เภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสของอาสาสมัครสุขภาพดี
ที่มีการทำงานของไตปกติในคนไทย

นาย อัษฎาศ์ ลีฬหวนิชกุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546
ISBN 974-17-4268-1
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PHARMACOKINETICS OF SIROLIMUS IN THAI HEALTHY VOLUNTEER

Mr. Asada leelahavanichakul

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2003

ISBN 974-17-4268-1

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสของอาสาสมัครสุขภาพดี ที่มีการทำงานของไตปกติในคนไทย
โดย	นาย อัษฎาศ์ ลีฬหวนิชกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

…….. คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

…….. ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย)

…….. อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์)

…….. กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)

…….. กรรมการ
(อาจารย์ ดร. สมฤทัย วัชราวิวัฒน์)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อัษฎาศ์ ลีฬหวนิชกุล : เภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสของอาสาสมัครสุภาพดีในคนไทย
(PHARMCOKINETICS OF SIROLIMUS IN THAI HEALTHY VOLUNTEER) อ. ที่ปรึกษา :
อ. นพ. เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์; จำนวน 92 หน้า. ISBN 974-17-4268-1.

ที่มาและเหตุผล :ไซโรลิมุส (sirolimus) เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ออกฤทธิ์แตกต่างจากไซโคลสปอริน (cyclosporin) และทาโครลิมุส (tacrolimus) ซึ่งมีหลักฐานว่าสามารถใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นๆ เพื่อลดขนาดยา CsA และ steroid ลงได้ และจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาน่าจะไม่ขัดขวางการเกิด tolerance ในระยะยาวต่างจากยากลุ่มอื่นๆ ในต่างประเทศมีการใช้ยาขนาดเริ่มต้น 6 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 2 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยกลุ่ม Caucasianในขณะที่แนะนำให้ยาขนาด 10 มิลลิกรัมตามด้วย 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยกลุ่มอัฟริกัน-อเมริกัน และยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในคนเอเชียอย่างชัดเจนมาก่อน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสขนาดเริ่มต้น6 มิลลิกรัมซึ่งเป็นขนาดยาของผู้ป่วยกลุ่ม Caucasianมาทำการศึกษาในคนไทย เพื่อประโยชน์ในการปรับใช้ยาต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย :เพื่อศึกษาลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสในคนไทยสุขภาพปกติ เพื่อเทียบเคียงกับลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรในซีกโลกตะวันตก

วิธีการศึกษา : การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยทำการศึกษาในช่วงเดือนสิงหาคม 2546 ถึงเดือนมกราคม 2547 ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาครั้งนี้เป็นอาสาสมัครสุขภาพปกติทั้งสิ้น 12 ราย ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์โดยการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนและหลังทานยาไซโรลิมุส ขนาด 6 มิลลิกรัม ที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง แล้วนำไปตรวจทางห้องปฏิบัติการ ด้วยวิธี high performance liquid chromatography –UV พื้นที่ภายใต้เส้นระดับยาที่จุดเวลาต่างๆ ภายหลังการให้ยาในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง ($AUC_{0\text{-}24\ h}$) อาศัยการคิดพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู

ผลการศึกษา : พบว่าพื้นที่ภายใต้เส้นระดับยาที่จุดเวลาต่างๆ ภายหลังการให้ยาในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง ($AUC_{0\text{-}24\ h}$) มีค่าเฉลี่ย 187.9 $\pm$ 48.2 (151.3 -294.8) นาโนกรัม ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร ระดับยาสูงสุดเฉลี่ย 25.3 $\pm$ 6.1(18.10 – 40) นาโนกรัม ต่อมิลลิลิตร ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดเฉลี่ย 1.45 ± 0.5 (1- 3) ชั่วโมง ระดับยาต่ำสุดเฉลี่ย4.47±0.57 (2.90 – 7.20) ระดับยาในเลือดที่เวลา 4 ชั่วโมง ภายหลังการทานยามีความสัมพันธ์ทางสถิติสูงสุดกับค่า ($AUC_{0\text{-}24\ h}$) (pearson correlation = 0.76,p <0.007) ระดับยาในเลือดที่เวลา24 ชั่วโมง ภายหลังการทานยามีความสัมพันธ์ทางสถิติกับค่า ($AUC_{0\text{-}24\ h}$) รองลงมา (peason correlation value of 0.72,p<0.011) มีอาสาสมัคร 1 รายที่มีการตอบสนองต่อยามากกว่าปกติโดยมีค่าระดับยาในเลือด40นาโนกรัม ต่อมิลลิลิตรและมีค่า$AUC_{0\text{-}24\ h}$ เป็น 256 นาโนกรัม ชั่วโมงต่อมิลลิลิตรแต่มีระดับยาในเลือดที่เวลา24 ชั่วโมงอยู่ในค่าเฉลี่ย

สรุปผลการวิจัย

1. ระดับยาไซโรลิมุสของอาสาสมัครคนไทยที่ได้รับยาขนาด 6 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่า Cmax, tmax และ Cmin ต่ำกว่าการศึกษาจากต่างประเทศแสดงว่ามีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสระหว่างคนไทยและชาวต่างประเทศ การนำผลการศึกษาจากต่างประเทศมาบริหารยาในผู้ป่วยไทยจึงควรมีความระมัดระวัง
2. การใช้ยา 6 มิลลิกรัม ไม่สามารถเพิ่มระดับยาให้ขึ้นถึงระดับที่ใช้ในการรักษาได้ (C0 = 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่
3. มีอาสาสมัคร 1 รายที่มีระดับยาขึ้นสูงมากกว่าคนอื่นๆ การวัดระดับยาในการรักษาจึงมีความสำคัญเพื่อป้องกัน toxicity จากยา
4. ไม่มีอาสาสมัครรายใดเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ปีการศึกษา 2546	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4575283230 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)
KEY WORDS : PHARMACOKINETICS / SIROLIMUS / HEALTHY VOLUNTEER
ASADA LEELAHAVANICHKUL : PHARMACOKINETICS OF SIROLIMUS IN THAI HEALTHY VOLUNTEER. THESIS ADVISOR : KIRKIET PRADITPORNSILPA, M.D. 92 pp. ISBN 974-17-4268-1.

BACKGROUND : Sirolimus , an novel immunosuppressive drug , has been used in kidney transplant recipients to minimize calcineurin inhibitor CNI) and steroid toxicities. Likewise CNI, Sirolimus's pharmacokinetics vary both inter and intra-individual . Due to ethnic difference, the recommended 6 mg loading dose and 2 mg/day maintenance dose for caucasian 10 mg loading dose and 5 mg/day maintenance dose for African - American recipient may not be appropriate for Asian recipient.Moreover, studies have demonstrated the correlation of drug toxicity and drug exposure .We therefore conducted the pharmacokinetic study of Sirolimus in Thai population and aimed to delineate the appropriate Sirolimus dose for further clinical use .

OBJECTIVE :To study pharmacokinetics of Thai Healthy vounteers receiving Sirolimus at the dose of 6 mg

METHODS : The study was performed in 15 Thai healthy volunteers. After an over night fasting , a single oral dose of 6 mg Sirolimus was given . Whole blood concentration of Sirolimus determined by UV high – performance liquid chromatography(HPLC-UV) ,were measured and followed during 0 hour (Co) and 24 hours (C24) after drug administration. The complete pharmacokinetic study was done by using the whole blood Sirolimus level at C0, C0.5, C1, C1.5, C2, C2.5, C3, C4, C6, C8, C12, C24 apply for pharmacokinetic formulation. A complete area under the concentration time curve(AUC) from 0-24hours, AUC_{0-24hr} , was calculated by using the trapezoidal rule.

RESULTS : The mean(± SD) time to maximal concentration (T_{max}) were 1.45 ± 0.5 hr (range 1-3hr).The maximal (C_{max}) and minimal plasma concentration (C_{trough}) for sirolimus were 25.3 $\pm$ 6.1ng/ml (range 18.10 – 40 ng/ml)and 4.47±0.57 ng/ml (range 2.90 – 7.20)ng/ml respectively.The AUC_{0-24hr} were 187.9 $\pm$ 48.2ng/ml*hr (range 151.3 -294.8 ng/ml*hr)Sirolimus level at 4 hr post-dose had the best of correlation with AUC_{0-24hr} (pearson correlation = 0.76,p <0.007).Also,Sirolimus at 24 hour post-dose correlated with AUC_{0-24hr} at peason correlation value of 0.72(p<0.011).One volunteer sirolimus level extreme out of therapeutic range.This subject pharmacokinetic data showed AUC_{0-24hr} 256 ng/ml*hr and C_{max} of 40 ng/ml.but normal range Cmin

CONCLUSION :

1. The loading dose of 6 mg sirolimus in Thai volunteers showed Cmax,Tmax and Cmin in lower than previous study in Western population.
2. The loading dose of 6 mg Sirolimus in Thai volunteers do not achieved recommended therapeutic level (5-10 ng/ml) in most subjects .
3. There is 1 subject in Thai study who had extremely high sirolimus level.
4. none of subject in Thai study had any adverse effect of drug.

Department Medicine	Student's signature
Field of study Medicine	Advisor's signature
Academic year 2003	Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ พันตำรวจโท นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวม และคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย รวมทั้งหาทุนสนับสนุนโครงการวิจัยทั้งหมด

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า, ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์, อาจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุศย์, อาจารย์ นายแพทย์ ขจร ตีรนธนากุล ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยเหลือให้คำแนะนำในการตรวจวัดโดยวิธี HPLC-UV

ขอขอบคุณ เภสัชกรหญิง ณัฏฐดา อารีเปี่ยม ผู้ให้ความช่วยเหลือในการตรวจวินิจฉัยโดยวิธี HPLC-UV และทำงานวิจัยร่วมกัน

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ของห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตทุกท่าน ผู้ช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ

ขอขอบคุณ พยาบาลหน่วยโรคไตทุกท่าน ที่ช่วยอำนวยความสะดวกในการตรวจติดตามผู้ป่วย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ธุรการหน่วยโรคไตทุกท่าน ที่ช่วยประสานงานด้านเอกสาร

ขอขอบคุณ บริษัท Wyeth (ประเทศไทย) จำกัด ผู้สนับสนุนยาไซโรลิมุสเพื่อใช้ในโครงการวิจัยและอนุเคราะห์ค่าใช้จ่ายในการส่งตัวอย่างเลือด

ขอขอบคุณ อาสาสมัครทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา และ ภรรยาผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณ มูลนิธิจงกลนี ที่เล็งเห็นความสำคัญของงานวิจัยและให้ทุนสนับสนุนการวิจัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ซ

สารบัญรูปภาพ..... ฎ

บทที่

1. บทนำ..... 1

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย..... 1

คำถามการวิจัย (research question)..... 2

วัตถุประสงค์ 2

ข้อจำกัดของการวิจัย..... 2

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 2

2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 3

3. วิธีดำเนินการวิจัย..... 67

4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล..... 72

5. อภิปรายผลการวิจัย..... 80

6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... 85

รายการอ้างอิง..... 86

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 92

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 2.1	แสดงค่า minimum inhibitory concentration (MIC: μg/ml) ของ Rapamycin ต่อเชื้อ Candida species ต่าง ๆ……	3
ตารางที่ 2.2	แสดงค่า MIC ของ Rapamycin ต่อเชื้อโรคต่าง ๆ……	4
ตารางที่ 2.3	ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดเทียบกับยาน้ำ……..	7
ตารางที่ 2.4 ก	เภสัชจลนศาสตร์ของยา sirolimusในขนาดยาต่าง ๆ กัน ในอาสาสมัครสุขภาพดี ……..	13
ตารางที่ 2.4 ข	เภสัชจลนศาสตร์ของยา sirolimus ในขนาดยาต่าง ๆ กัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต……..	14
ตารางที่ 2.5 ก	เภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ระดับยาต่าง ๆ กัน ได้รับยาหลายๆ ครั้งจนได้ระดับสมดุลย์……..	15
ตารางที่ 2.5 ข	การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่ ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ได้รับยาทั้งสองในเวลาเดียวกัน (กลุ่มA) เทียบกับการให้ยา CsA หลังยา sirolimusเป็นเวลา 4 ชั่วโมง (กลุ่ม B)……..	16
ตารางที่ 2.5 ค	แสดงค่าเฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์จากตารางที่ 2.5 ข ……..	17
ตารางที่ 2.6	ระดับยาสูงสุดในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต……..	18
ตาราง ที่ 2.7	พารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ sirolimus (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนไต (ให้ยาชนิดเม็ดหลายครั้ง).	20
ตารางที่ 2.8	ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและในผู้ป่วย อาสาสมัคร (ได้รับยา 1 ครั้ง) โดยสรุปจากตารางที่ 2.3 และ 2.4……..	21
ตารางที่ 2.9	พารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ sirolimus (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)ในผู้ที่มีสุขภาพดีจำนวน 18 คน และผู้ป่วยที่มีตับทำงานผิดปกติจำนวน 18 คน (ให้ยาขนาด 15 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว-ยาน้ำสำหรับรับประทาน)……..	22
ตารางที่ 2.10	อัตราการเกิดความเป็นพิษของยาระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา sirolimus 2 มิลลิกรัม 5 มิลลิกรัม และ AZA หรือ placebo ที่ 24 เดือน.....	24

สารบัญตาราง (ต่อ)

