):1079-83.
69. Ding C, Xue W, Tian P, Ding X, Pan X, Xiang H, et al. Which is more suitable for kidney transplantation at the early post-transplantation phase in China - low dosing or standard dosing of enteric-coated mycophenolate sodium? *Int J Clin Pract Suppl*. 2014(181):10-6.
70. Figurski MJ, Korecka M, Fields L, Waligórska T, Shaw LM. High-performance liquid chromatography-mass spectroscopy/mass spectroscopy method for simultaneous quantification of total or free fraction of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2009;31(6):717-26.
71. Kawanishi M, Yano I, Yoshimura K, Yamamoto T, Hashi S, Masuda S, et al. Sensitive and validated LC-MS/MS methods to evaluate mycophenolic acid pharmacokinetics and pharmacodynamics in hematopoietic stem cell transplant patients. *Biomedical chromatography journal*. 2015;29(9):1309-16.
72. Delavenne X, Juthier L, Pons B, Mariat C, Basset T. UPLC MS/MS method for quantification of mycophenolic acid and metabolites in human plasma: Application to pharmacokinetic study. *Clinica Chimica Acta journal*. 2011;412(1-2):59-65.

73. de Loor H, Naesens M, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Stability of mycophenolic acid and glucuronide metabolites in human plasma and the impact of deproteinization methodology. *Clinica Chimica Acta journal*. 2008;389(1-2):87-92.
74. Jiao Z, Zhong JY, Zhang M, Shi XJ, Yu YQ, Lu WY. Total and free mycophenolic acid and its 7-O-glucuronide metabolite in Chinese adult renal transplant patients: pharmacokinetics and application of limited sampling strategies. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63(1):27-37.
75. (FDA) UFaDA. Guidance for industry: bioanalytical method validation. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD, USA, 2018. [Internet]. [updated 2018 May]. 2018.
76. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian journal of internal medicine*. 2013;4(2):627-35.
77. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
78. Klepacki J, Klawitter J, Bendrick-Pearl J, Schniedewind B, Heischmann S, Shokati T, et al. A high-throughput U-HPLC-MS/MS assay for the quantification of mycophenolic acid and its major metabolites mycophenolic acid glucuronide and mycophenolic acid acyl-glucuronide in human plasma and urine. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2012;883-884:113-9.
79. Elbarbry FA, Shoker AS. Liquid chromatographic determination of mycophenolic acid and its metabolites in human kidney transplant plasma: pharmacokinetic application. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2007;859(2):276-81.
80. Luszczynska P, Pawinski T, Kunicki PK, Sikorska K, Marszalek R. Free mycophenolic acid determination in human plasma ultrafiltrate by a validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. *Biomedical chromatography : BMC*. 2017;31(10).
81. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;956:307-25.
82. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(10):1631-4.

83. Sumethkul V, Na-Bangchang K, Kantachuvesiri S, Jirasiritham S. Standard dose enteric-coated mycophenolate sodium (myfortic) delivers rapid therapeutic mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings journal* 2005;37(2):861-3.
84. Pithukpakorn M, Tiwawanwong T, Lalerd Y, Assawamakin A, Premasathian N, Tasanarong A, et al. Mycophenolic acid AUC in Thai kidney transplant recipients receiving low dose mycophenolate and its association with UGT2 B7 polymorphisms. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2014;7:379-85.
85. Shaw LM, Korecka M, Aradhye S, Grossman R, Bayer L, Innes C, et al. Mycophenolic acid area under the curve values in African American and Caucasian renal transplant patients are comparable. *Journal of clinical pharmacology*. 2000;40(6):624-33.
86. Shaw LM, Mick R, Nowak I, Korecka M, Brayman KL. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients with delayed graft function. *Journal of clinical pharmacology*. 1998;38(3):268-75.
87. van Gelder T, Silva HT, de Fijter H, Budde K, Kuypers D, Mamelok RD, et al. How delayed graft function impacts exposure to mycophenolic acid in patients after renal transplantation. *Therapeutic drug monitoring journal*. 2011;33(2):155-64.
88. Fukuda T, Goebel J, Cox S, Maseck D, Zhang K, Sherbotie JR, et al. UGT1 A9 , UGT2 B7 , and MRP2 genotypes can predict mycophenolic acid pharmacokinetic variability in pediatric kidney transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(6):671-9.
89. Guo D, Pang L-F, Han Y, Yang H, Wang G, Tan Z-r, et al. Polymorphisms of UGT1 A9 and UGT2 B7 influence the pharmacokinetics of mycophenolic acid after a single oral dose in healthy Chinese volunteers. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(4):843-9.
90. Bernard O, Guillemette C. The main role of UGT1A9 in the hepatic metabolism of mycophenolic acid and the effects of naturally occurring variants. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2004;32(8):775-8.
91. Guo M, Wang ZJ, Yang HW, Meng L, Tan RY, Gu M, et al. Influence of genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics and patient outcomes in renal

transplantation. *Curr Drug Metab.* 2017.

92. Kuypers DR, Naesens M, Vermeire S, Vanrenterghem Y. The impact of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1 A9 (UGT1 A9) gene promoter region single-nucleotide polymorphisms T-275A and C-2152T on early mycophenolic acid dose-interval exposure in de novo renal allograft recipients. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2005;78(4):351-61.

93. Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, Inoue T, et al. Influence of SLCO1 B1, 1 B3, 2 B1 and ABCC2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *European journal of clinical pharmacology.* 2007;63(12):1161-9.

94. Lam S, Partovi N, Ting LS, Ensom MH. Corticosteroid interactions with cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate, and sirolimus: fact or fiction? *The Annals of pharmacotherapy.* 2008;42(7):1037-47.

95. Bowalgaha K, Miners JO. The glucuronidation of mycophenolic acid by human liver, kidney and jejunum microsomes. *British journal of clinical pharmacology.* 2001;52(5):605-9.

96. Picard N, Ratanasavanh D, Prémaud A, Le Meur Y, Marquet P. Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.* 2005;33(1):139-46.

97. Kodawara T, Masuda S, Yano Y, Matsubara K, Nakamura T, Masada M. Inhibitory effect of ciprofloxacin on β -glucuronidase-mediated deconjugation of mycophenolic acid glucuronide. *Biopharmaceutics & drug disposition.* 2014;35(5):275-83.



ภาคผนวก 1

การเตรียมสารละลายมาตรฐาน mycophenolic acid (MPA), mycophenolic acid glucuronide (MPAG), acyl- mycophenolic acid glucuronide (AcMPAG) และ mycophenolic acid-d₃ (MPA-d₃) (standard solution)

สารละลายมาตรฐานที่เตรียมแล้วเก็บที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส

1. การเตรียมสารละลายมาตรฐานเข้มข้น (Stock solution) ของ MPA

เตรียม Stock solution ของ MPA ที่ความเข้มข้น 1000 µg/ml ปริมาตร 5 มิลลิลิตร โดยชั่ง MPA หนัก 5 มิลลิกรัม เติม methanol จนปริมาตรครบ 5 มิลลิลิตรใน Volumetric flask จะได้ MPA ที่ความเข้มข้น 1,000 µg/ml

2. การเตรียมสารละลายมาตรฐานเข้มข้น (Stock solution) ของ MPAG

สาร MPAG ที่ได้มาหนัก 10 มิลลิกรัม ใน Eppendorf tube ละลายด้วย methanol ปริมาตร 4 มิลลิลิตร จะได้ MPAG ที่ความเข้มข้น 2,500 µg/ml

3. การเตรียมสารละลายมาตรฐานเข้มข้น (Stock solution) ของ AcMPAG

สาร AcMPAG ที่ได้มาหนัก 5 มิลลิกรัม ใน Eppendorf tube ละลายด้วย methanol ปริมาตร 2 มิลลิลิตร จะได้ AcMPAG ที่ความเข้มข้น 2,500 µg/ml

4. การเตรียมสารละลายมาตรฐานเข้มข้น (Stock solution) ของ MPA-d₃

สาร MPA-d₃ ที่ได้มาหนัก 1 มิลลิกรัม ใน Eppendorf tube ละลายด้วย methanol ปริมาตร 1 มิลลิลิตร จะได้ MPA-d₃ ที่ความเข้มข้น 1,000 µg/ml

5. การเตรียมสารละลายผสมของ MPA, MPAG และ AcMPAG เพื่อสร้างกราฟมาตรฐาน (standard curve) สำหรับวัดระดับ total form

เตรียมสารละลายมาตรฐานผสมของ MPA, MPAG และ AcMPAG total form โดยเตรียมสารทั้งสามตัวผสมกันใน Eppendorf tube ให้ได้ความเข้มข้น MPA 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 40 µg/ml MPAG 5, 25, 50, 100, 200, 400, 600 µg/ml และ AcMPAG 0.25, 0.5, 1, 2, 5, 15, 30 µg/ml จากนั้นนำสารผสมปริมาตร 10 µl เติมลงในพลาสติกปริมาตร 90 µl จะได้ความเข้มข้นสุดท้ายของสารทั้ง 3 ตัวดังนี้ MPA ความเข้มข้น 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 µg/ml , MPAG ความเข้มข้น 0.5, 2.5, 5, 10, 20, 40, 60 µg/ml และ AcMPAG ความเข้มข้น 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.5, 3 µg/ml

6. การเตรียมสารละลาย mycophenolic acid-d₃ (MPA-d₃) เพื่อใช้เป็น internal standard สำหรับการวัดระดับ total form

ใช้สารละลาย 1000 µg/ml ของ MPA-d₃ 25 µl และปรับปริมาตรด้วย methanol ให้ได้ 5 ml จะได้สารละลาย MPA-d₃ ที่มีความเข้มข้น 5 µg/ml MPA-d₃

7. การเตรียมสารละลายของ MPA, MPAG และ AcMPAG เพื่อสร้างกราฟมาตรฐาน (standard curve) สำหรับวัดระดับ free form

เตรียมสารละลายมาตรฐานผสมของ MPA, MPAG และ AcMPAG free form โดยเตรียมสารทั้งสามตัวผสมกันใน Eppendorf tube ให้ได้ความเข้มข้น MPA 0.1, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2.5, 5 µg/ml MPAG 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 µg/ml และ AcMPAG 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 3 µg/ml จากนั้นนำสารผสมปริมาตร 10 µl เติมลงในพลาสติกปริมาตร 90 µl จะได้ความเข้มข้นสุดท้ายของสารทั้ง 3 ตัวดังนี้ MPA ความเข้มข้น 0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.15, 0.25, 0.5 µg/ml, MPAG ความเข้มข้น 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10 µg/ml และ AcMPAG ความเข้มข้น 0.005, 0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.15, 0.3 µg/ml

8. การเตรียมสารละลายมาตรฐานของ mycophenolic acid-d₃ (MPA-d₃) เพื่อใช้เป็น internal standard สำหรับวัดระดับ free form

ใช้สารละลาย 1,000 µg/ml ของ MPA-d₃ 5 µl และปรับปริมาตรด้วย methanol ให้ได้ 10 ml จะได้สารละลาย MPA-d₃ ที่มีความเข้มข้น 0.5 µg/ml MPA-d₃