		หน้า
ตารางที่ 2.11	การติดเชื้อและการเกิดมะเร็งในการศึกษา 12 เดือน……	25
ตารางที่ 2.12	ปริมาณผู้ป่วยที่เกิดพิษในระบบเลือดจากยาปริมาณเม็ดเลือด และการตอบสนองต่อการรักษา……..	29
ตารางที่ 2.13	ผลการตรวจการทำงานของอสุจิตามระยะเวลา……	32
ตารางที่ 2.14	แสดงสูตรยาและการเกิด Delayed graft function……..	35
ตารางที่ 2.15	การเกิด DGF ระหว่างกลุ่มที่ใช้ SRL และ MMF……..	39
ตารางที่ 2.16	การเกิดพิษของยา sirolimus ……..	42
ตารางที่ 2.17	ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อได้ sirolimus 10 มิลลิกรัม และเมื่อได้ร่วมกับ diltiazem 120 มิลลิกรัม……	45
ตารางที่ 2.18	ค่า serum creatinine ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่เวลาต่าง ๆ กัน (micromole/L)…..	50
ตารางที่ 2.19	ผลการศึกษา ดังแปลงจาก reference……..	54
ตารางที่ 2.20	ผลการใช้ยา sirolimus เทียบกับ CsA (ร่วมกับ AZA และ prednisolone).	56
ตารางที่ 2.21	pharmacogenetics ของยาในระยะที่ 1……..	60
ตารางที่ 2.22	pharmacogenetic ของเอนไซม์ในระยะที่ 2……	61
ตารางที่ 2.23	ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในเชื้อชาติต่าง ๆ……	63
ตารางที่ 3.1	วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล……	70
ตารางที่ 4.1	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย……	73
ตารางที่ 4.2	ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครก่อนรับประทานยา…….....	73
ตารางที่ 4.3	ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและความดันโลหิตของอาสาสมัครหลังรับประทานยา….. ……. ……. ……. ……. ……...	74
ตารางที่ 4.4	ความสัมพันธ์ของข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและความดันโลหิตก่อนและหลังการรับประทานยา (paired T test)……	74
ตารางที่ 4.5	ค่าเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ของ sirolimus……	75
ตารางที่ 4.6	ความสัมพันธ์ของข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการหลังรับประทานยากับค่า AUC_{0-24}……	76
ตารางที่ 4.7	ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ของพลาสมา sirolimus ณ เวลาต่างๆ กับค่า AUC_{0-24}…….....	77

สารบัญตาราง (ต่อ)

		หน้า
ตารางที่ 4.8	ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ของ model ต่างๆ เพื่อทำนายค่า AUC_{0-24} ด้วย stepwise linear regression analysis.....	78
ตารางที่ 4.9	แสดงค่าการคำนวณโดยวิธี Stepwise Linear correlation.....	78
ตารางที่ 4.10	แสดงปริมาณยาที่อาสาสมัครรับประทานเปรียบเทียบกับค่า AUC0-24, C4, C12 และ C24.....	79
ตารางที่ 5.1	การเปรียบเทียบค่าต่างๆ ทางเภสัชวิทยาที่ได้จากทั้ง 3 การศึกษา.....	80

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

		หน้า
รูปที่ 2.1	การสังเคราะห์ในธรรมชาติ.....	5
รูปที่ 2.2	ความถี่ของคลื่นแสงที่ถูกดูดกลืนได้ด้วยยา.....	5
รูปที่ 2.3	โครงสร้างของ sirolimus.....	6
รูปที่ 2.4	สูตรโครงสร้างของ oxepane form และ Seco-rapamycin	6
รูปที่ 2.5	แสดงวงจรการแบ่งเซล.....	8
รูปที่ 2.6	กลไกการออกฤทธิ์ของยา.....	11
รูปที่ 2.7	สูตรโครงสร้าง metabolite ของยา sirolimus.....	18
รูปที่ 2.8	จำนวนก้อนมะเร็งที่เกิดในปอดของหนูที่ได้รับยาต่าง ๆ กัน.....	26
รูปที่ 2.9	การทำงานของไตหลังจากได้ยาขนาดต่าง ๆ กันนาน 12 สัปดาห์.....	26
รูปที่ 2.10	ค่า serum creatinine เมื่อใช้ยา CsA และ Prednisolone ร่วมกับยาอื่นๆ.....	27
รูปที่ 2.11	ค่า serum creatinine ระหว่างกลุ่มที่ใช้ sirolimus-CsA-prednisolone และกลุ่มที่หยุด CsA.....	27
รูปที่ 2.12	ความเกี่ยวข้องระหว่างระดับยา ช่วงเวลาและอัตราการเกิดเกร็ดเลือดต่ำและเม็ดเลือดขาวต่ำ.....	29
รูปที่ 2.13	ความเปลี่ยนแปลงของจำนวนเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวเมื่อเทียบกับระดับก่อนการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	30
รูปที่ 2.14	ความเข้มข้นของยา CsA และ sirolimus ในเซลล์สมองของหนูที่ได้รับยา CsA, sirolimus และ CsA ร่วมกับ sirolimus.....	34
รูปที่ 2.15	ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตหลังจากการใช้ยา sirolimus ร่วมกับ tacrolimus.....	36
รูปที่ 2.16	ลักษณะของ cast หลังจากการใช้ยา sirolimus ร่วมกับ tacrolimus.....	37
รูปที่ 2.17	ลักษณะทางพยาธิวิทยาหลังหยุดยา sirolimus ที่เวลาต่าง ๆ.....	38
รูปที่ 2.18	การเปลี่ยนแปลงค่า Scr และ GFR ในผู้ป่วยที่ได้รับ Sirolimus และ MMF.....	40
รูปที่ 2.19	ระยะเวลาในการเกิด DGF ในแต่ละกลุ่มการศึกษา.....	40
รูปที่ 2.20	แสดงระดับของยาในเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ (นาโนกรัม/กรัม) และในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร).....	44
รูปที่ 2.21	ความสัมพันธ์ระหว่างค่า sirolimus ที่ trough $[SRL]_{24}$ และค่า AUC ของยาที่ 24 ชั่วโมง	48

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

		หน้า
รูปที่ 2.22	ผลการศึกษาการหยุดยา CsA โดยใช้ SRL.....	50
รูปที่ 4.1	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเข้มข้นของยาและค่า AUC0-24.....	77
รูปที่ 5.1	แสดงระดับยาในเลือดหลังได้รับยา 2mg และ 5mg (maintainance).....	82

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ไซโรลิมุส (sirolimus) เป็นยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ macrocyclic antibiotic สังเคราะห์ขึ้นโดยแบคทีเรีย *Streptomyces hygroscopicus*[1, 2] ไซโรลิมุสเป็นยาที่ออกฤทธิ์แตกต่างจากไซโคลสปอริน (cyclosporin) และทาโครลิมุส (tacrolimus)[3-5] ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1999 สำหรับใช้ในการรักษาภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อ (allograft rejection) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต[3-5] ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศไทยในเรื่องเดียวกันในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2545 ที่ผ่านมา

ได้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มประชากรหลายกลุ่ม หลังจากที่มีสูตรการรักษาแบบใช้ยาครั้งเดียว และใช้ยาหลายครั้ง โดยใช้ยาน้ำรับประทาน[6, 7] การศึกษาที่ใช้ยาไซโรลิมุสร่วมกับไซโคลสปอริน พบว่าได้ผลดี พบการลดลงของภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลัน (acute rejection) ในผู้ป่วยที่ได้ยาเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม[8-10]

การติดตามระดับยามีความสำคัญมาก เนื่องจากมีความแตกต่างกันอย่างมากระหว่างผู้ป่วยแต่ละคนหรือในผู้ป่วยคนเดียวกันก็ยังมีความแตกต่างในเรื่องการดูดซึมและการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกาย เภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันมากนี้ ส่งผลให้เกิดความจำเป็นที่จะต้องมีการวัดระดับยาในเลือดเป็นระยะ มีการศึกษาพบว่าระดับยาใน 24 ชั่วโมง หลังจากการได้รับยาครั้งหลังสุด (trough concentration) ที่มากกว่า 15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จะพบความเสี่ยงในการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำและระดับไขมันในเลือดสูง ในขณะที่ระดับยาน้อยกว่า 6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จะพบภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายเพิ่มขึ้น[11]

ปัจจุบันมีการแนะนำสูตรการรักษาโดยใช้ยาไซโรลิมุส 6 มิลลิกรัม เพื่อเพิ่มระดับยาในเลือด (loading dose) และติดตามด้วย 2 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยชาว Caucasian และ ใช้ยาไซโรลิมุส 10 มิลลิกรัม ติดตามด้วย 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยชาว African-american ซึ่งยังไม่มีการศึกษาในคนไทยว่าการใช้ยาขนาดดังกล่าว มีความเหมาะสมหรือไม่ เนื่องจากมีความแตกต่างกันในเรื่องของการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกายของแต่ละเชื้อชาติ ทั้งในเรื่องไซโตโครมพี 450 3 เอ 4 (Cyp 450 3A4) พีไกลโคโปรตีน (p-glycoprotein) และลักษณะขนาดของร่างกายที่แตกต่างกัน[12] ประกอบกับยาไซโรลิมุสมีแนวโน้มที่จะมีความจำเป็นต้องใช้ และมียารับประทานแล้วในประเทศไทย จึงจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพื่อนำมาปรับใช้ในคนไทยต่อไป

คำถามการวิจัย (research question)

สามารถใช้การศึกษาจากต่างประเทศมาปรับใช้ในคนไทยได้หรือไม่? (ลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสในอาสาสมัครสุขภาพปกติในคนไทยเป็นอย่างไร?)

วัตถุประสงค์ (objective)

1. เพื่อหาลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสในคนไทยสุขภาพปกติ เพื่อเทียบเคียงกับลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรในซีกโลกตะวันตกซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการปรับใช้ยาตามการศึกษาที่มีอยู่ต่อไป

2. เพื่อหาขนาดยาไซโรลิมุสในคนไทยในกรณีที่จะปลูกถ่ายไตด้วยสูตรยาที่ไม่มียายับยั้งแคลซินูริน (calcinurin inhibitor) ซึ่งอาจจะมีมาในอนาคต

ข้อจำกัดของการวิจัย

การวัดระดับยา sirolimus ในปัจจุบัน วิธี HPLC /MS (High performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry) เป็นวิธีที่ดีที่สุดในปัจจุบัน ซึ่งในประเทศไทยยังไม่สามารถทำการตรวจดังกล่าวได้ ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้จึงมีการริเริ่มความพยายามในการตรวจวัด ระดับยา sirolimus โดยวิธี HPLC/UV ซึ่งเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่า

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อเฉียบพลันและเรื้อรัง เป็นภาวะสำคัญที่จะบ่งบอกถึงการคงอยู่ของไตที่ปลูกถ่าย ไซโรลิมุสเป็นยาตัวหนึ่งที่ใช้ได้ผลดีในการป้องกันภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อเฉียบพลันและเรื้อรัง [5, 8] ในภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อเรื้อรัง ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ไตที่ได้รับการปลูกถ่ายหมดประสิทธิภาพนั้นไม่สามารถรักษาหรือป้องกันได้ด้วยยาต่อต้านภูมิคุ้มกันที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยิ่งไปกว่านั้น การใช้ยาไซโคลสปอรินและยายับยั้งแคลซินูริน (calcinurin inhibitor) อื่น ๆ อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะต่อต้านเนื้อเยื่อเรื้อรัง ดังนั้นยาไซโรลิมุสเป็นยาตัวหนึ่งที่อาจจะมีการนำมาใช้มากขึ้นในแง่ของการเพิ่มอายุการใช้งานของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย เภสัชจลนศาสตร์ของยาในคนไทย น่าจะนำมาซึ่งความถูกต้องในการใช้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งขนาดของยา และวิธีการใช้ยา ซึ่งอาจจะแตกต่างกับคนทางซีกโลกตะวันตก

ในกรณีที่ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยามีค่าใกล้เคียงกับชาว Caucasian การศึกษาต่างๆ ที่มีการรายงานจากซีกโลกตะวันตกน่าจะนำมาปรับใช้ในคนไทย (รวมไปถึงคนเอเชีย) ได้เนื่องจากยังไม่มีการศึกษา เภสัชจลนศาสตร์ ในคนไทย (รวมทั้งคนเอเชีย) มาก่อน แต่ในกรณีที่ค่าทาง Pharmacokinetic ของยามีค่าต่างจากชาว Caucasian การศึกษาต่าง ๆ ที่มีการรายงานจากซีกโลกตะวันตกน่าจะนำมาปรับใช้อย่างระมัดระวังและควรทำการศึกษาเพิ่มเติม

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Sirolimus (SRL: Rapamycin)

2.1 ประวัติความเป็นมา

Sirolimus เป็น active form ของ Rapamycin หรือใช้ชื่อการค้าว่า Rapamune Rapamycin เป็น macrocyclic triene antibiotic[1] ซึ่งถูกสร้างโดย actinomycete “Streptomyces hygroscopicus” ซึ่งถูกแยกขึ้นจากดินที่เก็บมาจากแถบ Van Atari บนเกาะ Easter Island ซึ่งชาวพื้นเมืองเรียกเกาะนี้ว่า Rapa Nui ยาถูกพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1970 โดยนักวิจัยจาก Canadian Medical Mission และได้รับความช่วยเหลือจาก Center of Disease Control เนื่องมาจากความพยายามที่จะหายาฆ่าเชื้อราตัวใหม่ จากการศึกษา[2] พบว่ามีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อรา Candida หลายสปีชีส์ (species) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Candida albican* ดังแสดงในตารางที่ 2.1 [3] และยังมีผลต่อเชื้อ dermatophyte แต่มีผลน้อยต่อเชื้อแบคทีเรีย ดังแสดงในตารางที่ 2.2[3]

ตารางที่ 2.1 แสดงค่า minimum inhibitory concentration (MIC: μg/ml) ของ Rapamycin ต่อเชื้อ Candida species ต่าง ๆ

ชนิดของ Candida	***ค่า MIC (μg/ml) ของ Rapamycin***
C. albican	< 0.02-0.32
C. catenulata	< 0.1
C. internodia	< 0.1
C. lipolytica	2.5
C. monosa	< 0.1
C. parapsilosis	> 5.0
C. stellatoidea	< 0.1
C. tropicalis	< 0.1

นอกจากนั้นยังพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง tumor จาก models ในหนู (rat) และมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันในหนูที่เกิดโรคทาง autoimmune เนื่องจากความผิดปกติของ T-cell[3] อย่างไรก็ตามความสนใจต่อยาในแง่การกดภูมิคุ้มกันยังไม่ได้รับความสนใจจนกระทั่งปลายปี ค.ศ. 1980 มีการค้นพบ FK506 (tacrolimus) ซึ่งมีโครงสร้างโมเลกุลใกล้เคียงกับ rapamycin ในปี ค.ศ. 1991 ได้มีการนำมาใช้กด

ภูมิคุ้มกันในหนูที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ และในปี ค.ศ. 1996 จึงมีการรายงานทางคลินิกเป็นครั้งแรกในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