ภาคผนวก 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและประวัติการรักษาก่อนผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 20 ราย

| คนที่ | เพศ | อายุ (ปี) | น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) | ส่วนสูง (เซนติเมตร) | ชนิดการปลูกถ่าย | โรคของผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่าย | การรักษาก่อนหน้าปลูกถ่ายไต | ขนาดยาของ EC-MPS (mg/day) | ขนาดยาของ tacrolimus (mg/day) | ขนาดยาของ prednisolone (mg/day) |
|-------|------|-----------|-----------------------|---------------------|-----------------|--|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 1 | ชาย | 41.00 | 60.44 | 172 | Living | Diabetic nephropathy | hemodialysis | 1080 | 7.5 | 60 |
| 2 | ชาย | 51.00 | 57.9 | 171 | Living | IgA nephropathy | hemodialysis | 1080 | 13.5 | 55 |
| 3 | ชาย | 21.00 | 46.7 | 165 | Living | Obstructive uropathy (Bilat. Ureteric stricture) | hemodialysis | 1080 | 10 | 50 |
| 4 | ชาย | 34.00 | 68.4 | 185 | Cadaveric | Congenital cystic disease (ADPKD) | hemodialysis | 1080 | 7 | 50 |
| 5 | ชาย | 23.00 | 74.4 | 175 | Cadaveric | Chronic glomerulonephritis | hemodialysis | 1080 | 7 | 60 |
| 6 | ชาย | 34.00 | 49.9 | 169 | Cadaveric | Unknown | hemodialysis | 1080 | 8 | 50 |
| 7 | หญิง | 25.00 | 62.8 | 165 | Cadaveric | Unknown | hemodialysis | 1080 | 6 | 60 |
| 8 | ชาย | 39.00 | 59.3 | 165 | Cadaveric | Chronic glomerulonephritis | hemodialysis | 1080 | 6 | 60 |
| 9 | ชาย | 36.00 | 65.7 | 165 | Cadaveric | Unknown | hemodialysis | 1080 | 9.5 | 60 |
| 10 | ชาย | 63.00 | 65.6 | 165 | Cadaveric | Unknown | hemodialysis | 1080 | 6 | 60 |
| 11 | ชาย | 63.00 | 61.1 | 175 | Cadaveric | Unknown | hemodialysis | 1080 | 6 | 60 |
| 12 | ชาย | 39.00 | 70.2 | 173 | Cadaveric | Unknown | hemodialysis | 1080 | 7.5 | 65 |
| 13 | ชาย | 32.00 | 54.1 | 167 | Cadaveric | Chronic glomerulonephritis | hemodialysis | 1080 | 6 | 55 |
| 14 | หญิง | 43.00 | 49 | 156 | Cadaveric | IgA nephropathy | hemodialysis | 1080 | 6 | 40 |
| 15 | ชาย | 53.00 | 72.2 | 175 | Cadaveric | Unknown | hemodialysis | 1080 | 7 | 60 |
| 16 | ชาย | 48.00 | 62.6 | 180 | Cadaveric | Unknown | hemodialysis | 1080 | 6 | 60 |
| 17 | หญิง | 27.00 | 53.5 | 149 | Cadaveric | Hypertensive nephropathy | hemodialysis | 1080 | 5 | 50 |
| 18 | หญิง | 29.00 | 51.9 | 152 | Cadaveric | Unknown | hemodialysis | 1080 | 3 | 50 |
| 19 | ชาย | 55.00 | 82.2 | 178 | Cadaveric | Diabetic nephropathy | hemodialysis | 1080 | 7 | 80 |
| 20 | หญิง | 61.00 | 51.8 | 150 | Cadaveric | chronic glomerular nephritis (CGN) | peritoneal dialysis | 1080 | 6 | 50 |

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนรับประทานยา (baseline)

| คนที่ | systolic blood pressure (mmHg) | diastolic blood pressure (mmHg) | RBC count. ($\times 10^6/\mu\text{L}$) | Hemoglobin (g/dL) | Hematocrit (%) | Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | WBC count. ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | Absolute lymphocyte count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | albumin (g/dL) |
|-------|--------------------------------|---------------------------------|--|-------------------|----------------|--|--|---|----------------|
| 1 | 149 | 74 | 3.62 | 10.10 | 30.40 | 176.00 | 3.14 | 1.25 | 4.60 |
| 2 | 127 | 65 | 3.19 | 8.70 | 27.50 | 183.00 | 5.95 | 0.9 | 3.40 |
| 3 | 120 | 80 | 4.25 | 10.90 | 33.30 | 230.00 | 5.93 | 2.77 | 3.90 |
| 4 | 170 | 90 | 4.96 | 12.90 | 40.50 | 186.00 | 8.54 | 1.56 | 4.30 |
| 5 | 170 | 106 | 4.10 | 10.40 | 33.00 | 187.00 | 4.62 | 0.75 | 3.20 |
| 6 | 196 | 101 | 3.50 | 8.10 | 27.30 | 107.00 | 5.69 | 0.28 | 3.70 |
| 7 | 182 | 85 | 2.92 | 7.50 | 24.20 | 272.00 | 7.60 | 1.35 | 3.80 |
| 8 | 171 | 103 | 3.70 | 12.00 | 37.00 | 174.00 | 8.39 | 1.04 | 4.30 |
| 9 | 192 | 96 | 3.95 | 11.70 | 36.20 | 175.00 | 3.63 | 1.08 | 4.50 |
| 10 | 164 | 84 | 3.16 | 9.80 | 30.00 | 128.00 | 4.21 | 0.54 | 4.30 |
| 11 | 220 | 130 | 3.64 | 10.30 | 30.90 | 251.00 | 7.23 | 1.16 | 2.70 |
| 12 | 160 | 110 | 4.52 | 13.70 | 38.80 | 169.00 | 3.62 | 1.04 | 3.50 |
| 13 | 230 | 130 | 4.34 | 10.10 | 32.80 | 150.00 | 6.95 | 1.44 | 4.20 |
| 14 | 164 | 99 | 3.08 | 9.10 | 28.50 | 301.00 | 4.59 | 0.79 | 3.90 |
| 15 | 158 | 98 | 4.41 | 13.90 | 42.60 | 190.00 | 8.00 | 1.46 | 3.40 |
| 16 | 190 | 90 | 3.61 | 9.70 | 30.20 | 147.00 | 4.96 | 1.67 | 3.50 |
| 17 | 131 | 69 | 3.18 | 8.40 | 26.80 | 374.00 | 11.51 | 1.52 | 3.50 |
| 18 | 193 | 132 | 4.35 | 11.90 | 37.60 | 288.00 | 7.67 | 1.6 | 3.50 |
| 19 | 211 | 135 | 3.95 | 11.90 | 37.50 | 165.00 | 6.75 | 0.78 | 3.70 |
| 20 | 171 | 121 | 3.43 | 9.70 | 30.00 | 282.00 | 5.77 | 1.14 | 2.90 |

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนรับประทานยา (baseline) (ต่อ)

| คนที่ | bilirubin (mg/dL) | AST (U/I) | ALT (U/I) | creatinine (mg/dL) | eGFR MDRD_thai (mL/min) | BUN (mg/dL) |
|-------|----------------------|-----------|-----------|-----------------------|-------------------------------|-------------|
| 1 | 0.80 | 13.00 | 25.00 | 6.82 | 19.80 | 27.00 |
| 2 | 0.28 | 14.00 | 10.00 | 15.30 | 9.29 | 78.00 |
| 3 | 0.54 | 13.00 | 14.00 | 9.90 | 16.65 | 33.00 |
| 4 | 0.98 | 38.00 | 49.00 | 7.20 | 18.73 | 35.00 |
| 5 | 0.38 | 22.00 | 34.00 | 19.74 | 8.48 | 112.00 |
| 6 | 0.43 | 26.00 | 23.00 | 6.17 | 22.00 | 42.00 |
| 7 | 0.43 | 30.00 | 18.00 | 10.99 | 9.23 | 111.00 |
| 8 | 0.81 | 4.00 | 13.00 | 13.13 | 10.42 | 88.00 |
| 9 | 0.89 | 44.00 | 35.00 | 7.27 | 17.06 | 24.00 |
| 10 | 0.41 | 8.00 | 9.00 | 10.59 | 12.13 | 36.00 |
| 11 | 0.87 | 54.00 | 19.00 | 13.00 | 11.95 | 51.00 |
| 12 | 1.24 | 26.00 | 6.00 | 6.40 | 19.79 | 20.00 |
| 13 | 0.69 | 14.00 | 10.00 | 11.34 | 12.74 | 57.00 |
| 14 | 0.51 | 35.00 | 21.00 | 11.56 | 8.68 | 55.00 |
| 15 | 0.61 | 26.00 | 29.00 | 8.11 | 16.19 | 33.00 |
| 16 | 0.60 | 14.00 | 8.00 | 8.46 | 14.89 | 40.00 |
| 17 | 0.52 | 25.00 | 10.00 | 4.46 | 17.73 | 36.00 |
| 18 | 0.76 | 13.00 | 6.00 | 10.32 | 9.83 | 58.00 |
| 19 | 0.60 | 36.00 | 14.00 | 8.66 | 13.17 | 46.00 |
| 20 | 0.40 | 8.00 | 7.00 | 13.51 | 8.42 | 45.00 |

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยหลังรับประทานยา

| คนที่ | systolic blood pressure (mmHg) | diastolic blood pressure (mmHg) | RBC count. (x10 ⁶ /uL) | Hemoglobin (g/dL) | Hematocrit (%) | Platelet (x10 ³ /uL) | WBC count. (x10 ³ /uL) | Absolute lymphocyte count (x10 ³ /uL) | albumin (g/dL) |
|-------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------|----------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|----------------|
| 1 | 186 | 96 | 4.36 | 12.30 | 36.80 | 169.00 | 8.23 | 0.57 | 4.60 |
| 2 | 167 | 91 | 2.67 | 7.40 | 22.10 | 194.00 | 7.53 | 0.23 | 3.40 |
| 3 | 157 | 102 | 3.52 | 9.10 | 27.90 | 207.00 | 8.82 | 1.78 | 3.90 |
| 4 | 138 | 74 | 4.48 | 11.70 | 35.60 | 183.00 | 7.95 | 0.8 | 4.30 |
| 5 | 149 | 105 | 3.57 | 9.00 | 29.00 | 164.00 | 11.21 | 0.27 | 3.20 |
| 6 | 224 | 112 | 3.37 | 7.80 | 26.40 | 102.00 | 5.33 | 0.51 | 3.70 |
| 7 | 182 | 102 | 2.72 | 7.00 | 22.50 | 239.00 | 14.88 | 0.28 | 3.80 |
| 8 | 155 | 99 | 2.79 | 9.00 | 27.20 | 144.00 | 8.19 | 0.15 | 3.80 |
| 9 | 158 | 104 | 3.68 | 10.90 | 33.00 | 129.00 | 7.36 | 0.7 | 4.20 |
| 10 | 156 | 86 | 3.65 | 11.20 | 34.00 | 179.00 | 11.78 | 0.11 | 4.30 |
| 11 | 139 | 104 | 2.84 | 8.20 | 24.20 | 180.00 | 14.98 | 0.21 | 2.70 |
| 12 | 148 | 106 | 4.11 | 12.30 | 35.80 | 97.00 | 4.15 | 0.04 | 3.50 |
| 13 | 183 | 122 | 4.42 | 10.40 | 32.70 | 162.00 | 13.65 | 0.37 | 4.20 |
| 14 | 165 | 107 | 3.05 | 8.90 | 27.60 | 278.00 | 11.37 | 0.22 | 3.70 |
| 15 | 166 | 105 | 2.98 | 9.00 | 27.60 | 151.00 | 11.22 | 0.49 | 2.90 |
| 16 | 192 | 99 | 3.05 | 8.20 | 24.90 | 156.00 | 6.89 | 0.41 | 3.50 |
| 17 | 130 | 65 | 2.62 | 6.70 | 21.80 | 318.00 | 10.68 | 0.47 | 3.50 |
| 18 | 155 | 95 | 3.14 | 8.40 | 27.30 | 198.00 | 10.83 | 0.62 | 3.30 |
| 19 | 150 | 89 | 3.30 | 9.80 | 30.70 | 178.00 | 12.71 | 0.18 | 3.70 |
| 20 | 166 | 113 | 3.32 | 9.30 | 29.10 | 196.00 | 3.83 | 0.42 | 2.90 |