ตารางที่ 2.2 แสดงค่า MIC ของ Rapamycin ต่อเชื้อโรคต่าง ๆ

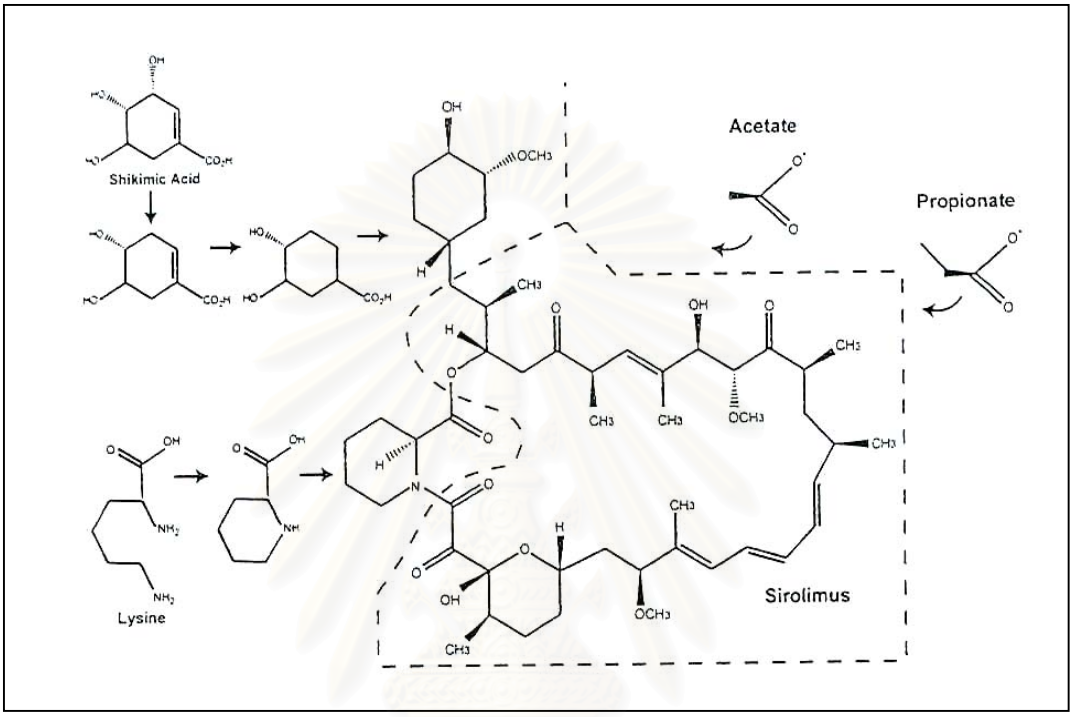
เชื้อ	MIC (μg/ml)
แกรมบวก	
S. aureus, S. fecalis, Streptococcus	> 100
แกรมลบ	
Klebsiella sp., *E. coli*, Enterobactor sp., Proteus sp., Salmonella sp., *Scrratia marcesceus, Pseudomanas aruginosa*	> 100
เชื้อรา	
Candida albicans	< 0.02-0.2
Microsporum gypsum	12.5
Trichophyton granulosum	> 1,000

2.2 โครงสร้างและคุณสมบัติทางกายภาพ

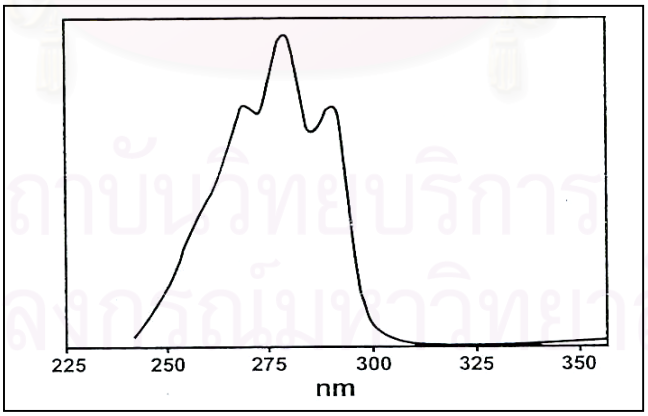
มีการทำ X-ray crystallographic structure ครั้งแรกในปีค.ศ.1978 และพบว่าเป็นลักษณะของยา macrocyclic antibiotic ในทางเคมีเป็นผลึกสีขาว จัดอยู่ในกลุ่ม hydrophobic macrocyclic lactone ชื่อว่า *(3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E*, 19*E*, 21*S*, 23*S*, 26*R*, 27*R*, 34a*S*) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34 a-hexadecahydro-9, 27-dihydroxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10, 21-dimethoxy-6, 8, 12, 14, 20, 26-hexamethyl-23, 27-epoxy-3*H*-pyrido[2, 1-c] [1,4] oxaazacyclohentriacontine-1, 5, 11, 28, 29 (4*H*, 6*H*, 31*H*)-pentone การสังเคราะห์ในธรรมชาติ (biosysthesis) เกิดจาก acetate 7 โมเลกุล และ propionate 7 โมเลกุล ผ่านทาง polyketide pathway ดังรูปที่ 2.1[(3)] มีคุณสมบัติในการดูดกลืนแสงที่ความถี่สูงสุด 3 ช่วง คือที่ 267, 277 และ 288 นาโนเมตร ดังรูปที่ 2.2 sirolimus มีสูตรโมเลกุล C_{51} H_{79} NO_{13} น้ำหนักโมเลกุล 914.2 ไม่ละลายน้ำ แต่ละลายในสารละลายพื้นไขมัน (oil-based solution) เช่น เบนซิลแอลกอฮอล์ คลอโรฟอร์ม อะซีโตน อะซีโตไนไตร และในไขมัน (lipophilic and hydrophobic) โครงสร้างแสดงในรูปที่ 2.3

การแยกสารด้วยวิธี high-performance liquid chromatography (HPLC) ที่ 20 °C หรือต่ำกว่า พบว่ามี 2 ไอโซเมอร์ (isomer) คือ ทราน (trans) และซิส (cis) โดยมีทรานมากกว่าในอัตราส่วน 4 ต่อ 1 ในการทำ HPLC ที่อุณหภูมิสูง (40-50 °C) จะพบเพิ่มขึ้นอีก 1 ไอโซเมอร์ คือ oxepane ประมาณ

ร้อยละ 7 ของ total peak area หลังจากยาถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย จะพบสารประกอบต่าง ๆ กัน (degradation product) 7 ชนิด ซึ่งมีคุณสมบัติในการกดภูมิคุ้มกันเพียงเล็กน้อย (ในสัตว์ทดลองพบ 10 ชนิด และไม่พบคุณสมบัติในการกดภูมิคุ้มกันอีก) สารประกอบที่พบในปริมาณมากที่สุดคือ Seco-rapamycin ดังรูปที่ 2.4



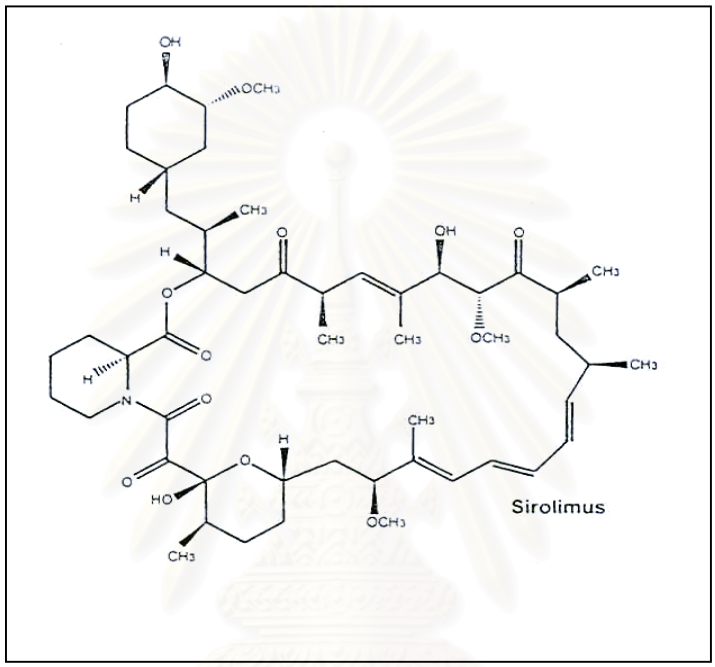
รูปที่ 2.1 การสังเคราะห์ในธรรมชาติ



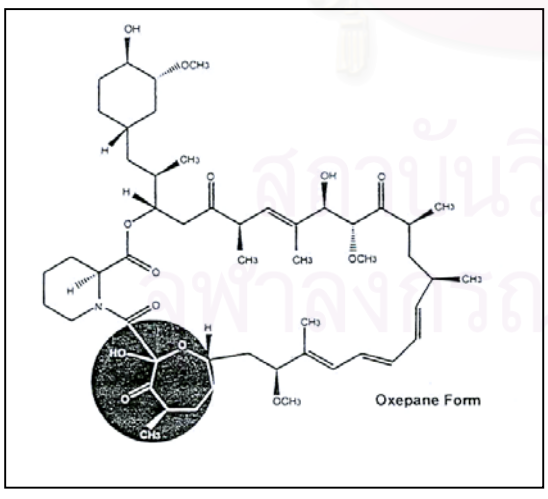
รูปที่ 2.2 ความถี่ของคลื่นแสงที่ถูกดูดกลืนได้ด้วยยา

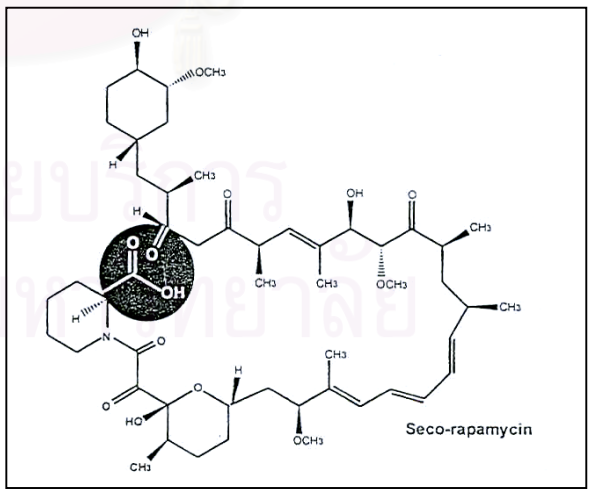
Rapamycin มีความไวต่อแสงระดับปานกลาง เมื่อถูกแสงสว่างขนาด 500 แรงเทียนนาน 3-6 เดือน พบว่าปริมาณยาลดลงประมาณร้อยละ 10 อาจจะมีความไวแสงมากกว่านี้เมื่ออยู่ในรูปสารละลาย จึงต้องบรรจุในขวดสีชา ยามีคุณสมบัติเข้าเซลล์เม็ดเลือดแดงได้ดี จับกับเม็ดเลือดแดงมากกว่า

ร้อยละ 95 ความคงตัวของระดับยาในเลือดขึ้นอยู่กับร้อยละของยาที่เข้าสู่เม็ดเลือด การเก็บตัวอย่างเลือดในรูปของ whole blood จะมีระดับยามากกว่าการเก็บในรูปพลาสมา (plasma) ค่าเฉลี่ยอัตราส่วนของระดับยาในเลือด เทียบกับในพลาสมาจากตัวอย่างหลอดเดียวกันมีค่า 36±17.9 อัตราส่วนดังกล่าวไม่ขึ้นกับอุณหภูมิและระดับความเข้มข้นของยาในตัวอย่าง ทั้งนี้ควรเก็บตัวอย่างเลือดในรูป whole blood ในอุณหภูมิต่ำ ๆ การเก็บในอุณหภูมิ -80 °C เก็บได้นาน 42 เดือน -20 °C นาน 7 เดือน 4 °C นาน 23 วัน 24 °C นาน 2 เดือน และที่ 37 °C เก็บได้น้อยกว่า 1 วัน



รูปที่ 2.3 **โครงสร้างของ** sirolimus





รูปที่ 2.4 **สูตรโครงสร้างของ** oxepane form **และ** Seco-rapamycin

2.3 ชนิดของยาที่ใช้ในมนุษย์

มีทั้งรูปแบบยาน้ำขนาด 1 มิลลิกรัมต่อ 1 มิลลิลิตร และยาเม็ดขนาด 1 มิลลิกรัมต่อเม็ด ส่วนประกอบไม่สำคัญในตัวยาน้ำได้แก่ Phosal 50 PG (phosphatidylcholine, propylene glycol, monodiglyceride, ethanol, soy fatty acid และ ascobyl palmitate) และ Polysorbate 80 NF

ทั้งยาน้ำและยาเม็ดมีผลการรักษาในแง่การเกิด acute rejection, graft loss หรือตายเท่าเทียมกัน การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลศาสตร์ของยาเม็ดเมื่อเทียบกับยาน้ำดังในตารางที่ 2.3 ความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) โดยการวัดด้วย immunoassay ในผู้ที่ได้รับยาชนิดน้ำสำหรับรับประทานขนาด 2 มิลลิกรัม และยาเม็ด 2 มิลลิกรัมเป็นเวลา 6 เดือน คือ 8.94$\pm$4.36 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (n=172) และ 9.48$\pm$3.85 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (n=179) ตามลำดับ ความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด วัดโดย Liquid Chromatographic/Tandem Spectometric Method (LC/MS/MS) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ (r^2=0.85) กับค่า $AUC_{\tau,SS}$ ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นต่ำสุดของยาในผู้ป่วยที่ได้รับราพามูนชนิดน้ำสำหรับรับประทานหรือ sirolimusชนิดเม็ดในขนาดยาสำหรับ loading dose ที่เป็น 3 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษาแบบประคับประคอง จะทำให้ระดับยาถึงระดับคงที่ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยา

ตารางที่ 2.3 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดเทียบกับยาน้ำ [1]

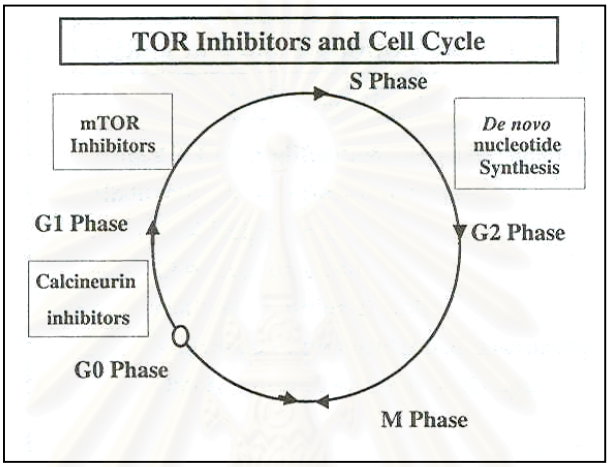
จำนวน (คน)	*ขนาดยา (2 มิลลิกรัม/วัน)*	*$C_{max,SS}$[c] (นาโนเมตร/มิลลิลิตร)*	*$t_{max,SS}$ (ชั่วโมง)*	*$AUC_{\tau,SS}$[c] (นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร)*	*CL/F/WT[d] (มิลลิลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม)*
17	ชนิดน้ำ	14.4$\pm$5.3	2.12$\pm$0.84	194$\pm$78	173$\pm$50
13	ชนิดเม็ด	15.0$\pm$4.9	3.46$\pm$2.40	230$\pm$67	139$\pm$63

a: ให้ยา 4 ชั่วโมงหลังจากให้ไซโคลสปอรีนชนิดน้ำสำหรับรับประทาน (modified) (เช่น Neoral® ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน) และ/หรือไซโคลสปอรีนชนิดแคปซูล (modified) (เช่น Neoral® ชนิดแคปซูลนิ่ม) b: วัดโดย Liquid Chromatographic/Tandem Spectometric Method c: พารามิเตอร์ต่าง ๆเหล่านี้เป็นไปตามขนาดยาปกติก่อนการเปรียบเทียบทางสถิติ d: CL/F/WT = การขจัดยาที่ให้ทางปาก

2.4 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยปกติ หลังจากที่ T_H cell ถูกกระตุ้นโดย signal 1 และ signal 2 เซลล์จะออกจากระยะพักฟื้นคือ ระยะ G_0 (G_0 phase) เข้าสู่ระยะ G_1 (G_1 phase) ซึ่งเป็นระยะที่มีการเตรียมเซลล์สำหรับการสังเคราะห์ DNA เพื่อใช้ในการแบ่งเซลล์ในระยะต่อไปกินเวลาประมาณ 12 ชั่วโมง เวลาทั้งหมดส่วนใหญ่ใช้ในการสร้างสารต่าง ๆ ที่จำเป็นต่อการสร้าง DNA และ RNA เช่น purine

pyrimidine ซึ่งจะถูกใช้ในระยะS และเอนไซม์ต่าง ๆ ซึ่งเป็นตำแหน่งสำคัญในการออกฤทธิ์ของยา azathioprine, mycophenolate mofetil (Cellcept®), leflunomide และ brequinar ต่อมาเซลล์จะเข้าสู่ระยะ S (S phase) ซึ่งเป็นระยะที่มีการแบ่ง DNA กินเวลาประมาณ 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นเซลล์จะเข้าสู่ระยะ G_2 และระยะ M (M phase) ซึ่งกินเวลาประมาณ 6 ชั่วโมง และ 30 นาทีตามลำดับ โดยระยะ G_2 จะเป็นระยะที่เซลล์สร้างสารต่าง ๆที่จำเป็นต่อการแบ่งเซลล์ในระยะ M (Mitotic) ครั้งต่อไป อันได้แก่ เอนไซม์ โปรตีนต่าง ๆ เช่น microtubules ได้แสดงวงจรการแบ่งตัวของเซลไว้ในรูปที่ 2.5



รูปที่ 2.5 แสดงวงจรการแบ่งเซล

การแบ่งตัวของเซลล์นี้จะมีกระบวนการควบคุมอย่างแม่นยำและสลับซับซ้อน โดยเฉพาะระยะ G_1 ต่อกับระยะ S และระยะ G_2 ต่อระยะ M โดยตัวที่ทำหน้าที่กระตุ้นให้เซลล์ดำเนินจากระยะหนึ่งไปสู่ระยะต่อไปคือ cyclins และ cyclin dependent kinases (CDK) และตัวยับยั้งไม่ให้เซลล์ดำเนินจากระยะหนึ่งไปสู่ระยะต่อไปคือ CDK inhibitor แบ่งตัวยับยั้งออกตามความจำเพาะในการยับยั้ง cyclin และ CDK ได้เป็น 2 ตระกูล คือ ตระกูลที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ cyclin/CDK4 หรือ 6 complex ได้แก่ INK4 family ประกอบด้วย $P15^{INK4b}$, $P16^{INK4a}$, P18,19 และ 20 และตระกูลที่ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะต่อชนิด cyclin/CDK ได้แก่ Cip/Kip family ประกอบด้วย $p21^{Cipl,Waft}$, $p27^{Kip1}$ และ $p57^{Kip2}$ สามารถยับยั้งได้ทั้ง CDK 2,4 และ 6 ตัวยับยั้ง cyclin และ CDK ทั้ง 2 ตระกูลส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้งในระยะ G_1 ต่อกับระยะ S (restriction point) และจัดเป็นส่วนหนึ่งของ tumor suppress gene product

เมื่อยา sirolimus เข้าสู่เซลล์ จะเข้าจับกับ FK binding protein (FKBP) ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดเดียวกับที่จับโดย FK506 โดยการจับกันดังกล่าวมีความสำคัญของการออกฤทธิ์ของยา FKBP มีหลายชนิดและมีปริมาณมากภายในเซลล์ ในธรรมชาติจึงไม่มีการแย่งกันจับของยา sirolimus และ FK506 โดยจะมี FKBP อยู่หลายชนิด และแต่ละชนิดก็จะมีความสามารถในการจับกับยาแต่ละชนิดไม่เท่ากัน และมีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของยาไม่เท่ากัน เช่น FKBP12 มีความสามารถในการจับกับ FK506

(Kd=0.4 nmol/L) มากกว่า sirolimus (Kd=0.2 nmol/L) FKBP13 ไม่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของยา และ FKBP25 ซึ่งจับกับ sirolimus (Kd=150 nmol/L) ได้ดีกว่า FK506 (Kd=4 nmol/L)

เนื่องจากสูตรโครงสร้างของ FK506 คล้ายคลึงกับ sirolimus จึงมีการจับกับโปรตีนชนิดเดียวกัน แต่จะมีการออกฤทธิ์แตกต่างกัน โดย FK506 จะออกฤทธิ์ยับยั้ง calcineurin (ซึ่งเป็น phosphatase enzyme ที่ใช้ในการสังเคราะห์ IL-2) ในขณะที่ sirolimus ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์จากระยะ G_1 ไปสู่ระยะ S ซึ่งในกรณีของการเกิด rejection การแบ่งเซลล์เกิดขึ้นจากฤทธิ์ของ IL-2 จะเห็นได้ว่า ในทางทฤษฎีเมื่อเกิด IL-2 ขึ้นแล้ว การใช้ FK506 ไม่สามารถจะยับยั้งฤทธิ์ของ IL-2 ที่เกิดขึ้นแล้วได้ ในขณะที่ sirolimus ยังสามารถออกฤทธิ์ได้ แม้ว่าจะเกิด IL-2 ขึ้นแล้ว

การเกิด sirolimus-FKBP complex ยังไม่สามารถทำให้เกิดการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ได้ จะต้องมีการจับกับโปรตีนอีกตัวหนึ่ง ซึ่งปกติมีหน้าที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจากระยะ G_1 เป็นระยะ S โปรตีนชนิดนี้ถูกแยกได้ครั้งแรกจาก *S. cerevisiae* เรียกว่า TOR1 และ TOR2 (target of rapamycin) ต่อมาจึงแยกได้จากเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม พบว่าคล้ายคลึงกับเอนไซม์ในกลุ่ม phosphatidyl-inositol kinases หลาย ๆ ตัว ซึ่งทำหน้าที่สำคัญในการซ่อมแซม DNA และเป็น cell cycle checkpoints และสามารถจับกับ sirolimus-FKBP complex ได้ มีการเรียกชื่อโปรตีนชนิดนี้หลายชื่อ ได้แก่ FKBP-rapamycin-associated protein (FKAP), rapamycin and FKBP12 target (RAFT) และ mammalian target of rapamycin (mTOR)

mTOR ควบคุม G1 cell cycle progression และการเริ่มต้น translation โดยการควบคุม phosphorylation (phosphorylation คือกระบวนการเพิ่ม phosphate เข้าไปในโมเลกุลของสาร ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของโปรตีน รวมไปถึงการเปลี่ยนแปลงการทำงานของโปรตีน เป็นการยับยั้งหรือการกระตุ้นการทำงาน ขึ้นอยู่กับโปรตีนแต่ละชนิด) พบว่า sirolimus ออกฤทธิ์ผ่านกลไกหลัก 3 ประการคือ

1. SRL-FKBP-mTOR complex ยับยั้งการ phosphorylation ของ p70 ribosomal protein S6 kinase ($p70^{S6k}$) $p70^{S6k}$ เป็น kinase enzyme ตัวหนึ่ง โดย kinase enzyme มีหน้าที่ให้การถ่ายโอน phosphate จาก ATP ที่ติดอยู่กับ amino acid ของเอนไซม์ไปสู่โปรตีนชนิดอื่น ๆ ในกรณีนี้ปกติ $p70^{S6k}$ จะถูกกระตุ้นโดย IL-2 มีหน้าที่ทำให้เกิด phosphorylation ของ 40s ribosomal protein S6 ซึ่งจะเป็นจุดเริ่มต้นในการสังเคราะห์ mRNA และโปรตีนต่าง ๆ เพื่อนำไปใช้ในการเปลี่ยนแปลงของเซลล์จากระยะ G_1 ไปเป็นระยะ S เมื่อ $p70^{S6k}$ ถูกยับยั้งทำให้เซลล์ไม่พร้อมที่จะเข้าสู่ระยะ S

2. ออกฤทธิ์ทำให้ PHAS-1 (4E-binding protein 1) และ eIF-4E (eukaryotic initiation factor 4e) ไม่สามารถแยกออกจากกัน ในภาวะที่เซลล์ไม่มีการแบ่งตัว PHAS-1 และ eIF-4E (เป็น cap-binding protein) จะไม่แยกออกจากกัน การแยกออกจากกันต้องอาศัยขบวนการ phosphorylation ซึ่งเกิดขึ้นผ่านทาง growth factor และ mitogenic-activated pathway ซึ่งจะต้องใช้ mTOR เมื่อ PHAS-1

และ eIF-4E แยกออกจากกัน จะมีการกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ ดังนั้นในภาวะที่มียา sirolimus mTOR ถูกจับอยู่เป็น complex จึงไม่สามารถทำงานได้ นักวิจัยบางกลุ่มพบว่า PHAS-1 และ eIF-4E ถูกแยกออกจากกันโดยขบวนการ phosphorylation จาก protein kinase C-delta (PKC delta) ซึ่งถูกควบคุมด้วย mTOR อีกทีหนึ่ง

3. กระตุ้น CDK inhibitor $p27^{Kip1}$ ยับยั้ง cyclin E/CDK2 kinase activity โดยทำให้เกิด complex เรียกว่า cyclin E/CDK2-p27Kip1

สามารถสรุปกลไกการออกฤทธิ์ของยาได้ดังรูปที่ 2.6

การยับยั้ง mTOR ของยาก่อให้เกิดผลต่อเซลล์ต่าง ๆ ทั้ง T cell, B cell, mesenchymal cell โดยสรุปคือ

. ผลต่อ T cell พบว่ายายับยั้งการ proliferation และ differentiation ของเซลล์ มีผลต่อ CD4, CD8 cells, antibody forming B cells, ลดการ activation ของ monocyte, macrophage และ proinflammatory leukocyte อื่น ๆ

. ผลต่อ B cell ยายับยั้ง B-cell activation, ลดการ differentiation ไปเป็น Ab-producing cell, ยับยั้งการสร้างและการหลั่ง Ab โดยตรง ป้องกันการกระตุ้นน B cell จาก complement (ในขณะที่ calcineurin inhibitor ยับยั้ง B cell ทางอ้อม)

. ผลต่อ mesenchymal cell ยายับยั้งการหลั่ง growth factor (หลังจากถูกกระตุ้นโดย T cell) ยับยั้งการตอบสนองต่อ growth factor, ยับยั้งการตอบสนองต่อ growth factor, ยับยั้งการแบ่งตัวของ smooth muscle cell และยับยั้ง intimal thickening

. ผลต่อการเกิด apoptosis กลไกการเกิด apoptosis มีความสำคัญต่อการเกิด tolerance โดยเกิดจากกลไกหลัก ๆ 2 ประการ ได้แก่ การเกิด apoptosis เมื่อ Ag ที่กระตุ้นหมดไป (ตัวอย่างได้แก่ การลดลงของ Ab ต่อเชื้อโรค เมื่อเชื้อโรคนั้นหมดไป ถ้าขาดกลไกนี้ร่างกายก็จะเต็มไปด้วย Ab ที่ไม่จำเป็นมากมาย) และการเกิด apoptosis เมื่อ Ag ที่กระตุ้นมีปริมาณมากเกินไป (ถ้าขาดกลไกนี้ร่างกายก็จะมี Ab ปริมาณมากจนอาจทำอันตรายต่อร่างกาย

กลไกที่สองดังกล่าวข้างต้น เรียกว่า activation induced cell death เป็นคำอธิบายส่วนหนึ่งในการพบว่าการทำ liver transplantation ใช้ยา immunosupression น้อยกว่า การเกิด acitvation induced cell death เกิดจาก IL-2 กระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของ fas และ fas Ligand ซึ่งทำให้มีการกระตุ้น caspase enzyme ดังนั้น IL-2 มีความจำเป็นต่อการเกิด apoptosis ยา calcinaurin inhibitor จึงอาจมีผลลด tolerance ที่จะเกิดขึ้น ต่างจาก sirolimus

โดยสรุป ความแตกต่างของ calcinurin inhibitor และ sirolimus ได้แก่

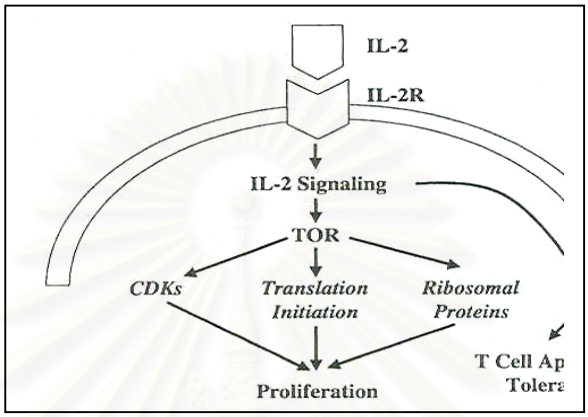
1. calcinurin inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้ง transcription sirolimus ยับยั้ง translation