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยหลังรับประทานยา (ต่อ)

| คนที่ | bilirubin (mg/dL) | AST (U/I) | ALT (U/I) | creatinine day3 (mg/dL) | creatinine day7 (mg/dL) | creatinine 1month (mg/dL) | creatinine 6month (mg/dL) | creatinine 1year (mg/dL) | eGFR MDRD_thai (mL/min) | BUN (mg/dU) |
|-------|----------------------|-----------|-----------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------|
| 1 | 0.61 | 8.00 | 17.00 | 1.69 | 1.51 | 1.35 | 1.55 | 1.49 | 64.95 | 31.00 |
| 2 | 0.28 | 17.00 | 10.00 | 5.29 | 1.5 | 1.58 | 2.28 | 1.93 | 22.87 | 51.00 |
| 3 | 0.54 | 11.00 | 9.00 | 1.49 | 1.31 | 1.12 | 1.31 | 1.2 | 82.97 | 23.00 |
| 4 | 0.98 | 38.00 | 49.00 | 14.79 | 2.79 | 2.55 | 2.64 | 1.97 | 9.79 | 119.00 |
| 5 | 0.48 | 39.00 | 35.00 | 6.87 | 1.76 | 1.65 | 1.4 | 1.33 | 20.75 | 64.00 |
| 6 | 0.39 | 16.00 | 28.00 | 1.88 | 1.34 | 1.26 | 1.37 | 1.36 | 60.27 | 28.00 |
| 7 | 0.23 | 15.00 | 15.00 | 3.60 | 1.71 | 1.11 | 0.97 | 0.79 | 24.41 | 47.00 |
| 8 | 0.60 | 4.00 | 8.00 | 12.41 | 2.31 | 1.33 | 1.34 | 1.29 | 10.93 | 116.00 |
| 9 | 0.79 | 16.00 | 26.00 | 15.75 | 2.38 | 1.48 | 1.42 | 1.53 | 8.86 | 95.00 |
| 10 | 0.46 | 10.00 | 12.00 | 7.07 | 4.65 | 3.09 | 5.05 | 3.48 | 17.15 | 47.00 |
| 11 | 0.29 | 36.00 | 29.00 | 8.26 | 2.68 | 2.34 | 1.8 | 1.91 | 18.07 | 51.00 |
| 12 | 0.46 | 10.00 | 11.00 | 13.24 | 4.49 | 2.38 | 1.39 | 1.94 | 10.68 | 76.00 |
| 13 | 0.41 | 14.00 | 14.00 | 2.32 | 1.18 | 1.02 | 1.1 | 0.88 | 48.94 | 28.00 |
| 14 | 0.51 | 35.00 | 21.00 | 7.67 | 1.92 | 1.89 | 1.8 | 1.66 | 12.30 | 56.00 |
| 15 | 0.81 | 26.00 | 29.00 | 4.09 | 1.3 | 1.45 | 2 | 1.39 | 28.93 | 60.00 |
| 16 | 0.60 | 14.00 | 8.00 | 3.96 | 2.42 | 1.61 | 1.34 | 1.22 | 28.35 | 39.00 |
| 17 | 0.39 | 22.00 | 15.00 | 5.95 | 0.89 | 0.85 | 1.18 | 1.03 | 13.89 | 62.00 |
| 18 | 0.53 | 18.00 | 16.00 | 2.67 | 1.14 | 0.87 | 0.96 | 0.91 | 30.93 | 39.00 |
| 19 | 0.60 | 36.00 | 14.00 | 12.14 | 9.69 | 4.93 | 5.76 | 7.03 | 9.89 | 108.00 |
| 20 | 0.32 | 10.00 | 6.00 | 3.25 | 2.38 | 2.3 | 2.21 | 2.59 | 28.19 | 41.00 |

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยหลังรับประทานยา (ต่อ)

| คนที่ | DGF | Rejection status | BK viremia | CMV viremia |
|-------|-----|------------------|------------|-------------|
| 1 | no | no | no | no |
| 2 | no | no | yes | no |
| 3 | no | no | no | no |
| 4 | no | no | no | yes |
| 5 | no | no | no | yes |
| 6 | no | no | no | yes |
| 7 | no | no | no | no |
| 8 | no | no | no | no |
| 9 | no | no | no | no |
| 10 | no | no | no | no |
| 11 | no | no | no | yes |
| 12 | yes | no | no | no |
| 13 | no | no | yes | no |
| 14 | no | no | no | no |
| 15 | no | no | no | yes |
| 16 | no | no | no | no |
| 17 | no | no | no | no |
| 18 | no | no | no | yes |
| 19 | yes | yes | no | yes |
| 20 | no | no | no | yes |

ภาคผนวก 3

ตารางที่ 4 ระดับยา MPA total form ($\mu\text{g/ml}$) และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยปกติภายใต้แต่ละราย 20 ราย

| | T0 | T0.5 | T1 | T1.5 | T2 | T2.5 | T3 | T3.5 | T4 | T6 | T8 | T10 | T12 | AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) | C _{min} ($\mu\text{g/ml}$) | C _{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T _{max} (h) |
|----|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|------|--|--|--|-------------------------|
| 1 | 4.20 | 3.52 | 4.83 | 4.31 | 2.83 | 2.12 | 1.86 | 2.50 | 2.09 | 4.30 | 3.14 | 2.36 | 1.80 | 35.84 | 1.8 | 4.83 | 1.00 |
| 2 | 13.77 | 7.16 | 13.41 | 24.50 | 7.19 | 3.59 | 2.99 | 2.25 | 1.87 | 1.74 | 1.55 | 2.45 | 2.66 | 50.44 | 1.55 | 24.50 | 1.47 |
| 3 | 1.58 | 1.55 | 1.81 | 13.73 | 11.71 | 4.03 | 2.72 | 2.75 | 2.92 | 1.70 | 2.87 | 2.03 | 1.11 | 36.95 | 1.11 | 13.73 | 1.43 |
| 4 | 0.73 | 1.52 | 2.23 | 7.29 | 3.33 | 2.78 | 1.89 | 1.70 | 1.64 | 1.01 | 11.21 | 4.91 | 2.86 | 50.10 | 0.73 | 7.29 | 1.45 |
| 5 | 1.25 | 1.13 | 4.78 | 12.39 | 3.80 | 1.82 | 1.44 | 1.45 | 1.97 | 1.42 | 1.46 | 1.78 | 1.82 | 27.53 | 1.13 | 12.39 | 1.48 |
| 6 | 2.96 | 2.75 | 4.41 | 3.90 | 7.44 | 5.42 | 2.57 | 2.31 | 2.06 | 2.86 | 3.74 | 5.32 | 5.32 | 46.65 | 2.06 | 7.44 | 1.98 |
| 7 | 3.15 | 2.66 | 2.27 | 1.77 | 1.96 | 9.62 | 11.13 | 7.26 | 4.99 | 2.53 | 2.27 | 3.15 | 3.19 | 44.07 | 1.77 | 11.13 | 2.90 |
| 8 | 1.90 | 2.57 | 2.66 | 11.74 | 9.88 | 4.04 | 3.90 | 3.01 | 3.06 | 2.67 | 3.03 | 5.01 | 3.36 | 48.15 | 1.9 | 11.74 | 1.53 |
| 9 | 1.11 | 0.91 | 0.85 | 0.89 | 0.76 | 0.78 | 0.78 | 1.02 | 1.16 | 1.75 | 1.67 | 1.32 | 0.83 | 15.00 | 0.76 | 1.11 | 0.00 |
| 10 | 5.20 | 7.31 | 5.34 | 9.67 | 10.13 | 5.20 | 5.97 | 5.51 | 10.75 | 8.03 | 2.91 | 2.75 | 2.93 | 68.85 | 2.75 | 10.13 | 1.97 |
| 11 | 1.79 | 1.25 | 0.98 | 0.90 | 1.22 | 18.36 | 7.44 | 3.05 | 1.53 | 0.66 | 0.60 | 0.50 | 0.45 | 21.64 | 0.45 | 18.36 | 2.55 |
| 12 | 2.03 | 3.45 | 2.59 | 2.08 | 2.11 | 1.58 | 1.36 | 1.62 | 2.05 | 1.56 | 2.47 | 3.32 | 2.16 | 27.07 | 1.36 | 3.45 | 0.33 |
| 13 | 2.68 | 2.60 | 2.27 | 21.18 | 12.23 | 4.80 | 2.99 | 3.21 | 3.14 | 3.09 | 5.80 | 5.77 | 3.64 | 61.95 | 2.27 | 21.18 | 1.63 |
| 14 | 1.36 | 1.56 | 1.53 | 1.68 | 1.72 | 1.49 | 1.48 | 1.24 | 1.40 | 2.84 | 3.44 | 4.57 | 3.15 | 32.31 | 1.24 | 1.72 | 2.03 |
| 15 | 4.34 | 4.04 | 3.38 | 8.94 | 11.17 | 5.38 | 4.10 | 3.35 | 2.90 | 1.56 | 1.76 | 1.33 | 1.17 | 36.14 | 1.17 | 11.17 | 2.10 |
| 16 | 4.76 | 3.75 | 3.14 | 3.66 | 2.77 | 2.43 | 2.30 | 2.30 | 2.71 | 10.78 | 3.97 | 3.55 | 1.63 | 53.52 | 1.63 | 4.76 | 0.00 |
| 17 | 2.18 | 2.46 | 2.47 | 7.11 | 7.42 | 4.32 | 4.71 | 2.11 | 1.74 | 1.32 | 1.31 | 2.72 | 1.97 | 31.56 | 1.31 | 7.42 | 2.15 |
| 18 | 0.84 | 1.14 | 1.76 | 8.33 | 3.99 | 4.00 | 18.59 | 6.60 | 3.24 | 1.61 | 1.93 | 1.89 | 1.48 | 39.09 | 0.84 | 18.59 | 3.08 |
| 19 | 1.18 | 1.21 | 2.49 | 3.65 | 1.47 | 1.13 | 1.04 | 1.11 | 1.52 | 2.78 | 0.98 | 0.45 | 0.32 | 17.38 | 0.32 | 3.65 | 1.77 |
| 20 | 3.16 | 2.18 | 11.63 | 15.96 | 8.64 | 3.32 | 2.92 | 2.50 | 2.68 | 5.06 | 3.74 | 1.96 | 1.38 | 52.11 | 1.38 | 15.96 | 1.60 |