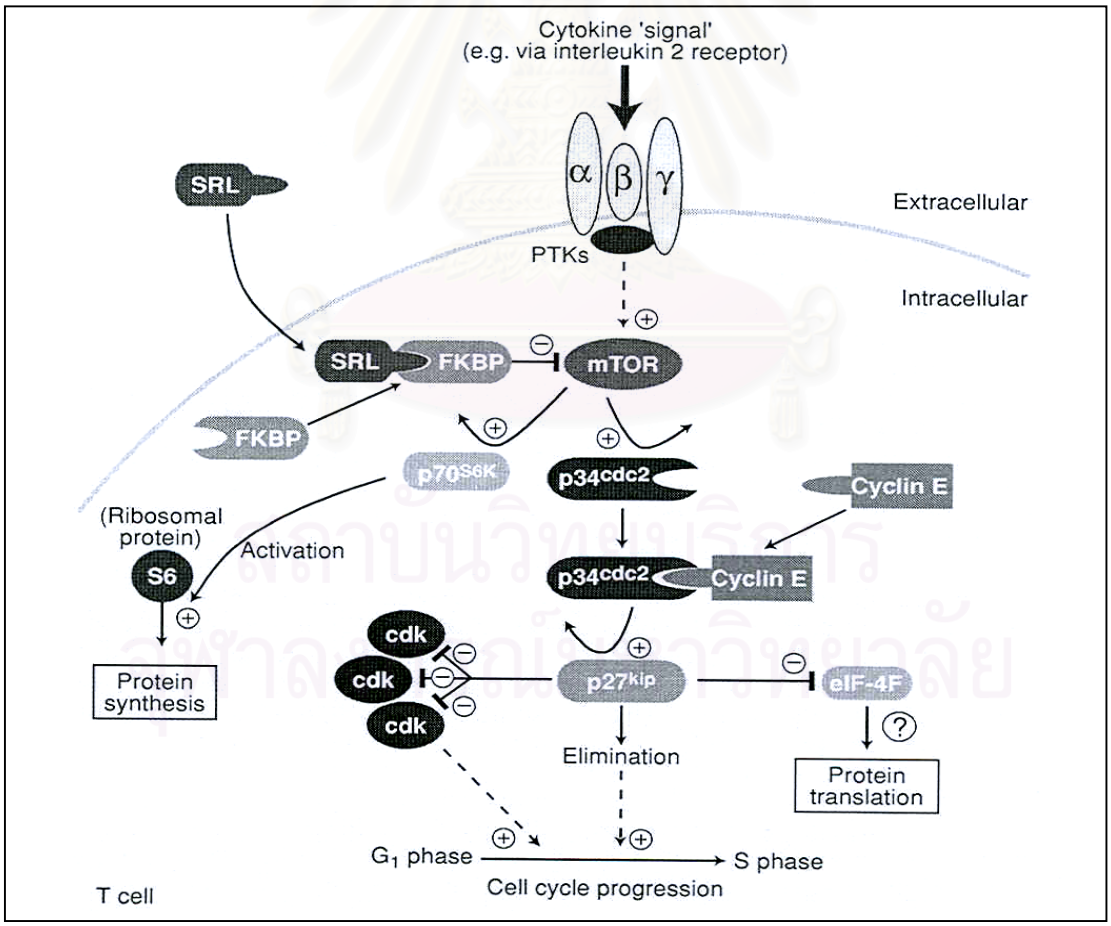
2. calcinurin inhibitor ยับยั้ง cytokine gene sirolimus ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ cytokine

3. calcinurin inhibitor ยับยั้งการแบ่งเซลล์จากระยะ G0 เป็นระยะ G1 sirolimus ยับยั้งระยะ G1 เป็นระยะ S

4. calcinurin inhibitor ยับยั้ง apoptosis sirolimus ไม่ยับยั้ง

5. calcinurin inhibitor เพิ่มการสร้าง growth factor (TGF-ß, ECGF) sirolimus ทำให้ TGF-ß เพิ่มขึ้น แต่ยับยั้งการแบ่งตัวของ fibroblast





รูปที่ 2.6 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

2.5 เภสัชจลนศาสตร์ของยา

2.5.1 การดูดซึมยา

sirolimus ถูกดูดซึมได้เร็วภายหลังรับประทาน ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด (t_{max}) โดยเฉลี่ยประมาณ 1 ชั่วโมง (1.4±1.2 ชั่วโมง) หลังจากการให้ยาเพียงครั้งเดียวในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรง และประมาณ 2 ชั่วโมง (0.7-3.0 ชั่วโมง) หลังจากการให้ยาโดยการรับประทานหลายครั้งในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนไต[0] ในการรับประทานยาน้ำ พบมี systemic bioavailability ร้อยละ 14[1]

ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในระยะ 1 เพื่อดูความปลอดภัยของยา ทำในอาสาสมัครสุขภาพดี เพศชายจำนวน 45 ราย[(4)] อายุ 19-36 ปี ได้รับยาน้ำเพียงครั้งเดียว ในขนาด 0.3 mg/m^2, 1 mg/m^2, 3 mg/m^2, 5 mg/m^2 และ 8 mg/m^2 และวัดระดับยาใน whole blood ซึ่งผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 2.4 ก. พบว่าการดูดซึมยาเกิดขึ้นภายใน 1 ชั่วโมง ในอาสาสมัครทุกราย ค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในอาสาสมัครที่ได้รับยาขนาด 3 mg/m^2 และ 5 mg/m^2 (ขนาดยาประมาณ 5 mg และ 8 mg ตามลำดับ ในผู้ที่มี BSA: body surface area ประมาณ 1.7) มีค่า 35.2 และ 47.6 ng/mL ตามลำดับ ผู้ทำการศึกษากลุ่มนี้ได้ทำการศึกษาโดยการให้ยายาน้ำเพียงครั้งเดียว ในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไต[(5)] จำนวน 16 ราย ที่มีค่า serum creatinine น้อยกว่า 2 mg/dl ให้ยาขนาด 3 mg/m^2, 5 mg/m^2, 10 mg/m^2 และ 15 mg/m^2 และวัดระดับยาใน whole blood ซึ่งผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 2.4 ข. พบว่าการดูดซึมยาเกิดขึ้นภายใน 0.5-2 ชั่วโมง ในอาสาสมัครทุกราย ค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดเป็น 49-129, 14-80, 80-183 และ 177-210 ng/mL ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดมีความแตกต่างกันมากกว่าการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี

ส่วนการศึกษาในระยะ 1 ที่ทำในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต[(6)] ที่มีการทำงานของไตคงที่จำนวน 40 คน ได้รับยาไซโคลสปอรินและเพรดนิโซโลนร่วมด้วยโดยให้ยาทั้งสองชนิดในเวลาไล่เลี่ยกัน ในขนาดต่าง ๆ กัน ได้รับยาหลาย ๆครั้ง จนได้ระดับความเข้มข้นคงที่ (steady state) และวัดระดับยาในเลือด (whole blood) ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 2.5

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในระยะ 2 ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 16 คน[(7)] โดยวิธี randomized double blind placebo control ได้รับยาน้ำขนาด 5-15 mg/m^2 หลาย ๆครั้ง (เพื่อวัดระดับยาที่ความเข้มข้นคงที่)โดยให้ยาทั้งสองชนิดในเวลาไล่เลี่ยกัน พบว่าค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (Cmax) มีค่าแตกต่างกันเป็นช่วงกว้างอยู่มาก คือ 14-210 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ดังแสดงในตารางที่ 2.6 ซึ่งอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยได้รับยาหลายตัวที่มีผลต่อกัน

ตารางที่ 2.4 ก เภสัชจลนศาสตร์ของยา sirolimus ขนาดต่าง ๆในอาสาสมัครสุขภาพดี[4]

Group		*C_{max}* *(ng/mL)*	*t_{max}* *(hours)*	*$t_{1/2}$* *(hours)*	*AUC_t* *(ng.h/mL)*	*AUC* *(ng.h/mL)*	*Cl/F* *(mL/h.kg)*	*V_{ss}/F* *(L/kg)*	*MRT* *(hours)*
0.3 mg/m^2	Mean	3.52	0.9		34.5				
	SD	2.62	0.1		41.2				
	n	6	6	1	6	1	1	1	1
1.0 mg/m^2	Mean	11.70	0.8	69.7	116	149	251	18.6	76.2
	SD	4.70	0.2	9.9	47	52	109	6.7	14.6
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
3.0 mg/m^2	Mean	32.20	0.7	86.2	276	335	342	30.2	88.2
	SD	8.89	0.3	10.8	125	136	158	14.5	11.7
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
5.0 mg/m^2	Mean	47.60	0.6	80.3	481	565	299	22.4	78.9
	SD	14.20	0.3	19.5	186	204	95	4.6	19.8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
8.0 mg/m^2	Mean	83.60	0.8	86.4	876	924	256	22.5	85.9
	SD	27.13	0.2	16.7	234	231	67	8.1	12.2
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
All	Mean	-	0.78	81.5	-	-	278	22.8	14.9
subjects	SD		0.22	15.6			117	10.0	11,6
	Range	0.3-1.0	55.7-113				145-567	6.7-51.3	59.8-109
	n		30	25			25	25	25

Cmax peak concentraion;Tmax time to peak concentration ;T1/2 half life ;AUCt Area under concentration time curve by trapezoidal role; AUC Total Area under concentration time curve;CL/F apparent oral dose clearance Vss/f volume of distribution ,MRT mean residual time

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่ ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยการให้ยา CsA หลังยา sirolimus เป็นเวลา 4 ชั่วโมง (กลุ่ม B) cross over กับ กลุ่มA ซึ่งได้รับยาทั้งสองในเวลาเดียวกันจำนวน 20 คน[8]พบว่าการบริหารยาโดยให้ยาห่างกัน 4ชั่วโมงได้รับยาในขนาดเฉลี่ย 2.7 mg/m^2 พบปฏิกิริยาระหว่างกันน้อยกว่าดังแสดงในตารางที่ 2.5 ข, 2.5 ค โดยค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้ใกล้เคียงกับการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีในการศึกษาของ Brottom และคณะ[4] ดังได้กล่าวแล้วข้างต้นคือมีค่า AUC_{0-24} 276$\pm$125 ng/ml ในอาสาสมัครสุขภาพดี เทียบกับ 317$\pm$149 ng/ml ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต จึงมีคำแนะนำในการให้ยาห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมงในการใช้ยาทางคลินิค

การศึกษาระดับยาในเลือดของคนอัฟริกัน-อเมริกัน 7 คน เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ใช่อัฟริกัน-อเมริกัน 17 คน ซึ่งได้รับการปลูกถ่ายไต [6] ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่จุดสมดุลของระดับยา พบว่ามีความแตกต่างกัน ได้แก่ ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด ในคนอัฟริกันระดับยาเพิ่มขึ้นช้ากว่าประมาณ 2 เท่า คือมีค่า 2.03±1.72 ชั่วโมง ในขณะที่คนเชื้อชาติ caucacian ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุดเป็น 1.06±0.57 ชั่วโมง (p=0.04) และค่า clearance of oral drug (Cl_{po}) ในคนดำมีค่าเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 45 คือมีค่า 260±91 mL/hr/kg ในขณะที่คนเชื้อชาติ caucacian เป็น 180±87 mL/hr/kg ความแตกต่างดังกล่าวอาจเกิดขึ้นจากความแตกต่างกันจากการเมตาบอลิสมที่ตับจากเอนไซม์ CPY3A4 หรือจากการเมตาบอลิสมที่สำไส้เล็กจาก multidrug efflux pump (P-glycoprotein: P-gp) ดังนั้นในการใช้ยาทางคลินิกจะพบว่าคน caucacian จะใช้ขนาดยา maintenance เพียง 2 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่คนอัฟริกันใช้ยา 5 มิลลิกรัมต่อวัน

ตารางที่ 2.4 ข เภสัชจลนศาสตร์ของยา sirolimus ในขนาดยาต่าง ๆ กันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต[5]

		plasma		Whole blood						
ผู้ป่วย ID	ขนาดยา (mg/m2)	C_{max} *(ng/mL)*	t_{max} *(hours)*	C_{max} *(ng/mL)*	t_{max} *(hours)*	$t_{1/2}$ *(hours)*	AUC_t *(ng.h/mL)*	*AUC (ng.h/mL)*	*Cl/F (mL/h.kg)*	*B/F*
1	3	2.4	2	129	1.0	54.6	1500	1726	41	56
4	3	1.2	1	49	0.5	57.4	552	647	120	36
5	3	1.2	1	56	1.0	74.8	850	1063	78	56
7	5	0.7	3	14	6.0	54.0	519	645	169	34
9	5	0.7	6	45	1.0	53.6	579	653	339	50
10	5	1.1	2	80	1.0	39.3	863	921	131	70
11	10	2.5	2	96	0.5	49.0	1358	1502	184	32
12	10	2.7	6	80	2.0	56.4	1808	2108	120	26
13	10	3.6	1	183	1.0	62.5	2017	2443	92	48
17	15	2.5	3	185	1.0	43.8	1781	1901	201	68
20	15	3.2	1	210	1.0	50.6	2309	2538	172	70
21	15	4.0	3	177	3.0	86.5	3702	5087	64	43

Cmax peak concentraion;Tmax time to peak concentration ;T1/2 half life ;AUCt Area under concentration time curve by trapezoidal role; AUC Total Area under concentration time curve;CL/F apparent oral dose clearance Vss/f volume of distribution ,MRT mean residual time ;B/F blood/plasma ratio

พบว่าอาหารมีผลต่อการดูดซึมยา จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 22 คน^0 ได้รับยาน้ำขนาด 15 มิลลิกรัม ในขณะที่งดอาหารเทียบกับในขณะที่ได้รับอาหารไขมันสูง (1.88 กิโลแคลอรี ไขมันร้อยละ 54.7) พบว่าค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ลดลงร้อยละ 34 (จาก 64.3 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็น 42.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุดเพิ่มขึ้น 3.5 เท่า (จาก 0.79 เป็น 2.79 ชั่วโมง) และค่า AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 35 (จาก 721 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร เป็น 976 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร) ค่า mean weight-normalized oral-dose clearance (CL/F/WT) ลดลงร้อยละ 27 (จาก 292 มิลลิลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัมเป็น 214 มิลลิลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม) แต่ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของยาไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ไม่พบความแตกต่างในการดูดซึมระหว่างเพศ

ตารางที่ 2.5 ก เภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ระดับยาต่าง ๆ กันได้รับยาหลาย ๆ ครั้งจนได้ระดับสมดุล[6]

Dose *(mg/m^2/12 hr)*	*C_{max}* *(ng/mL)*	*t_{max}* *(hour)*	*$t_{1/2}$* *(hours)*	*$AUC_{0\text{-}12,SS}$* *(ng.h/mL)*	*Cl_{po}* *(mL/h/kg)*	*$Vd_{po,SS}$* *(L/kg)*	*MRT* *(hours)*	*$C_{min,SS}$* *(ng/mL)*	*B/P* *(ratio)*
0.5 (n=3)	10.1±2.0	1.1±0.8	62.5±23.2	70.2±11.2	116±6	11.6±0.8	70.3±7.4	5.1±0.3	-
1.0 (n=2)	20.4±7.5*	0.8±0.2	80.9±2.0	183+85	138+61	10,8+2,6	82,1+17,9	9,4+3,8*	27,6+8,5
1.5 (n=3)	22.0±8.5	0.9±0.2	50.3±13.4	131+41	282+110	13,1+2,5	49,6+12,7	9,5+3,1	27,6+5,6
2.5A (n=3)	40.5±22.2	2.7±2.1	60.1±10.6	310+144	216+64	13,9+8,3	61,6+20.9	20,3+9,8	46,4+12,0
2.5B (n=3)	30.6±7.0	1.3±1.5	61.0±3.4	211+32	304+83	16,7+5,7	54,4+5,6	12,0+1,2	-
3.0 (n=2)	4.9±3.4	0.8±0.2	52.0±16.2	264+1	304+83	10,6+0,6	39,1+8,8	18,7+1,7*	51,9+6,6*
3.5 (n=3)	112±57	1.3±0.6	68.3±19.3	708+266	116+48	7,87+3,78	66,5+4,3	52,1+24,1	35,6+14,7
4.0 (n=3)	93.6±32.7	3.0±1.7	59.6±20.1	503+67	167+10	14,0+2,6	83,6+11,2	37,5+18,9	45,6+4,8
5.0 (n=2)	110±89	1.0±0	83.3±16.2	455+250	310+150	12,9+5,2	42,5+3,7	27,0+12,9*	36,1+20,4
6.5 (n=2)	210±12	0.7±0	50.8±12.3	1428+83	96,7+9,9	5,6+0,6	57,3+0,7	101+30,8*	30,0+4,5
P value	0.26	0.22	0.36	0.027	0.005	0,068	0,006	0,010	0,26
Tukey's	-	-	-	NS	2,5B> 3.5,6.5	NS	1,4>3,5	6.5>2.5B,5	-

*n=3

Values are presented as the mean+standard deviation. $C_{min,SS}$ peak blood concentration at steady state; t_{max} time to reach C_{max}; $t_{1/2}$ elimination half-life; $AUC_{0\text{-}12,SS}$ area under the concentration-time curve from 0-12 hours at steady state; Cl_{po} clearance of oral drug; $Vd_{po,SS}$ volume of distribution of oral drug at steady state; MRT, mean residence time; $C_{min,SS}$ trough blood concentration at steady state; B/P blood plasma ratio

2.5.2 การกระจายตัวของยา

sirolimus มีความสามารถในการแพร่ไปในเนื้อเยื่อได้ดี โดยไม่มีความเกี่ยวข้องกับอุณหภูมิ โดยกระจายเข้าสู่เม็ดเลือดแดงร้อยละ 94.5 เข้าสู่ lymphocyte ร้อยละ 1 granulocyte ร้อยละ 1 เหลืออยู่ในพลาสมาร้อยละ 3.1 อัตราส่วนของยาในเลือดเมื่อเทียบกับพลาสมาในอาสาสมัครสุขภาพดี และในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่อยู่ในภาวะปกติเป็น 79.9±45.8 ต่อ 1 และ 36.5±17.9 ต่อ 1 ตามลำดับ ในส่วนในพลาสมาพบอยู่ในรูปอิสระ (free form) ร้อยละ 2.5 ในความเข้มข้นประมาณ 5-100 fg/L ที่เหลือจะจับกับโปรตีน ดังนั้นจะมียาอยู่ในรูปอิสระเพียงร้อยละ 0.1 ในกระแสเลือดประมาณร้อยละ 40 ของยาจะจับกับ lipoprotein โดยจับกับ HDL ร้อยละ 19.5 LDL ร้อยละ 20.5 และ VLDL ร้อยละ 1.2 การที่ยาจับกับ lipoprotein ได้น้อย เมื่อเทียบกับ cyclosporine อาจเป็นเหตุผลที่ยา sirolimus ไม่ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ [9;10]

ตารางที่ 2.5 ข การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่ ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ได้รับยาทั้งสองในเวลาเดียวกัน (กลุ่ม A) เทียบกับการให้ยา CsA หลังยา sirolimus เป็นเวลา 4 ชั่วโมง (กลุ่ม B)[8]

ผู้ป่วย	AUC0-24(ng/ml)		C0(ng/ml)		Cmax(ng/ml)		Tmax(hr)	
(No.)	A	B	A	B	A	B	A	B
1	566.4	321.6	12.0	8.6	61.8	28.3	2.0	3.0
2	1074.0	691.2	35.3	19.7	71.2	38.4	4.0	3.0
3	543.6	297.6	14.2	15.1	51.0	18.2	2.2	5.0
4	490.8	364.8	15.3	12.5	39.1	21.1	3.0	5.0
5	386.4	349.2	14.7	8.7	45.9	19.9	1.0	3.5
6	348.0	226.8	7.4	6.6	37.9	19.7	1.0	3.0
7	326.4	464.4	9.9	12.4	21.9	38.9	2.0	0.8
8	309.6	210.0	8.1	5.0	25.9	15.4	1.5	2.8
9	453.6	268.8	10.7	7.1	47.8	18.3	1.5	2.0
10	398.4	200.4	10.6	6.4	31.0	14.8	3.0	5.0
11	559.2	267.6	18.7	10.3	60.0	21.6	2.0	1.5
12	667.2	326.4	16.6	5.7	73.4	19.8	1.5	2.0
13	355.2	202.8	10.5	7.4	40.9	22.3	1.0	2.0
14	333.6	204.9	7.8	3.5	38.8	222.5	1.5	2.0
15	148.8	141.6	4.5	4.7	16.3	13.3	3.0	3.6

ตารางที่ 2.5 ข (ต่อ) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่ ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ได้รับยาทั้งสองในเวลาเดียวกัน (กลุ่ม A) เทียบกับการให้ยา CsA หลังยา sirolimus เป็นเวลา 4 ชั่วโมง (กลุ่ม B)[8]

ผู้ป่วย	AUC0-24(ng/ml)		C0(ng/ml)		Cmax(ng/ml)		Tmax(hr)	
(No.)	A	B	A	B	A	B	A	B
16	297.6	146.4	7.6	3.9	42.0	16.9	0.8	0.7
17	489.6	351.6	16.5	9.0	31.0	28.6	2.0	1.5
18	783.6	662.4	25.8	16.7	93.6	76.8	0.8	1.0
19	388.8	252.0	11.4	7.4	33.7	19.9	1.0	1.0
20	264.0	399.6	8.1	8.0	12.9	36.7	1.5	1.3

หลักฐานในการแพร่กระจายตัวของยามีอยู่มากมาย ตั้งแต่การศึกษาในสัตว์ทดลองหลังฉีดยาในกระต่าย พบความเกี่ยวพันระหว่างขนาดของยา และค่าการกระจายตัวของยาที่ภาวะสมดุล (steady-state volume of distribution; Vdss) ไม่เป็นเส้นตรงที่ขนาดยา 0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ค่า Vdss 0.81 L/kg ในขณะที่ค่า 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ค่า Vdss ได้ 2.85 ลิตร/กิโลกรัม ค่า Vdss สูงสุด 122 ลิตร/กิโลกรัม พบในกระต่ายที่ได้รับยาทาง intragastric

การให้ยาในขนาด 0.4-1.6 mg/kg/วัน หลาย ๆครั้งในหนู พบระดับยาในเนื้อเยื่อที่สำคัญต่าง ๆมากกว่าใน whole blood ประมาณ 100 เท่า โดยมีค่า 32-421 ng/dl เมื่อเทียบกับในเลือดเพียง 0.8-7.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ยิ่งไปกว่านั้นถ้าสัตว์ทดลองได้รับ cyclosporine ในขนาด 5 ต่อ 1 เท่าของยา sirolimus เนื่องจาก cyclosporine แย่งจับกับ p-glycoprotein (p-gp; ซึ่งขับออกจาก enterocyte) ทำให้ sirolimus ถูกขับออกน้อยลง

ตารางที่ 2.5 ค แสดงค่าเฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์จากตารางที่ 2.5 ข[8]

	กลุ่ม A	กลุ่ม B	P
AUC0-24(ng/ml/hr)	459$\pm$ 207	317 $\pm$ 149	0.001
C0 (ng/ml)	13.3 $\pm$ 7.1	8.9 $\pm$ 4.4	<0.001
Cmax (ng/ml)	43.8 $\pm$20.6	25.5 $\pm$ 14.2	0.002
Tmax(hr)	1.8 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 1.4	0.028

ตารางที่ 2.6 ระดับยาสูงสุดในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต[7]

ขนาดยา sirolimus (mg/m^2)	*ระดับยาสูงสุดในเลือด (ng/mL)*
3	49-129
5	14-80
10	80-183
15	177-210

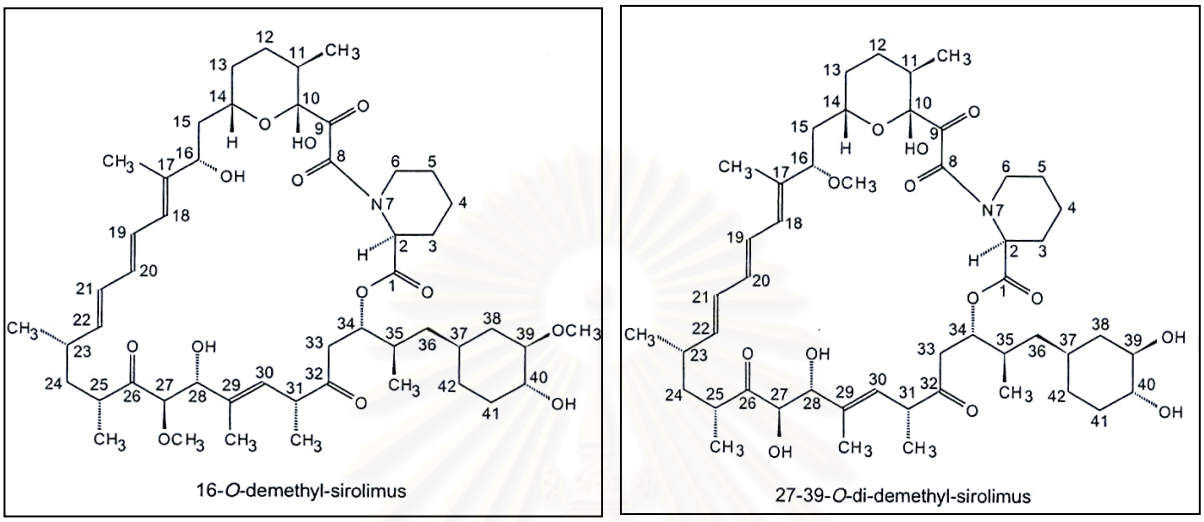
การกระจายตัวจองยาในมนุษย์มีค่าสูงและมีการเปลี่ยนแปลงได้มาก โดยมีค่าอยู่ในช่วง 5.6-16.7 L/kg (เฉลี่ย 12 L/kg) การที่ยาสามารถเข้าเซลล์ได้มากอาจเนื่องมาจากการมี immunophilin binding protein ปริมาณมากในเซลล์ (ในที่นี้คือ FKBP) จากการศึกษาโดยการใช้ FK-506 ที่ติดสลากด้วย [^{3}H] เพื่อหาปริมาณ FKBP ไม่พบความแตกต่างของปริมาณ FKBP ในเซลล์ immune หรือ non immune และใน*เซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและเซลล์ของสัตว์อื่น ๆ (มีค่าประมาณ 11-84* ng/mg *โปรตีน) จากการศึกษาใน* T cell ที่มี FKBP ปริมาณมาก สามารถนำยาเข้าเซลล์ได้ถึง 6500 ng/mL (6-7 Umol/L) และสามารถจับกับ FK-506 ที่ติดสลาก ([^{3}H]-dihydro-FK506) ได้มากกว่านั้นอีก 500-1000 เท่า แสดงถึงปริมาณ FKBP ที่มากมายใน T cell ดังนั้นในเซลล์ที่มีกลไกพิเศษในการนำยาเข้าสู่เซลล์ (เช่น enterocyte ที่มี p-gp) น่าจะสามารถนำยาเข้าเซลล์ได้มากกว่านี้อีกหลายเท่าตัว

2.5.3 การเมตาบอลิสมของยาและการขจัดยา

พบว่ายามีการเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นส่วนใหญ่ โดยกลไก O-demethylation และ hydroxylation โดยมี cytochrome P450 3A4 เป็น isoenzyme ที่สำคัญ metabolite ของยาขับทางอุจจาระร้อยละ 91 และขับทางปัสสาวะร้อยละ 2.2 โดยพบ metabolite ของยา 4 ชนิด ในปัสสาวะ จากการศึกษาในมนุษย์ การขับของยาทางอุจจาระและปัสสาวะจะเกิดขึ้นนานหลายวัน โดยร้อยละ 90 ของยาถูกขับออกภายใน 5 วัน การ metabolite ของยาบางส่วนผ่านทาง cytocrome P450 3A9 ซึ่งพบในเนื้อเยื่อสมองและตับหนู ซึ่งทำให้เกิดสารประกอบมากกว่า 7 ชนิด (และ metabolite ของ cyclosporine อีก 3 ชนิด) ยังไม่ทราบความสำคัญของ CYP 3A9 ในหนูที่มีชีวิต (in vivo) พบ metabolite ของยาอย่างน้อย 6 ชนิด (วัดโดยวิธี HPLC-MS) ชนิดที่พบได้ง่ายที่สุด ได้แก่ demethylated form และ hydrosylated form ความเข้มข้นของสารที่พบในเลือดประมาณ 0.001-100 nmol/L สารทั้งสองมีฤทธิ์ของยาเหลืออยู่ประมาณร้อยละ 10