ตารางที่ 5 ระดับยา MPAG total form ($\mu\text{g/ml}$) และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยปกติถ่ายแต่ละราย 20 ราย

| | T0 | T0.5 | T1 | T1.5 | T2 | T2.5 | T3 | T3.5 | T4 | T6 | T8 | T10 | T12 | AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) | C _{min} ($\mu\text{g/ml}$) | C _{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T _{max} (h) |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|--|--|-------------------------|
| 1 | 46.51 | 49.55 | 54.08 | 46.37 | 45.86 | 48.65 | 45.45 | 42.35 | 46.65 | 57.86 | 62.23 | 61.06 | 51.36 | 645.86 | 42.35 | 54.08 | 1.00 |
| 2 | 41.42 | 47.12 | 44.21 | 63.56 | 73.23 | 62.36 | 57.89 | 52.90 | 48.33 | 34.22 | 25.69 | 24.73 | 21.48 | 461.99 | 21.48 | 73.23 | 2.00 |
| 3 | 45.76 | 50.63 | 48.19 | 48.33 | 78.21 | 79.49 | 75.48 | 74.90 | 77.69 | 64.50 | 59.19 | 53.24 | 39.39 | 720.33 | 39.39 | 79.49 | 2.40 |
| 4 | 28.59 | 31.63 | 35.26 | 54.01 | 47.92 | 49.87 | 50.69 | 47.36 | 46.13 | 45.93 | 43.89 | 36.51 | 30.30 | 507.02 | 28.59 | 54.01 | 1.45 |
| 5 | 28.95 | 23.62 | 24.05 | 38.33 | 47.55 | 38.68 | 38.15 | 35.80 | 45.21 | 30.92 | 28.10 | 26.35 | 26.44 | 383.88 | 23.62 | 47.55 | 2.12 |
| 6 | 41.43 | 42.58 | 41.29 | 39.59 | 41.46 | 46.35 | 40.36 | 34.55 | 33.74 | 27.21 | 33.77 | 28.09 | 33.80 | 406.80 | 27.21 | 46.35 | 2.47 |
| 7 | 59.91 | 60.91 | 54.70 | 41.90 | 43.93 | 52.52 | 53.71 | 67.88 | 66.15 | 56.73 | 41.50 | 38.18 | 34.24 | 589.27 | 34.24 | 67.88 | 3.47 |
| 8 | 77.45 | 90.43 | 83.25 | 86.60 | 99.23 | 98.24 | 102.12 | 86.04 | 92.54 | 90.58 | 75.55 | 86.55 | 92.99 | 1059.21 | 75.55 | 102.12 | 3.03 |
| 9 | 55.07 | 47.75 | 47.05 | 44.84 | 49.08 | 42.47 | 52.74 | 52.26 | 50.76 | 47.81 | 60.40 | 50.07 | 46.27 | 607.13 | 42.47 | 55.07 | 0.00 |
| 10 | 64.62 | 61.78 | 63.78 | 68.55 | 75.55 | 71.06 | 82.55 | 67.64 | 68.87 | 88.11 | 86.88 | 80.55 | 84.09 | 937.23 | 61.78 | 82.55 | 3.03 |
| 11 | 76.10 | 79.98 | 74.62 | 74.63 | 72.01 | 79.09 | 88.22 | 109.94 | 96.84 | 82.63 | 76.79 | 69.38 | 62.12 | 950.08 | 62.12 | 109.94 | 3.55 |
| 12 | 52.16 | 54.17 | 51.41 | 51.52 | 54.84 | 57.81 | 58.87 | 58.79 | 51.75 | 61.70 | 60.01 | 70.47 | 75.15 | 728.77 | 51.41 | 58.87 | 2.83 |
| 13 | 28.47 | 27.90 | 21.18 | 33.50 | 49.33 | 49.91 | 39.75 | 39.86 | 37.15 | 27.23 | 28.61 | 31.40 | 30.02 | 389.12 | 21.18 | 49.91 | 2.62 |
| 14 | 64.82 | 61.79 | 62.13 | 55.45 | 55.03 | 56.20 | 56.21 | 58.01 | 46.75 | 56.23 | 49.57 | 63.66 | 75.35 | 692.78 | 46.75 | 64.82 | 0.00 |
| 15 | 77.33 | 75.17 | 82.31 | 83.33 | 83.43 | 89.08 | 107.68 | 95.44 | 85.36 | 81.00 | 88.43 | 71.54 | 59.37 | 989.55 | 59.37 | 107.68 | 3.10 |
| 16 | 118.11 | 91.60 | 92.11 | 89.12 | 81.49 | 79.61 | 87.21 | 89.14 | 88.62 | 90.78 | 100.76 | 96.15 | 86.40 | 1114.90 | 79.61 | 118.11 | 0.00 |
| 17 | 98.47 | 103.60 | 110.14 | 102.61 | 115.69 | 126.09 | 136.21 | 132.89 | 129.01 | 126.16 | 119.63 | 133.01 | 135.39 | 1514.55 | 98.47 | 136.21 | 3.18 |
| 18 | 41.73 | 39.10 | 41.04 | 41.90 | 45.49 | 42.32 | 60.55 | 71.02 | 70.89 | 53.64 | 50.74 | 40.66 | 35.78 | 605.54 | 35.78 | 71.02 | 3.57 |
| 19 | 86.18 | 83.00 | 79.07 | 79.94 | 59.00 | 57.49 | 58.23 | 59.08 | 51.56 | 59.25 | 54.68 | 53.09 | 44.42 | 719.48 | 44.42 | 86.18 | 0.00 |
| 20 | 84.03 | 64.88 | 73.13 | 80.25 | 88.34 | 83.56 | 75.09 | 65.79 | 64.50 | 54.11 | 56.86 | 50.46 | 42.23 | 761.99 | 42.23 | 88.34 | 2.08 |

ตารางที่ 6 ระดับยา AcMPAG total form ($\mu\text{g/ml}$) และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยปกติภายใต้แต่ละราย 20 ราย

| | T0 | T0.5 | T1 | T1.5 | T2 | T2.5 | T3 | T3.5 | T4 | T6 | T8 | T10 | T12 | AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) | C _{min} ($\mu\text{g/ml}$) | C _{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T _{max} (h) |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|--|--|-------------------------|
| 1 | 0.26 | 0.22 | 0.27 | 0.26 | 0.26 | 0.18 | 0.14 | 0.19 | 0.16 | 0.33 | 0.26 | 0.15 | 0.11 | 2.60 | 0.11 | 0.27 | 1.00 |
| 2 | 0.97 | 0.87 | 0.91 | 1.59 | 1.02 | 0.72 | 0.46 | 0.37 | 0.32 | 0.19 | 0.16 | 0.22 | 0.22 | 4.98 | 0.16 | 1.59 | 1.47 |
| 3 | 0.15 | 0.14 | 0.16 | 0.44 | 0.96 | 0.56 | 0.36 | 0.29 | 0.32 | 0.22 | 0.26 | 0.27 | 0.14 | 3.48 | 0.14 | 0.96 | 1.93 |
| 4 | 0.29 | 0.45 | 0.74 | 1.88 | 1.68 | 1.31 | 1.10 | 0.85 | 0.95 | 0.48 | 1.80 | 1.43 | 0.89 | 13.66 | 0.29 | 1.88 | 1.45 |
| 5 | 0.12 | 0.12 | 0.21 | 0.56 | 0.43 | 0.31 | 0.23 | 0.19 | 0.16 | 0.17 | 0.15 | 0.16 | 0.14 | 2.34 | 0.12 | 0.56 | 1.48 |
| 6 | 0.33 | 0.24 | 0.26 | 0.24 | 0.35 | 0.40 | 0.28 | 0.20 | 0.16 | 0.19 | 0.25 | 0.39 | 0.34 | 3.25 | 0.16 | 0.40 | 2.47 |
| 7 | 0.60 | 0.44 | 0.45 | 0.35 | 0.31 | 0.50 | 1.05 | 1.18 | 0.99 | 0.48 | 0.28 | 0.28 | 0.28 | 5.88 | 0.28 | 1.18 | 3.47 |
| 8 | 0.30 | 0.32 | 0.30 | 0.79 | 1.19 | 0.92 | 0.74 | 0.69 | 0.57 | 0.51 | 0.38 | 0.62 | 0.53 | 6.84 | 0.3 | 1.19 | 2.03 |
| 9 | 0.26 | 0.22 | 0.20 | 0.19 | 0.14 | 0.13 | 0.12 | 0.13 | 0.13 | 0.30 | 0.21 | 0.25 | 0.13 | 2.47 | 0.12 | 0.26 | 0.00 |
| 10 | 0.30 | 0.42 | 0.39 | 0.54 | 0.61 | 0.62 | 0.52 | 0.46 | 0.57 | 0.65 | 0.35 | 0.22 | 0.18 | 5.13 | 0.18 | 0.62 | 2.45 |
| 11 | 0.71 | 0.43 | 0.38 | 0.46 | 0.47 | 1.12 | 1.39 | 1.02 | 0.89 | 0.36 | 0.20 | 0.15 | 0.05 | 5.35 | 0.05 | 1.39 | 3.02 |
| 12 | 0.31 | 0.43 | 0.52 | 0.41 | 0.35 | 0.30 | 0.30 | 0.27 | 0.33 | 0.24 | 0.50 | 0.75 | 0.44 | 5.18 | 0.24 | 0.52 | 0.87 |
| 13 | 0.18 | 0.18 | 0.17 | 0.64 | 0.64 | 0.40 | 0.24 | 0.19 | 0.22 | 0.19 | 0.22 | 0.28 | 0.20 | 3.14 | 0.17 | 0.64 | 1.63 |
| 14 | 0.34 | 0.29 | 0.36 | 0.37 | 0.25 | 0.33 | 0.29 | 0.22 | 0.25 | 0.45 | 0.64 | 1.05 | 0.87 | 6.60 | 0.22 | 0.37 | 1.52 |
| 15 | 0.86 | 0.88 | 0.88 | 1.12 | 1.40 | 1.52 | 1.37 | 1.19 | 0.75 | 0.32 | 0.41 | 0.18 | 0.23 | 7.53 | 0.18 | 1.52 | 2.60 |
| 16 | 0.42 | 0.34 | 0.30 | 0.36 | 0.27 | 0.25 | 0.25 | 0.26 | 0.23 | 1.00 | 0.47 | 0.38 | 0.33 | 5.49 | 0.23 | 0.42 | 0.00 |
| 17 | 0.55 | 0.53 | 0.43 | 1.44 | 1.64 | 1.15 | 1.32 | 0.88 | 0.68 | 0.29 | 0.31 | 0.39 | 0.47 | 7.35 | 0.29 | 1.64 | 2.15 |
| 18 | 0.08 | 0.12 | 0.10 | 0.31 | 0.31 | 0.29 | 0.75 | 0.71 | 0.44 | 0.14 | 0.13 | 0.13 | 0.10 | 2.81 | 0.08 | 0.75 | 3.08 |
| 19 | 0.26 | 0.28 | 0.60 | 0.67 | 0.54 | 0.36 | 0.25 | 0.21 | 0.19 | 0.43 | 0.38 | 0.16 | 0.06 | 3.87 | 0.06 | 0.67 | 1.77 |
| 20 | 0.22 | 0.17 | 0.32 | 0.54 | 0.57 | 0.32 | 0.21 | 0.17 | 0.19 | 0.22 | 0.33 | 0.12 | 0.08 | 2.95 | 0.08 | 0.57 | 2.08 |

ตารางที่ 7 ระดับยา MPA free form ($\mu\text{g/ml}$) และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยปกติภายใต้แต่ละราย 20 ราย

| | T0 | T0.5 | T1 | T1.5 | T2 | T2.5 | T3 | T3.5 | T4 | T6 | T8 | T10 | T12 | AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) | C _{min} ($\mu\text{g/ml}$) | C _{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T _{max} (h) |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|--|--|-------------------------|
| 1 | 0.0512 | 0.0275 | 0.0284 | 0.0290 | 0.0242 | 0.0134 | 0.0128 | 0.0217 | 0.0174 | 0.0351 | 0.0284 | 0.0188 | 0.0129 | 0.2895 | 0.0128 | 0.0512 | 0.00 |
| 2 | 0.1708 | 0.0662 | 0.1613 | 0.2627 | 0.0788 | 0.0413 | 0.0326 | 0.0219 | 0.0191 | 0.0170 | 0.0144 | 0.0272 | 0.0305 | 0.5468 | 0.0144 | 0.2627 | 1.47 |
| 3 | 0.0113 | 0.0113 | 0.0135 | 0.1139 | 0.1092 | 0.0349 | 0.0277 | 0.0270 | 0.0267 | 0.0134 | 0.0239 | 0.0158 | 0.0099 | 0.3164 | 0.0099 | 0.1139 | 1.43 |
| 4 | 0.0167 | 0.0323 | 0.0425 | 0.1508 | 0.0701 | 0.0506 | 0.0357 | 0.0390 | 0.0301 | 0.0176 | 0.2514 | 0.0496 | 0.0393 | 0.9343 | 0.0167 | 0.1508 | 1.45 |
| 5 | 0.0123 | 0.0111 | 0.0537 | 0.1630 | 0.0433 | 0.0203 | 0.0163 | 0.0162 | 0.0156 | 0.0143 | 0.0139 | 0.0220 | 0.0214 | 0.3095 | 0.0111 | 0.1630 | 1.48 |
| 6 | 0.0188 | 0.0162 | 0.0229 | 0.0194 | 0.0529 | 0.0311 | 0.0145 | 0.0154 | 0.0136 | 0.0209 | 0.0184 | 0.0370 | 0.0343 | 0.2935 | 0.0136 | 0.0529 | 1.98 |
| 7 | 0.0185 | 0.0139 | 0.0137 | 0.0135 | 0.0110 | 0.0623 | 0.1090 | 0.0711 | 0.0386 | 0.0178 | 0.0208 | 0.0245 | 0.0224 | 0.3467 | 0.011 | 0.1090 | 2.90 |
| 8 | 0.0219 | 0.0238 | 0.0402 | 0.1772 | 0.1670 | 0.0555 | 0.0479 | 0.0408 | 0.0418 | 0.0384 | 0.0479 | 0.0667 | 0.0462 | 0.6886 | 0.0219 | 0.1772 | 1.53 |
| 9 | 0.0170 | 0.0154 | 0.0124 | 0.0175 | 0.0138 | 0.0134 | 0.0130 | 0.0148 | 0.0181 | 0.0306 | 0.0272 | 0.0220 | 0.0134 | 0.2502 | 0.0124 | 0.0175 | 1.48 |
| 10 | 0.0479 | 0.0616 | 0.0409 | 0.0869 | 0.0903 | 0.0606 | 0.0501 | 0.0507 | 0.1180 | 0.1012 | 0.0323 | 0.0372 | 0.0309 | 0.7456 | 0.0309 | 0.0903 | 1.97 |
| 11 | 0.0458 | 0.0362 | 0.0265 | 0.0244 | 0.0302 | 0.5060 | 0.2578 | 0.0847 | 0.0405 | 0.0156 | 0.0137 | 0.0097 | 0.0100 | 0.5983 | 0.0097 | 0.5060 | 2.55 |
| 12 | 0.0464 | 0.0773 | 0.0517 | 0.0380 | 0.0456 | 0.0295 | 0.0258 | 0.0331 | 0.0435 | 0.0322 | 0.0508 | 0.0744 | 0.0376 | 0.5636 | 0.0258 | 0.0773 | 0.33 |
| 13 | 0.0219 | 0.0239 | 0.0191 | 0.3387 | 0.1156 | 0.0417 | 0.0298 | 0.0310 | 0.0300 | 0.0235 | 0.0486 | 0.0506 | 0.0365 | 0.6247 | 0.0191 | 0.3387 | 1.63 |
| 14 | 0.0156 | 0.0194 | 0.0180 | 0.0167 | 0.0199 | 0.0181 | 0.0212 | 0.0143 | 0.0234 | 0.0481 | 0.0639 | 0.0849 | 0.0593 | 0.5508 | 0.0143 | 0.0212 | 3.02 |
| 15 | 0.0778 | 0.0570 | 0.0506 | 0.1387 | 0.3064 | 0.0971 | 0.0532 | 0.0507 | 0.0311 | 0.0153 | 0.0194 | 0.0139 | 0.0107 | 0.5561 | 0.0107 | 0.3064 | 2.10 |
| 16 | 0.0347 | 0.0403 | 0.0352 | 0.0372 | 0.0233 | 0.0240 | 0.0211 | 0.0213 | 0.0258 | 0.1357 | 0.0437 | 0.0352 | 0.0329 | 0.6111 | 0.0211 | 0.0404 | 0.5 |
| 17 | 0.0445 | 0.0494 | 0.0487 | 0.1883 | 0.1946 | 0.1183 | 0.0976 | 0.0386 | 0.0341 | 0.0270 | 0.0245 | 0.0566 | 0.0381 | 0.6979 | 0.0245 | 0.1946 | 2.15 |
| 18 | 0.0071 | 0.0091 | 0.0133 | 0.0648 | 0.0339 | 0.0501 | 0.1970 | 0.0663 | 0.0303 | 0.0161 | 0.0171 | 0.0179 | 0.0125 | 0.3741 | 0.0071 | 0.1970 | 3.08 |
| 19 | 0.0260 | 0.0287 | 0.0478 | 0.0801 | 0.0425 | 0.0268 | 0.0218 | 0.0192 | 0.0260 | 0.0435 | 0.0199 | 0.0073 | 0.0052 | 0.3289 | 0.0052 | 0.0801 | 1.77 |
| 20 | 0.0258 | 0.0204 | 0.1016 | 0.1553 | 0.0860 | 0.0364 | 0.0297 | 0.0262 | 0.0289 | 0.0568 | 0.0400 | 0.0221 | 0.0147 | 0.5386 | 0.0147 | 0.1553 | 1.60 |

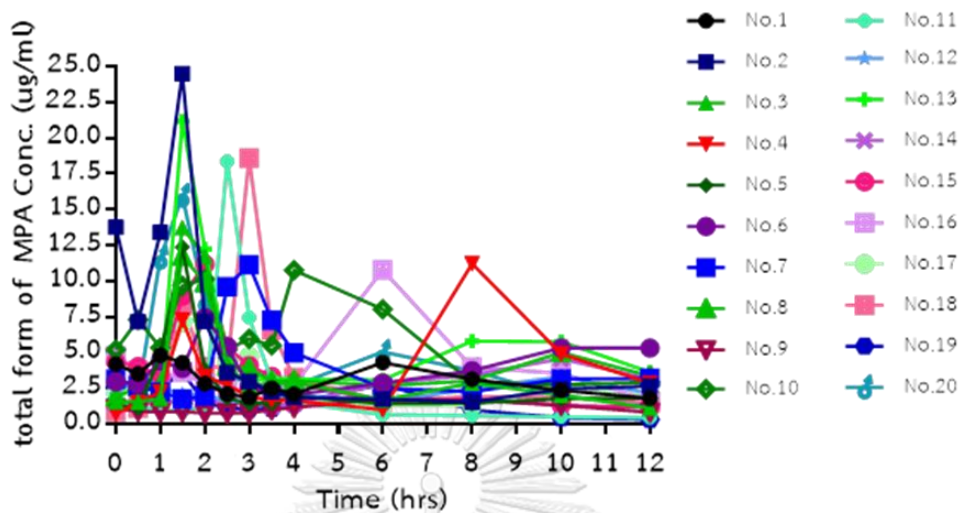
ตารางที่ 8 ระดับยา MPAG free form ($\mu\text{g/ml}$) และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยปกติภายใต้แต่ละราย 20 ราย

| | T0 | T0.5 | T1 | T1.5 | T2 | T2.5 | T3 | T3.5 | T4 | T6 | T8 | T10 | T12 | AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) | C _{min} ($\mu\text{g/ml}$) | C _{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T _{max} (h) |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|--|-------------------------|
| 1 | 7.59 | 7.85 | 8.00 | 8.49 | 8.90 | 8.42 | 7.76 | 8.37 | 7.72 | 14.04 | 12.56 | 10.21 | 10.03 | 123.38 | 7.59 | 8.90 | 1.97 |
| 2 | 12.17 | 13.10 | 13.65 | 22.56 | 22.42 | 20.15 | 18.50 | 17.82 | 16.11 | 11.28 | 7.91 | 6.68 | 6.25 | 145.27 | 6.25 | 22.56 | 1.46 |
| 3 | 9.75 | 8.50 | 9.99 | 11.82 | 22.82 | 20.77 | 21.31 | 22.42 | 18.23 | 16.50 | 14.03 | 11.23 | 10.36 | 175.69 | 8.5 | 22.82 | 1.93 |
| 4 | 13.12 | 11.74 | 12.69 | 17.54 | 18.87 | 19.25 | 19.66 | 20.36 | 19.37 | 17.52 | 14.38 | 8.01 | 10.14 | 177.49 | 8.01 | 20.36 | 3.42 |
| 5 | 7.07 | 6.56 | 6.91 | 11.92 | 13.82 | 12.60 | 11.61 | 9.51 | 8.78 | 8.03 | 7.72 | 7.37 | 6.82 | 102.28 | 6.56 | 13.82 | 2.12 |
| 6 | 9.06 | 7.47 | 8.04 | 8.33 | 9.67 | 9.43 | 8.57 | 7.95 | 6.81 | 5.70 | 4.61 | 6.60 | 8.21 | 82.34 | 4.61 | 9.67 | 1.98 |
| 7 | 12.53 | 10.08 | 9.77 | 10.37 | 9.94 | 9.90 | 11.81 | 17.57 | 13.51 | 12.51 | 10.33 | 10.75 | 9.58 | 136.18 | 9.58 | 17.57 | 3.47 |
| 8 | 43.48 | 43.54 | 43.26 | 43.42 | 57.01 | 50.78 | 53.58 | 48.07 | 47.57 | 48.93 | 42.60 | 38.78 | 32.12 | 534.39 | 32.12 | 57.01 | 2.03 |
| 9 | 26.64 | 25.63 | 22.20 | 24.45 | 22.44 | 23.82 | 23.13 | 21.21 | 23.25 | 29.68 | 27.05 | 26.20 | 23.52 | 306.19 | 21.21 | 26.64 | 0.00 |
| 10 | 15.62 | 17.77 | 15.87 | 16.97 | 20.52 | 21.25 | 20.71 | 16.50 | 20.98 | 28.54 | 29.78 | 30.96 | 25.66 | 297.47 | 15.62 | 21.25 | 2.45 |
| 11 | 23.57 | 23.94 | 27.80 | 28.52 | 24.47 | 28.90 | 34.84 | 32.84 | 31.47 | 27.92 | 26.67 | 24.07 | 21.82 | 325.29 | 21.82 | 34.84 | 3.02 |
| 12 | 17.06 | 18.83 | 19.51 | 17.87 | 22.33 | 19.64 | 17.75 | 18.42 | 18.64 | 17.29 | 20.85 | 25.57 | 23.93 | 245.34 | 17.06 | 22.33 | 1.83 |
| 13 | 4.79 | 4.58 | 3.75 | 6.94 | 10.75 | 11.71 | 10.87 | 10.85 | 8.32 | 5.68 | 5.71 | 5.49 | 7.54 | 82.74 | 3.75 | 11.71 | 2.62 |
| 14 | 18.29 | 16.90 | 13.26 | 13.58 | 13.72 | 12.10 | 15.31 | 15.26 | 14.61 | 15.08 | 17.49 | 23.32 | 24.73 | 209.86 | 12.1 | 18.29 | 0.00 |
| 15 | 23.65 | 21.52 | 26.50 | 24.57 | 31.29 | 34.21 | 33.23 | 32.17 | 26.72 | 26.74 | 29.84 | 23.69 | 22.88 | 328.86 | 21.52 | 34.21 | 2.60 |
| 16 | 20.16 | 15.54 | 15.92 | 15.75 | 16.32 | 15.78 | 13.94 | 18.82 | 15.42 | 18.55 | 18.22 | 19.96 | 21.18 | 216.43 | 13.94 | 20.16 | 0.00 |
| 17 | 30.18 | 35.79 | 35.42 | 42.32 | 50.31 | 47.51 | 49.79 | 44.10 | 42.26 | 39.94 | 38.25 | 45.39 | 45.24 | 513.45 | 30.18 | 50.31 | 2.15 |
| 18 | 6.82 | 5.58 | 5.15 | 6.78 | 8.01 | 8.40 | 9.57 | 13.97 | 13.17 | 11.17 | 8.39 | 6.57 | 6.22 | 107.22 | 5.15 | 13.97 | 3.57 |
| 19 | 34.29 | 32.50 | 22.12 | 22.03 | 22.67 | 22.49 | 19.11 | 16.53 | 13.72 | 18.32 | 18.51 | 17.54 | 13.01 | 232.27 | 13.01 | 34.29 | 0.00 |
| 20 | 13.29 | 11.02 | 11.44 | 14.94 | 17.27 | 14.60 | 14.33 | 14.78 | 12.34 | 10.42 | 9.96 | 8.92 | 7.15 | 138.91 | 7.15 | 17.27 | 2.08 |

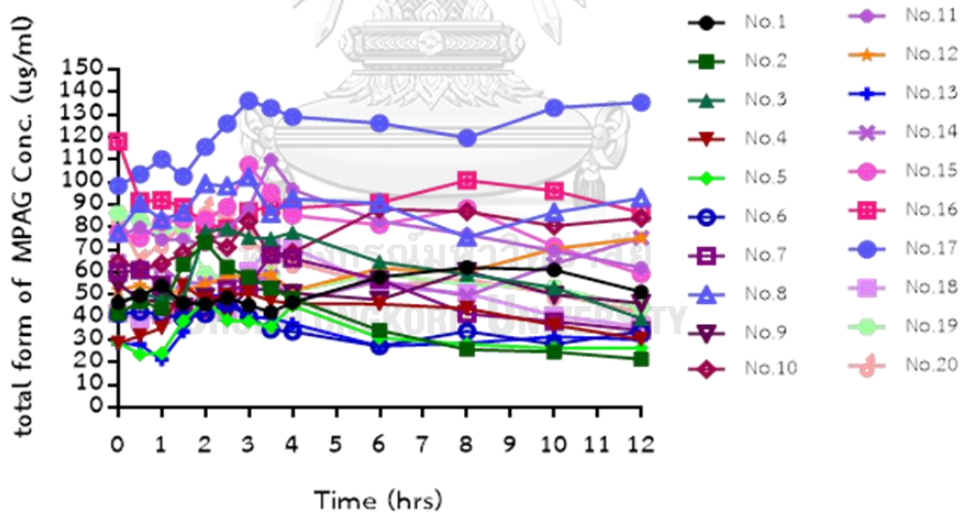
ตารางที่ 9 ระดับยา AcMPAG free form ($\mu\text{g/ml}$) และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยปกติภายใต้แต่ละราย 20 ราย

| | T0 | T0.5 | T1 | T1.5 | T2 | T2.5 | T3 | T3.5 | T4 | T6 | T8 | T10 | T12 | AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) | C _{min} ($\mu\text{g/ml}$) | C _{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T _{max} (h) |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|--|--|-------------------------|
| 1 | 0.0138 | 0.0092 | 0.0098 | 0.0081 | 0.0092 | 0.0071 | 0.0064 | 0.0071 | 0.0066 | 0.0135 | 0.0110 | 0.0051 | 0.0028 | 0.1021 | 0.0028 | 0.0138 | 0.00 |
| 2 | 0.0736 | 0.0410 | 0.0725 | 0.0796 | 0.0598 | 0.0365 | 0.0293 | 0.0166 | 0.0119 | 0.0098 | 0.0098 | 0.0162 | 0.0093 | 0.2814 | 0.0093 | 0.0796 | 1.47 |
| 3 | 0.0049 | 0.0054 | 0.0048 | 0.0156 | 0.0423 | 0.0244 | 0.0166 | 0.0158 | 0.0118 | 0.0060 | 0.0099 | 0.0206 | 0.0051 | 0.1543 | 0.0048 | 0.0423 | 1.93 |
| 4 | 0.0206 | 0.0367 | 0.0470 | 0.1191 | 0.0926 | 0.0885 | 0.0849 | 0.0801 | 0.0601 | 0.0377 | 0.1431 | 0.0540 | 0.0465 | 0.8739 | 0.0206 | 0.1191 | 1.45 |
| 5 | 0.0056 | 0.0048 | 0.0087 | 0.0410 | 0.0256 | 0.0222 | 0.0199 | 0.0096 | 0.0072 | 0.0065 | 0.0061 | 0.0066 | 0.0064 | 0.1220 | 0.0048 | 0.0410 | 1.48 |
| 6 | 0.0154 | 0.0144 | 0.0100 | 0.0088 | 0.0183 | 0.0192 | 0.0133 | 0.0096 | 0.0071 | 0.0099 | 0.0103 | 0.0186 | 0.0228 | 0.1595 | 0.0071 | 0.0192 | 2.47 |
| 7 | 0.0376 | 0.0288 | 0.0320 | 0.0236 | 0.0127 | 0.0331 | 0.0929 | 0.1118 | 0.0862 | 0.0328 | 0.0202 | 0.0163 | 0.0203 | 0.4423 | 0.0127 | 0.1118 | 3.47 |
| 8 | 0.0347 | 0.0322 | 0.0389 | 0.0969 | 0.1529 | 0.0954 | 0.0866 | 0.0685 | 0.0614 | 0.0454 | 0.0491 | 0.0559 | 0.0599 | 0.7342 | 0.0322 | 0.1529 | 2.03 |
| 9 | 0.0316 | 0.0289 | 0.0225 | 0.0226 | 0.0180 | 0.0161 | 0.0142 | 0.0140 | 0.0293 | 0.0369 | 0.0247 | 0.0248 | 0.0164 | 0.3018 | 0.014 | 0.0316 | 0.00 |
| 10 | 0.0344 | 0.0275 | 0.0342 | 0.0398 | 0.0414 | 0.0457 | 0.0367 | 0.0327 | 0.0463 | 0.0580 | 0.0285 | 0.0203 | 0.0165 | 0.4232 | 0.0165 | 0.0457 | 2.45 |
| 11 | 0.0878 | 0.0620 | 0.0463 | 0.0582 | 0.0335 | 0.1286 | 0.1530 | 0.1459 | 0.1174 | 0.0272 | 0.0310 | 0.0204 | 0.0068 | 0.6429 | 0.0068 | 0.1530 | 3.02 |
| 12 | 0.0322 | 0.0473 | 0.0359 | 0.0302 | 0.0341 | 0.0248 | 0.0232 | 0.0232 | 0.0231 | 0.0222 | 0.0402 | 0.0602 | 0.0280 | 0.4163 | 0.0222 | 0.0473 | 0.33 |
| 13 | 0.0078 | 0.0059 | 0.0057 | 0.0340 | 0.0208 | 0.0119 | 0.0139 | 0.0104 | 0.0064 | 0.0075 | 0.0069 | 0.0090 | 0.0098 | 0.1179 | 0.0057 | 0.0340 | 1.63 |
| 14 | 0.0253 | 0.0366 | 0.0335 | 0.0161 | 0.0174 | 0.0277 | 0.0307 | 0.0158 | 0.0162 | 0.0353 | 0.0498 | 0.0964 | 0.0614 | 0.5405 | 0.0158 | 0.0367 | 0.5 |
| 15 | 0.0682 | 0.0801 | 0.0581 | 0.1061 | 0.1739 | 0.1345 | 0.1025 | 0.1216 | 0.0784 | 0.0386 | 0.0410 | 0.0103 | 0.0079 | 0.7060 | 0.0079 | 0.1739 | 2.10 |
| 16 | 0.0163 | 0.0169 | 0.0155 | 0.0153 | 0.0111 | 0.0099 | 0.0102 | 0.0095 | 0.0096 | 0.0379 | 0.0222 | 0.0292 | 0.0113 | 0.2524 | 0.0095 | 0.0169 | 0.5 |
| 17 | 0.0441 | 0.0552 | 0.0457 | 0.0927 | 0.1570 | 0.1362 | 0.1025 | 0.0641 | 0.0509 | 0.0264 | 0.0227 | 0.0395 | 0.0380 | 0.6331 | 0.0227 | 0.1570 | 2.15 |
| 18 | 0.0024 | 0.0055 | 0.0072 | 0.0107 | 0.0115 | 0.0143 | 0.0409 | 0.0353 | 0.0156 | 0.0059 | 0.0047 | 0.0073 | 0.0047 | 0.1249 | 0.0024 | 0.0409 | 3.08 |
| 19 | 0.0307 | 0.0299 | 0.0314 | 0.0537 | 0.0346 | 0.0273 | 0.0169 | 0.0133 | 0.0145 | 0.0337 | 0.0341 | 0.0155 | 0.0085 | 0.3124 | 0.0085 | 0.0537 | 1.77 |
| 20 | 0.0094 | 0.0075 | 0.0183 | 0.0245 | 0.0284 | 0.0148 | 0.0101 | 0.0081 | 0.0124 | 0.0112 | 0.0175 | 0.0065 | 0.0034 | 0.1532 | 0.0034 | 0.0284 | 2.08 |

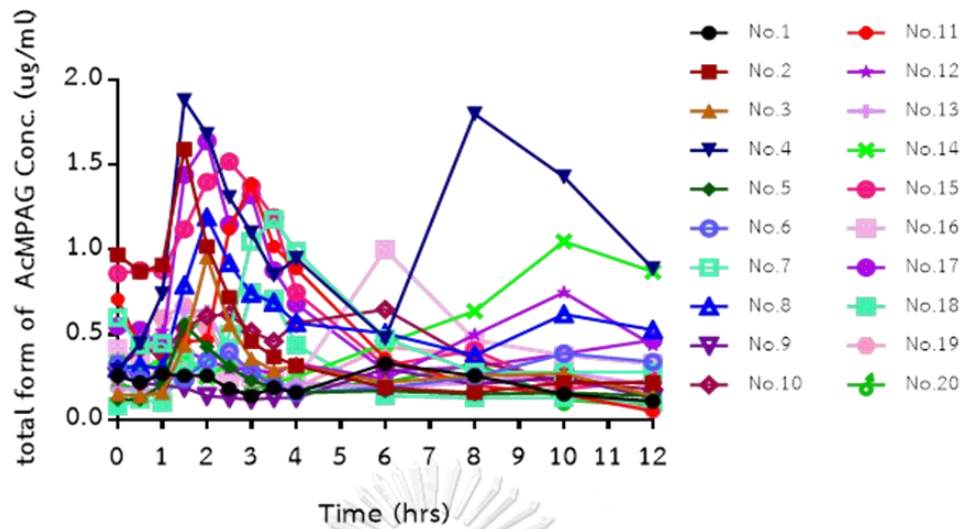
ภาคผนวก 4



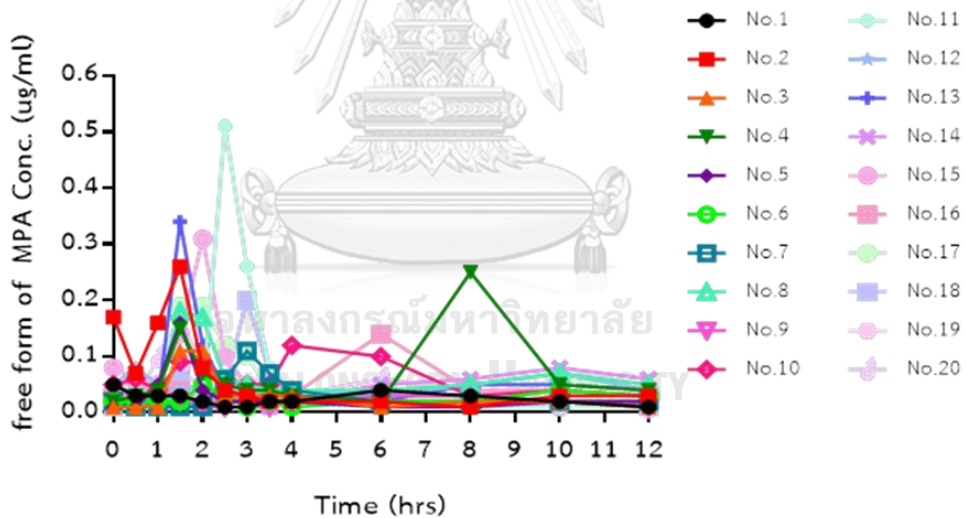
ภาพที่ 1 ระดับยา mycophenolic acid total form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแต่ละราย จำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีนอลิกชนิดมีสารเคลือบ



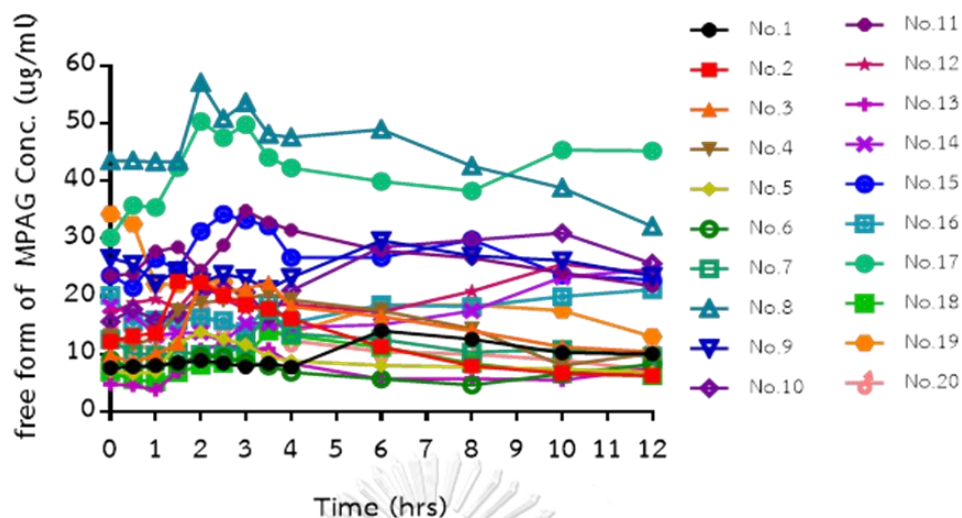
ภาพที่ 2 ระดับยา mycophenolic acid glucuronide total form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแต่ละรายจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีนอลิกชนิดมีสารเคลือบ



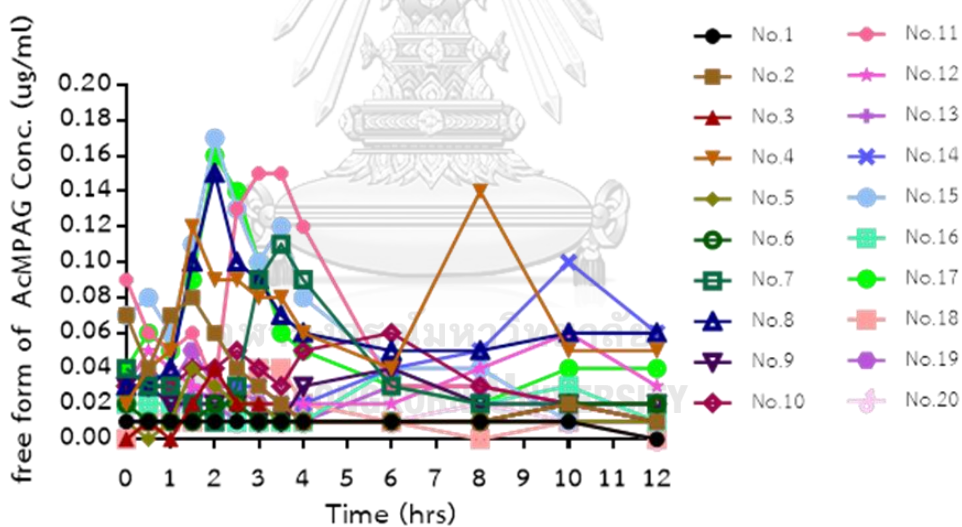
ภาพที่ 3 ระดับยา acyl-mycophenolic acid glucuronide total form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแต่ละรายจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ



ภาพที่ 4 ระดับยา mycophenolic acid free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแต่ละรายจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ



ภาพที่ 5 ระดับยา mycophenolic acid glucuronide free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแต่ละรายจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบ



ภาพที่ 6 ระดับยา acyl-mycophenolic acid glucuronide free form ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแต่ละรายจำนวน 20 ราย หลังรับประทานยาไมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบ

ภาคผนวก 5

เอกสารรับรองโครงการวิจัย



COA No. 780/2018

IRB No. 463/61

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : ศึกษาความสัมพันธ์ของพื้นที่ได้กราฟกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของ Mycophenolic acid และเมทาบอลิทในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไมโครฟีโนลิกชนิดคัมสารเคลือบ

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นางสาวนภัสนันท์ ธนฐิติภูวรักษ์

สังกัดหน่วยงาน : ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีบทวน : แบบเร่งด่วน

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารรับรอง :


1. โครงร่างการวิจัย Version 1 Date 10-07-2561
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ Version 1 Date 10-07-2561
3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย Version 1 Date 10-07-2561
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย Version 1 Date 10-07-2561
5. CASE REPORT FORM (CRF) Version 1.0, dated 10-07-2561

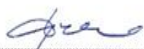
ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



6. Curriculum Vitae and GCP Training

- Miss Napatsanan Tanathitiphuwarat
- Assoc.Prof. Supeecha Wittayalertpanya
- Assist.Prof. Pajaree Chariyavilaskul, M.D.
- Sueasin Udomkamjananun, M.D.
- Assist.Prof. Natavudh Townamchai, M.D.

ลงนาม 
 (ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงชดา สิบหลินวงศ์)
 ประธาน
 คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย


ลงนาม 
 (รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา)
 กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทน
 เลขานุการคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 14 สิงหาคม 2561

วันหมดอายุ : 13 สิงหาคม 2562

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

| | | | |
|---|--|---|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) | AF 09-04/5.0 หน้า 1/8 |
|---|--|---|--------------------------|

ชื่อโครงการวิจัย ศึกษาความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของ Mycophenolic acid และเมทาบอลิทในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบ

ผู้สนับสนุนการวิจัย

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ นางสาวนภัสนันท์ ธนฐิติภูวรัตน์
ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 096-7604997

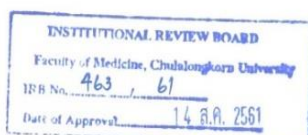
ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ปางรียะ จรรย์วิลาศกุล
ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-2564481 ต่อ 3020, 081-6134664

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ณัฐวุฒิ โตนาน้ำชัย
ที่อยู่ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-2564251, 089-490-4222

ชื่อ รองศาสตราจารย์สุพีชา วิทยเลิศปัญญา
ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-2564481 ต่อ 3017, 081-4219164

ชื่อ นายแพทย์สุวสิน อุดมกาญจนนันท์
ที่อยู่ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 089-9679885



Version 1 Date 10-07-2561

| | | | |
|---|--|---|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) | AF 09-04/5.0 หน้า 2/8 |
|---|--|---|--------------------------|

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการปฏิเสธไต ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของผู้วิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

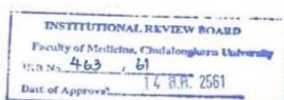
ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไตเป็นวิธีการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย แต่พบปัญหาการปฏิเสธอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันมองเห็นอวัยวะที่ปลูกถ่ายเป็นสิ่งแปลกปลอมจึงสร้างภูมิต้านทานมาทำลายอวัยวะที่ปลูกถ่ายเป็นผลให้อวัยวะนั้นถูกทำลายและอาจจะอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ เป็นเหตุให้ในการรักษาผู้ป่วยด้วยการปลูกถ่ายไตจำเป็นต้องให้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะของผู้ป่วย ยากดภูมิคุ้มกันที่นิยมใช้มีหลายชนิดเช่น ยาไซโคลสปอริน, ไจโลลิมัส และยาไมโครฟิโนลิก แอซิกที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลาย

ยาไมโครฟิโนลิก แอซิก มีกรวางขายอยู่ 2 รูปแบบคือ ไมโครฟิโนลิก โมฟิทีล (เซลเซียส®) และ ไมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบ (มายาฟอร์ติก®) ในการศึกษาวิจัยนี้สนใจศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยามายาฟอร์ติก® ร่วมกับยาทาโคลิมัสและเพรดนิโซโลนซึ่งเป็นยามาตรฐานที่ใช้ตามการรักษา ยามายาฟอร์ติก® จะออกฤทธิ์การป้องกันการปฏิเสธไตของผู้ป่วยต้องมีปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายหรือพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาที่จุดเวลาต่าง ๆ ภายหลังการให้ยาในช่วงเวลา 12 ชั่วโมง (AUC_{0-12h}) มีค่าเท่ากับ 30-60 ไมโครกรัม-ชั่วโมง/มิลลิลิตร แล้วมายาฟอร์ติก® นี้พบปัญหาเรื่องการตรวจติดตามระดับยาเนื่องจากไม่สามารถที่จะทำนายระดับความเข้มข้นของยาได้อย่างถูกต้อง และ แม่นยำ รวมทั้งมีหลายปัจจัยที่ทำให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยามายาฟอร์ติก® เปลี่ยนแปลงไป ได้แก่ การทำงานของไตในผู้ป่วย การแย่งจับกับพลาสมาโปรตีนของยาและเมทาบอลิท์ รวมถึงรูปแบบยาที่ค่อยๆ ปลดปล่อยยา ดังนั้นการใช้ยามายาฟอร์ติก® ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจึงควรมีการติดตามระดับยาเพื่อคาดการณ์ผลของยาและไม่ก่อให้เกิดอันตรายจากยา ถึงแม้ในปัจจุบันจะพยายามหาจุดเวลาที่เหมาะสมที่มีความสัมพันธ์กับพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาที่จุดเวลาต่าง ๆ ภายหลังการให้ยาในช่วงเวลา 12 ชั่วโมง แต่ผลที่ได้ยังไม่ดีนักไม่พึงพอใจ รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาหาความสัมพันธ์ที่เหมาะสมที่มีผลในการป้องกันภาวะปฏิเสธไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

ผู้วิจัยมีความสนใจศึกษาความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของยา และเมทาบอลิท์ในรูปอิสระ (free form) และรูปทั้งหมด (total form) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบ รวมถึงศึกษาหาความสัมพันธ์ที่เหมาะสมให้ปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายมีผลในการป้องกันภาวะปฏิเสธไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย เพื่อเป็นแนวทางในการคาดการณ์ถึงระดับความเข้มข้นของยาและเมทาบอลิท์



Version 1 Date 10-07-2561

| | | | |
|---|--|---|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) | AF-09-04/5.0 หน้า 3/8 |
| | | | |

โลหที่รัฐอิสระและรูปทั้งหมดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไม่โครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบที่เหมาะสมในการรักษา เป็นต้น

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของพื้นที่ไตกราฟกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของยาและเมทาบอลิท์ในรูปอิสระ (free form) และรูปทั้งหมด (total form) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไม่โครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ และวัตถุประสงค์รองคือ เพื่อศึกษาหาความเข้มข้นที่เหมาะสมให้ปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายมีผลในการป้องกันภาวะปฏิเสธไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไม่โครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ ขนาด 540 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับทาโคลิมัสและเพรดนิโซโลน จำนวน 20 ราย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

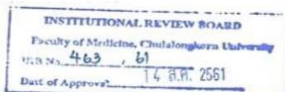
หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอเก็บข้อมูลของท่านดังต่อไปนี้

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อายุ, เพศ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, อัตราการกรองของไต และความดันโลหิต
- ข้อมูลของผู้บริจาคอวัยวะ เช่น อายุของผู้บริจาค, สถานะของผู้บริจาคว่าเป็นอวัยวะจากเครือญาติ หรือเป็นอวัยวะจากผู้บริจาคที่ถูกรวบรวมจากมีภาวะสมองตาย
- ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด, ผลการตรวจการทำงานของตับ, ผลการตรวจการทำงานของไต และผลการตรวจเอ็กซเรย์ไต
- ท่านต้องไม่มีประวัติการปลูกถ่ายไตและการแพ้ยาไม่โครฟีโนลิก เอซิค


ซึ่งข้อมูลข้างต้นที่ได้กล่าวมานี้เพื่อทำการคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย และหากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ ท่านจะได้อย่าไม่โครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ ขนาด 540 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยาทาโคลิมัสและเพรดนิโซโลน ซึ่งเป็นยาที่ท่านต้องได้รับจากแพทย์ผู้ดูแลของท่านที่ใช้ในการรักษาตามปกติ

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

- 1) เมื่อท่านได้รับยาไม่โครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบร่วมกับยาทาโคลิมัสและเพรดนิโซโลน เป็นเวลา 3 วันแล้วทางผู้วิจัยจะขอเก็บตัวอย่างเลือดของท่าน
- 2) ท่านจะได้รับการเจาะเลือดที่เส้นเลือดดำบริเวณท้องแขนประมาณ 3 มิลลิตร (ครึ่งช้อนชา) และคายาสูดเลือดพลาสติกไว้ ผู้วิจัยจะขอเจาะเลือดท่านทั้งหมด 13 ครั้ง โดยจะเจาะก่อนท่านได้รับยาไม่โครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบขนาดยา 540 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และเจาะหลังท่านได้รับยาไม่โครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบ 30 นาที, ชั่วโมงที่ 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10 และชั่วโมงที่ 12 ตามลำดับ รวมปริมาตรเลือดทั้งสิ้น 39 มิลลิตร (8ช้อนชา)



Version 1 Date 10-07-2561

| | | | |
|---|--|---|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) | AF 09-04/5.0 หน้า 4/8 |
| | | | |

3) ดังนั้นผู้วิจัยจะใช้ระยะเวลาในการเก็บตัวอย่างเลือด ประมาณ 1 วัน คือวันที่ 3 หลังจากปลูกถ่ายไต

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้วิจัยได้รับทราบ

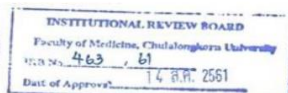
ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการเจาะเลือด ได้แก่ อาการช้ำ, บวม หรือปวด ผู้วิจัยจะทำให้เกิดความเสี่ยงน้อยที่สุด โดยการเจาะเลือดเพียงครั้งเดียวและคาสายสวนหลอดเลือดดำ (Catheter) ไว้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้วิจัยหลัก คือ นางสาวนภัสนันท์ ธนฐิติภูวรัตน์ ที่หมายเลข 096-7604997 หรือผู้วิจัยร่วมคือ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ปาจรีย์ จริยวิลาศกุล ที่หมายเลขโทรศัพท์ 081-6134664, ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ญัฐภูมิ ไทวนำชัย ที่หมายเลขโทรศัพท์ 02-2564251, 089-490-4222, รองศาสตราจารย์สุพิชา วิทย์เลิศปัญญา ที่หมายเลขโทรศัพท์ 081-4219164 และ นายแพทย์สุวดิน อุดมกาญจนนันท์ ที่หมายเลขโทรศัพท์ 089-9679885 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ความเสี่ยงจากการรับประทานยาทุกชนิด อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากก็น้อย ผู้ทำวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและไม่สบายที่อาจเกิดขึ้นดังนี้

เนื่องจากยาโมโคโรทีโนลิกชนิดมีสารเคลือบที่ให้ร่วมกับทาโคลิมัสและเพรดนิโซโลนเป็นยาที่ท่านจะได้รับตามการรักษาของท่าน ซึ่งยาเหล่านี้พบผลข้างเคียง ได้แก่ มีอาการปวดท้อง, ท้องเสีย, คลื่นไส้, อาเจียน, ความดันโลหิตสูง และ บวม น้ำ รวมถึงอาจมีอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่ถูกรายงานด้วย ดังนั้นในระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่นๆที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่านขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้วิจัยได้ตลอดเวลา



Version 1 Date 10-07-2561

| | | | |
|---|--|---|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) | AF 09-04/5.0 หน้า 5/8 |
| | | | |

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

ไม่มีการนัดหมายการพบแพทย์ หากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ให้แจ้งแพทย์ร่วมผู้วิจัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล ที่หมายเลขโทรศัพท์ 081-6134664 หรือ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ณัฐวุฒิ ไตวันน่าย ที่หมายเลขโทรศัพท์ 02-2564251, 089-490-4222 หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการศึกษาในครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาอาจเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาโมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบในอนาคต โดยผลการศึกษาในครั้งนี้จะให้ข้อมูลความสัมพันธ์ของพื้นที่ใต้กราฟกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของยา และเมทาบอลิทในรูปแบบอิสระ (free form) และรูปทั้งหมด (total form) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาโมโครฟิโนลิกชนิดมีสารเคลือบ รวมทั้งความเข้มข้นที่เหมาะสมที่มีผลในการป้องกันการปฏิเสธอวัยวะ ซึ่งเป็นข้อมูลเพิ่มเติมในการเลือกช่วงเวลาในการติดตามระดับยาและความเข้มข้นที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในอนาคตต่อไป

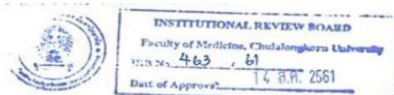
วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้อื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย



Version 1 Date 10-07-2561

| | | | |
|---|--|---|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) | AF 09-04/5.0 หน้า 6/8 |
|---|--|---|--------------------------|

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัยผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่านและการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ตามกฎหมายตามปกติที่ท่านมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นางสาวณัฏฐนันท์ ธนฐิติสุวรรณ ที่หมายเลขโทรศัพท์ 096-7604997 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาไม่โครฟีโนลิกชนิดมีสารเคลือบร่วมกับทาโคลิมัสและเพรดนิโซโลนซึ่งเป็นยามาตรฐานที่ท่านได้รับการรักษาของท่านโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

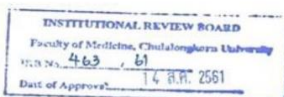
ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านเกิดการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา



Version 1 Date 10-07-2561

| | | | |
|---|--|---|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) | AF-09-04/5.0 หน้า 7/8 |
| | | | |

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นางสาวนภัสนันท์ ธนฐิติภูวรัตน์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระรามสี่ ปทุมวัน กทม. 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

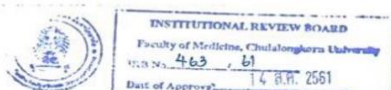
การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยจะจัดการทำลายตามวิธีมาตรฐานต่อไป


สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย



Version 1 Date 10-07-2561

| | | | |
|---|--|---|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) | AF 09-04/5.0 หน้า 8/8 |
|---|--|---|--------------------------|

8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น

9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิลงบังคับ ช่มชู้ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลา ราชการ

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



| | |
|---|--------------|
| INSTITUTIONAL REVIEW BOARD | |
| Faculty of Medicine, Chulalongkorn University | |
| IRB No. | 463 / 61 |
| Date of Approval | 14 ส.ค. 2561 |

Version 1 Date 10-07-2561

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

| | | | |
|---|--|--|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วม ในโครงการวิจัย | AF 09-05/5.0 หน้า 1/2 |
| | | | |

การวิจัยเรื่อง ศึกษาความสัมพันธ์ของพื้นที่ได้กราฟกับความเข้มข้นที่หนึ่งจุดเวลาของ Mycophenolic acid และเมทาบอลไอท์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาไมโครฟิโนลิกซ์ชนิดมีสารเคลือบ
วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....
ที่อยู่..... ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับเข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....
และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่
พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับเข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้
ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย
หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทาง
รักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดี
แล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการ
บอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

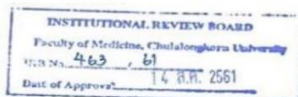
ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการ
ยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับ
อนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้ต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบ
ความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ
ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม
โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัว
ข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิก
การให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ
จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การ
ตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทาง
การแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความ
เต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้



Version 1 Date 10-07-2561

| | | | |
|---|--|--|--------------------------|
|  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วม ในโครงการวิจัย | AF 09-05/5.0 หน้า 2/2 |
| | | | |

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอม ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
 มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
 มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

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



| |
|---|
| INSTITUTIONAL REVIEW BOARD Faculty of Medicine, Chulalongkorn University IRB No. 463 / 61 Date of Approval: 14 ส.ค. 2561 |
|---|

Version 1 Date 10-07-2561

ประวัติผู้เขียน

| | |
|-------------------|--|
| ชื่อ-สกุล | นภัสนันท์ ธนฐิติภูวรัตน์ |
| วัน เดือน ปี เกิด | 8 กันยายน 2536 |
| สถานที่เกิด | กรุงเทพมหานคร |
| วุฒิการศึกษา | ปี 2559 – ปัจจุบัน ปริญญาโท คณะบัณฑิตวิทยาลัย สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์ ปี 2555 - 2559 ปริญญาตรี คณะวิทยาศาสตร์ สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ชีวการแพทย์ มหาวิทยาลัยรังสิต |
| ที่อยู่ปัจจุบัน | 88/157 คอนโดบ้านสวนริมน้ำ ซอยอ่อนนุช 21/1 ถนนสุขุมวิท77 เขตสวนหลวง แขวงสวนหลวง กทม. 10250 |
| รางวัลที่ได้รับ | กรกฎาคม 2560 อบรมความปลอดภัยทางเคมี (Chemical Safety Training) พฤษภาคม 2561 อบรมเชิงปฏิบัติการ Human Subject Protection Course & GCP |