สามารถพบ metabolite ของยาได้หลายแบบ เช่น 39-0-demethyl, 16-0-demethyl, 12-hydroxy, dihydroxy, trihydroxy และ tetrahydroxy sirolimus ดังแสดงในรูปที่ 2.7 พบ metabolite ของยาในรูป dihydroxy, hydorxy, dimethyl และ didemethyl-sirolimus ในเลือดของผู้ป่วยหลังปลูก

ถ่ายไตที่ได้ยา 3 ชนิด (cyclosporine, prednisolone, sirolimus) ซึ่งความเข้มข้นของ metabolite ของยามากกว่าระดับของตัวยาเริ่มต้น (parent compound) ทำให้การหาระดับยาด้วยวิธี immunoassay มีความผิดพลาด พบว่ายามี first pass metabolism จากการศึกษาในหนู



รูปที่ 2.7 **สูตรโครงสร้าง** metabolite **ของยา** sirolimus

2.5.4 เภสัชจลนศาสตร์และการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ

2.5.1.4. เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต[1]

การศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตโดยใช้ sirolimus ร่วมกับ cyclosporine microemulsion (4 ชั่วโมงก่อนให้ยา sirolimus) และ corticosteroid เป็นเวลานานกว่า 2 ปี การวัดค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เดือนที่ 1, 3 และเดือนที่ 6 หลังจากการปลูกถ่ายไต โดยใช้ขนาดยา sirolimus 2 มิลลิกรัม และ 5 มิลลิกรัม จำนวน 19 คน และ 23 คน ตามลำดับ พบระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด ที่จุดสมดุลเป็น 3.01+2.40 ชั่วโมง สำหรับขนาดยา 2 มิลลิกรัม และ 1.84+1.30 ชั่วโมง สำหรับขนาดยา 5 มิลลิกรัม ดังตารางที่ 2.7

ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม จำนวนเดือนหลังกินยา หรือเชื้อชาติ (ผิวดำและไม่ใช่ผิวดำ) ในเรื่องระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดสำหรับขนาดยา 2 มิลลิกรัม และ 5 มิลลิกรัม เป็น 12.2$\pm$.2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ 37.4$\pm$21 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างในพารามิเตอร์ต่าง ๆ เช่นเดียวกับระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด

ตารางที่ 2.7 พารามิเตอร์ต่าง ๆทางเภสัชจลนศาสตร์ของ sirolimus (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนไต (ให้ยาชนิดเม็ดหลายครั้ง) [1]

จำนวน (คน)	*ขนาดยา (มิลลิกรัม)*	$C_{max,SS}$[c] *(นาโนกรัม/มิลลิลิตร)*	$t_{max.SS}$ *(ชั่วโมง)*	$AUC_{\tau,SS}$[c] *(นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร)*	*CL/F/WT*[d] *(มิลลิลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม)*
19	2	12.2±6.2	3.01 ±2.40	158±70	182±72
23	5	37.4±21	1.84±1.30	396±193	221±143

a: ให้ยา 4 ชั่วโมงหลังจากให้ไซโคลสปอรีนชนิดน้ำสำหรับรับประทาน (modified) (เช่น Neoral® ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน) และ/หรือไซโคลสปอรีนชนิดแคปซูล (modified) (เช่น Neoral® ชนิดแคปซูลนิ่ม)

b: วัดโดย Liquid Chromatographic/Tandem Spectometric Method

c: พารามิเตอร์ต่าง ๆเหล่านี้ เป็นไปตามขนาดยาปกติก่อนการเปรียบเทียบทางสถิติ

d: CL/F/WT = การขจัดยาที่ให้ทางปาก

ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด (C_{min}) ที่ภาวะสมดุลในผู้ป่วย 226 คนและ 219 คน ที่ได้รับยา 2 มิลลิกรัมและ 5 มิลลิกรัม พบว่ามีค่าเฉลี่ย 8.59± 4.01 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ 17.3± 7.35 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ (P=0.05) ไม่พบความแตกต่างระหว่างคนผิวดำและคนผิวอื่น ๆ (P=0.38)[1]

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ครั้งต่อวันและไม่ได้รับยา loading dose ในการศึกษาที่ได้รับยาหลาย ๆ ครั้ง ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดเฉลี่ย ของยาเพิ่มขึ้นประมาณ 2-3 เท่า หลังจากได้รับยาประมาณ 6 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดจะอยู่ในภาวะสมดุล การให้ยา loading dose ในขนาด 3 เท่าของ maintenance dose จะทำให้ได้ระดับยาใกล้เคียงกับภาวะสมดุลภายใน 1 วัน ในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะพบว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด มีความเกี่ยวพันกับค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยา-เวลา ที่ภาวะสมดุล ($AUC_{\tau,SS}$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (r^2=0.95) เป็นที่มาของการใช้ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดที่ 24 ชั่วโมงแทนค่า AUC (การได้รับยา) นอกจากนั้นค่าความเข้มข้นต่ำที่สุดของยาในเลือดที่ 12 ชั่วโมง ($C_{min,12,SS}$) ก็มีความเกี่ยวพันกับค่า $AUC_{0\text{-}12,SS}$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (r^2=0.94) ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต สามารถใช้ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดที่ 12 ชั่วโมงแทนค่า AUC ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 0.5-3.5 mg/m^2/12 hr

เกี่ยวกับการขจัดยา (oral-dose clearance) ดังแสดงในตารางที่ 2.8 ค่า CL/F/WT มีค่า 182±72 มิลลิลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม และ 221±143 มิลลิลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม สำหรับขนาดยา 2 มิลลิกรัมและ 5 มิลลิกรัม ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในกลุ่มคนผิวดำจำนวน 12 ราย พบว่าค่าการขจัดยาลดลงร้อยละ 22 และร้อยละ 37.6 สำหรับขนาดยา 2 มิลลิกรัม และ 5 มิลลิกรัมเมื่อเทียบกับกลุ่มคนที่ไม่ใช่ผิวดำ จำนวน 30 ราย แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.12)

ส่วนค่าครึ่งชีวิตของยาเฉลี่ย ที่ภาวะสมดุลในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับยาหลาย ๆ ครั้ง เป็น 62.3 ชั่วโมง [6] ดังนั้นการบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้งก็เพียงพอ ในด้านความแตกต่างของค่าครึ่งชีวิตในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตและอาสาสมัครสุขภาพปกติ ไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบกันอย่างชัดเจน แต่จากการศึกษาในประชากรแต่ละกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 2.3 และ 2.4 เมื่อนำค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการได้รับยาขนาดเดียวกันสรุปได้ดังตารางที่ 2.8

ตารางที่ 2.8 ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (ได้รับยาหลาย ๆ ครั้ง) และในผู้ป่วย อาสาสมัคร (ได้รับยา 1 ครั้ง) โดยสรุปจากตารางที่ 2.3 และ 2.4

ขนาดยาพารามิเตอร์	*1 mg/m²*	*3 mg/m²*	*5 mg/m²*
C_{max} อาสาสมัคร	11.7±4.7	32.2±8.89	47.6±14.2
หลังปลูกถ่ายไต	20.4±7.5	44.9±3.4	110±89
t_{max} อาสาสมัคร	0.8±0.2	0.7±0.3	0.6±0.3
หลังปลูกถ่ายไต	0.8±0.2	0.8±0.2	1.0±0
$t_{1/2}$ อาสาสมัคร	69.7±9.9	86.2±10.8	80.3±19.5
หลังปลูกถ่ายไต	80.9±2.0	521±6.2	83.3±16.2

จะเห็นได้ว่าระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด และค่าครึ่งชีวิตของยา มีค่าใกล้เคียงกัน ในขณะที่ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดจะสูงขึ้นถ้าได้รับยาหลาย ๆ ขนาด ดังนั้นการดูดซึมยาและการเมตาบอลิสมของยาอาจจะไม่แตกต่างกันนักในอาสาสมัครและผู้ได้รับการปลูกถ่ายไต แต่ไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่นอน

ด้านการกระจายตัวของยา มีการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในภาวะปกติ และในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตใหม่ ๆ[0] ค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดเมื่อเทียบกับในพลาสมาเป็น 36.4 และ 36.8 หลังจากการกินยาเพียง 1 ครั้ง และหลายครั้งตามลำดับ ค่าการกระจายตัวของยา (volume of distribution; Vd) เป็น 11.5 และ 12 ลิตร/กิโลกรัม สรุปได้ว่าการกระจายตัวของยาไม่น่าแตกต่างจากอาสาสมัครปกติ

2.5.4.2. เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคตับ

การศึกษาในผู้ป่วยโรคตับ 18 ราย เทียบกับกลุ่มที่มีสุขภาพปกติ ได้รับยา sirolimus 15 มิลลิกรัม หลายครั้ง พบว่าการดูดซึมยามีค่าไม่แตกต่างกัน โดยดูจากค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด และระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด แต่ค่า CL/F/WT (แทนการกำจัดยา) ลดลงประมาณร้อยละ 33 ในกลุ่มที่มีโรคตับ ส่วนค่า AUC และค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มีโรคตับ ดังตารางที่ 2.9

ตารางที่ 2.9 พารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ sirolimus (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ในผู้ที่มีสุขภาพดีจำนวน 18 คน และผู้ป่วยที่มีตับทำงานผิดปกติจำนวน 18 คน (ให้ยาขนาด 15 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว-ยาน้ำสำหรับรับประทาน[1]

ประชากร	$C_{max,SS}$[c] *(นาโนกรัม/มิลลิลิตร)*	$t_{max.SS}$ *(ชั่วโมง)*	$AUC_{\tau,SS}$[c] *(นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร)*	*CL/F/WT*[d] *(มิลลิลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม)*
สุขภาพดี	78.2±18.3	0.82±0.17	970±272	215±76
ตับทำงานผิดปกติ	77.9±23.1	0.84±0.17	1567±616	144±62

a: ใช้การวัดโดย LC/MS/MS

ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องการกระจายของยา ควรมีการลดยาลงประมาณร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับเรื้อรังที่ได้รับการปลูกถ่ายไต และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติฉับพลันหลังทำการปลูกถ่ายไต

2.5.4.3. เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไต

ยังไม่มีการศึกษาชัดเจนในผู้ป่วยโรคไต แต่เนื่องจากการเมตาบอลิสมของยาถูกขับทางไตเพียงร้อยละ 2.2 ดังนั้น การเมตาบอลิสมของยาไม่น่าจะเปลี่ยนแปลงมาก ยังไม่มีการแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตผิดปกติจาก chronic rejection และ acute rejection อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าการลดลงของการทำงานของไต ทำให้การเมตาบอลิสมของยาที่ผ่านทางตับมีความผิดปกติขึ้นได้[11]

2.5.4.4. การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

Sirolimus มีพิษต่อตัวอ่อนของหนู rat ในขนาด 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และมากกว่า (ประมาณ 0.2 ถึง 0.5 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย) ความเป็นพิษต่อตัวอ่อนเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต และน้ำหนักของตัวอ่อนที่ลดลง (ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับความล่าช้าของการสร้างกระดูก) อย่างไรก็ตามไม่พบการทำให้ทารกมีรูปร่างผิดปกติ ในการใช้ยาร่วม

กับ cyclosporine พบว่าอัตราการตายของหนู rat เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ sirolimus เพียงอย่างเดียว

ไม่พบว่าเกิดความผิดปกติในการพัฒนาตัวอ่อนของกระต่าย เมื่อให้ยาในขนาดที่เป็นพิษต่อตัวแม่ คือ 0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ประมาณ 0.3 ถึง 0.8 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย) การศึกษาในสตรีมีครรภ์ที่ควบคุมอย่างเหมาะสมยังมีไม่เพียงพอ ต้องเริ่มใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพก่อนที่จะทำการรักษาด้วย sirolimus ระหว่าการรักษาด้วย sirolimus และตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังจากที่หยุดการรักษาด้วย sirolimus ควรใช้ sirolimus ในระหว่างตั้งครรภ์ในกรณีที่ประโยชน์ที่จะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่มีต่อตัวอ่อนเท่านั้น

2.5.4.5. การใช้ยาระหว่างการให้นมบุตร

Sirolimus ถูกขับออกมากับน้ำนมของหนู rat ที่อยู่ในระยะให้นมลูกในปริมาณเล็กน้อย ยังไม่เป็นที่ทราบว่า sirolimus ถูกขับออกมาในน้ำนมของคนหรือไม่ เภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของ sirolimus ในทารกยังไม่เป็นที่ทราบ เนื่องจากยาหลายชนิดถูกขับออกมาในน้ำนมของคน และความเป็นไปได้ที่จะเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จาก sirolimus ในทารกที่ได้รับน้ำนมมารดา จึงควรพิจารณาว่าจะหยุดให้นมทารกหรือหยุดยา โดยพิจารณาจากความสำคัญของยาที่มีต่อมารดา

2.5.4.6. การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของ sirolimus ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 13 ปี

2.5.4.7. การใช้ยาในผู้สูงอายุ

การศึกษาทางคลินิกของ sirolimus ชนิดน้ำสำหรับรับประทานหรือชนิดเม็ด ยังรวมผู้ป่วยที่อายุ 65 ปีหรือสูงกว่าไม่เพียงพอที่จะประเมินได้ว่ามีความปลอดภัยและประสิทธิผลแตกต่างไปจากในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือไม่ จากข้อมูลระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ sirolimus ชี้ว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคไต

2.5.5 ความเป็นพิษของยา

ในการศึกษาใหญ่ 2 การศึกษา ได้แก่ US trial และ global trial โดยการใช้ sirolimus 2 มิลลิกรัม 5 มิลลิกรัม และ azathioprine (AZA) หรือ placebo ติดตามผลที่ 24 เดือน พบว่ามีความเป็นพิษของยาสรุปได้ดังตารางที่ 2.10[12]

จะเห็นว่าความเป็นพิษของยาที่สำคัญได้แก่ ภาวะซีด เกร็ดเลือดต่ำ ไขมันสูง ความเป็นพิษที่เกิดขึ้นมากกว่า AZA หรือ placebo แต่ในปริมาณไม่มากได้แก่ epitaxis และผื่น

การศึกษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1994-1999 [13] ผู้ป่วยมากกว่า 2500 คน ได้รับยา sirolimus การศึกษาในระยะที่ 3 พบว่า การหยุดยาเกิดขึ้นใกล้เคียงกับ placebo และกลุ่ม azathioprine โดยกลุ่มที่ใช้

sirolimus 2 มิลลิกรัมพบร้อยละ 44 กลุ่ม 5 มิลลิกรัมพบร้อยละ 51 กลุ่ม placebo พบร้อยละ 44 และกลุ่ม azathioprine พบร้อยละ 53 โดยกลุ่มที่ใช้ยาขนาดสูงกว่าจะมี efficacy ของยามากกว่า แต่มีความเป็นพิษสูงกว่า

ตารางที่ 2.10 อัตราการเกิดความเป็นพิษของยาระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา sirolimus 2 มิลลิกรัม 5 มิลลิกรัม และ AZA หรือ placebo ที่ 24 เดือน

	Incidence-Number of Patients (%)							
	U.S.				Global			
	Aza	RAPA 2 mg	RAPA 5 mg	*P*[a]	Placebo	RAPA 2 mg	RAPA 5 mg	*P*
Hypertension	44 (28)	124 (44)	99 (37)	0.002	54 (44)	91 (42)	97 (47)	NS
Diarrhea	29 (18)	73 (26)	103 (38)	<0.001	26 (12)	50 (23)	68 (33)	0.027
Anemia	40 (25)	67 (24)	95 (35)	0.007	20 (16)	51 (23)	76 (37)	<0.001
Leukopenia	25 (16)	17 (6)	34 (13)	0.002	4 (3)	17 (8)	19 (9)	NS
Thrombocytopenia	12 (8)	28 (10)	53 (20)	<0.001	7 (6)	28 (13)	59 (28)	<0.001
Hypercholesterolemia	44 (28)	99 (35)	106 (39)	0.044	31 (25)	101 (46)	100 (48)	<0.001
Hyperlipidemia	41 (26)	98 (35)	115 (43)	0.001	31 (25)	104 (48)	121 (58)	<0.001
Arthralgia	29 (18)	59 (21)	76 (28)	0.033	25 (20)	58 (27)	56 (27)	NS
Insomnia	23 (14)	30 (11)	56 (21)	0.004	10 (8)	25 (11)	26 (13)	NS
Epistaxis	1 (<1)	10 (4)	21 (8)	0.001	0	13 (6)	27 (13)	<0.001
Lymphocele	4 (3)	34 (12)	40 (15)	<0.001	7 (6)	25 (11)	32 (15)	0.023
Acne	20 (13)	74 (26)	53 (20)	0.002	21 (17)	45 (21)	42 (20)	NS
Hirsutism	5 (3)	16 (6)	33 (12)	0.001	11 (9)	19 (9)	19 (9)	NS
Rash	6 (4)	31 (11)	35 (13)	0.004	8 (6)	16 (7)	40 (19)	<0.001

[A] Fisher's exact test.

2.5.5.1 การติดเชื้อและการเกิดมะเร็ง

พบการติดเชื้อ herpes ในช่องปากมากกว่ากลุ่มอื่น ๆ[14] ในการใช้ยาขนาด 5 มิลลิกรัม ดังตารางที่ 2.11 การศึกษาในหนู mice เพศเมียเป็นเวลา 86 สัปดาห์ โดยให้ยาในขนาด 0, 12.5, 25 และ 50/6 (ขนาดยาลดลงจาก 50 เป็น 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในสัปดาห์ที่ 31 เนื่องจากการติดเชื้อที่มีสาเหตุจากการกดภูมิคุ้มกัน) มีการเพิ่มขึ้นของมะเร็งของเนื้อเยื่อน้ำเหลืองอย่างมีนัยสำคัญในทุกขนาดยาที่ให้ (ประมาณ 6 ถึง 135 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในการศึกษาที่สองในหนู mice โดยให้ยาในขนาด 0, 1, 3 และ 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ประมาณ 3 ถึง 16 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก ซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของ

ร่างกาย) มี hepatocellular adenoma และมะเร็ง (ในเพศผู้) เกิดขึ้นที่พิจารณาว่าสัมพันธ์กับ sirolimus ในการศึกษาในหนู rat เป็นเวลา 104 สัปดาห์ โดยให้ยาในขนาด 0, 0.05, 0.1 และ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกที่อัณฑะในกลุ่มหนูที่ได้รับยาขนาด 0.02 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ประมาณ 0.4 ถึง 1 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย)

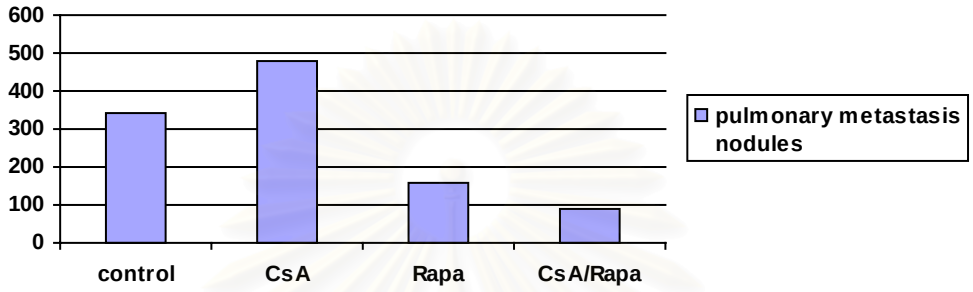
ตารางที่ 2.11 การติดเชื้อและการเกิดมะเร็งในการศึกษา 12 เดือน[14]

Etiology	Percent of patients affected			
	Placebo	Aza	RAPA	
	(n=130)	(n=161)	2 mg (n=511)	5 mg (n=493)
Infectious				
CMV				
Generalized	5.4	5.6	3.9	5.1
Tissue-invasive	0.8	1.2	0.8	1.0
Herpes zoster	3.8	5.0	3.3	4.5
Epstein-Barr virus	0.8	0	0.6	0.6
Pneumocystis carinii pneumonia	0	0	0.4	0.2
Herpes simplex	6.9	4.4	6.5	14.2
Sepsis	6.9	3.7	7.1	8.1
Death from sepsis	0.8	0.6	1.0	0.8
Pyelonephritis/UTI	23.8	28.5	22.3	26.5
Wound infections	8.5	5.0	7.2	9.8
Pneumonia	4.6	1.9	3.0	6.3
Malignancies				
PTLD	0	0.6	0.4	1.4
Other malignancies	2.3	2.4	1.0	1.0
Skin cancers	2.3[a]	3.0	1.4	2.4

[a] P<0.05 placebo versus RAPA 2 mg by Fisher's exact test.

จากข้อมูลใน global study [13] พบการเกิด post transplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) ในกลุ่มที่ได้รับยา 5 มิลลิกรัม ร้อยละ 1.4 มากกว่ากลุ่มอื่น ๆ แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ การเกิดมะเร็งผิวหนังไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ยามีฤทธิ์ต่อต้านการแบ่งตัวของ

เซลล์ (antiproliferative effect) จากการศึกษาในห้องทดลองกับเซลล์มะเร็งหลายชนิด การศึกษา human renal cell cancer (เซลล์มะเร็งไตของมนุษย์: RCC) โดยการปลูกเซลล์[15] ลงในหนู mice ที่ไม่มีภูมิคุ้มกัน (severe combine immunodeficiency; SCID mice) แล้วใช้ยา sirolimus, cyclosporine (CsA) และ sirolimus ร่วมกับยา CsA ผลการทดลองดังรูปที่ 2.8

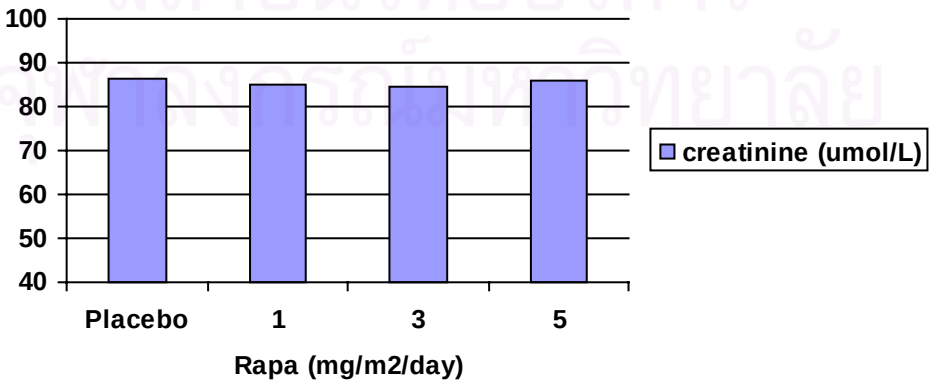


รูปที่ 2.8 จำนวนก้อนมะเร็งที่เกิดในปอดของหนูที่ได้รับยาต่าง ๆ กัน

พบว่าการใช้ยา sirolimus มีการเกิดจำนวนก้อนมะเร็งน้อยกว่าการใช้ยา CsA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นการใช้ sirolimus ร่วมกับ CsA สามารถลบล้างฤทธิ์การกระตุ้นเซลล์มะเร็งของ CsA ได้ โดยจำนวนก้อนมะเร็งในปอดหนูที่ใช้ CsA ร่วมกับ sirolimus มีค่าน้อยกว่าก้อนมะเร็งที่เกิดจาก CsA นอกจากนั้นมีรายงานการพบผลดีในการใช้ sirolimus ในผู้ป่วยมะเร็งตับ [16] และยาอาจมีผลดีกับมะเร็งเต้านม

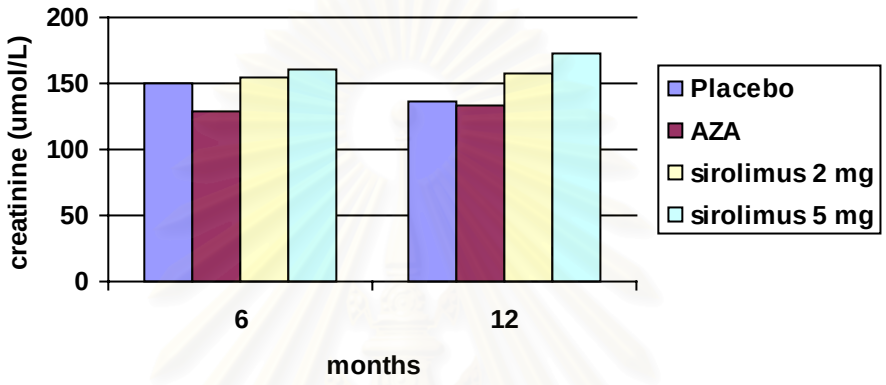
2.5.5.2 การทำงานของไต

ยาไม่มีผลต่อการทำงานของไต การศึกษาในระยะที่ 1 ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน 117 ราย โดยใช้ยาขนาด 0, 1, 3 และ 5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน นาน 12 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างของการทำงานของไต ดังรูปที่ 2.9[1]



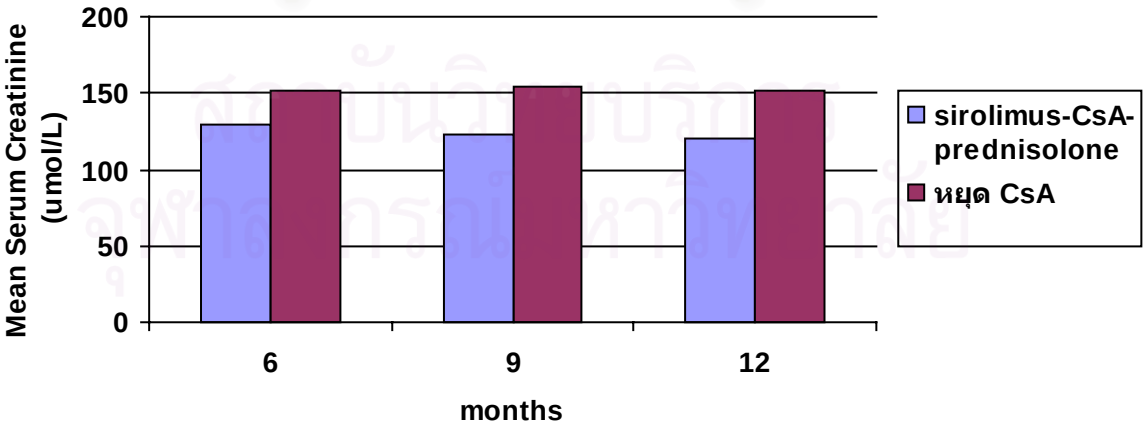
รูปที่ 2.9 การทำงานของไตหลังจากได้ยาขนาดต่าง ๆ กันนาน 12 สัปดาห์

มีรายงานการเกิดโปตัสเซียมต่ำและฟอสเฟตต่ำในผู้ที่ใช้ sirolimus base regimen โดยพบภาวะโปตัสเซียมต่ำร้อยละ 27 ในกลุ่ม sirolimus และ ร้อยละ 5 ในกลุ่ม CsA[17] รายงานการใช้ยา CsA และ prednisolone ร่วมกับ placebo, AZA, sirolimus 2 มิลลิกรัม และ 5 มิลลิกรัม พบว่าการใช้ยาร่วมกับ sirolimus จะพบค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นมากที่สุด[14] ดังรูปที่ 2.10 เป็นผลเนื่องจากความเป็นพิษของ CsA ซึ่งมีค่าความเข้มข้นในซีรัมสูงขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ sirolimus ไม่ใช่ผลของ sirolimus เอง



รูปที่ 2.10 **ค่า** serum creatinine **เมื่อใช้ยา** CsA **และ** Prednisolone **ร่วมกับยาอื่น ๆ**

การศึกษาในระยะที่ 3 ทำในผู้ป่วย 525 ราย randomized ที่ 3 เดือน แบ่งเป็นกลุ่มที่ยังคงใช้ CsA, sirolimus และ prednisolone เทียบกับกลุ่มที่หยุดยา CsA ที่เวลา 6, 9 และ 12 เดือน ดังรูปที่ 2.11 กลุ่มที่หยุดยา CsA พบว่ามี serum creatinine ต่ำกว่าในทุกช่วงเวลา



รูปที่ 2.11 **ค่า** serum creatinine **ระหว่างกลุ่มที่ใช้** sirolimus-CsA-prednisolone **และกลุ่มที่หยุด** CsA (*P*=0.014, 0.01, 0.003)

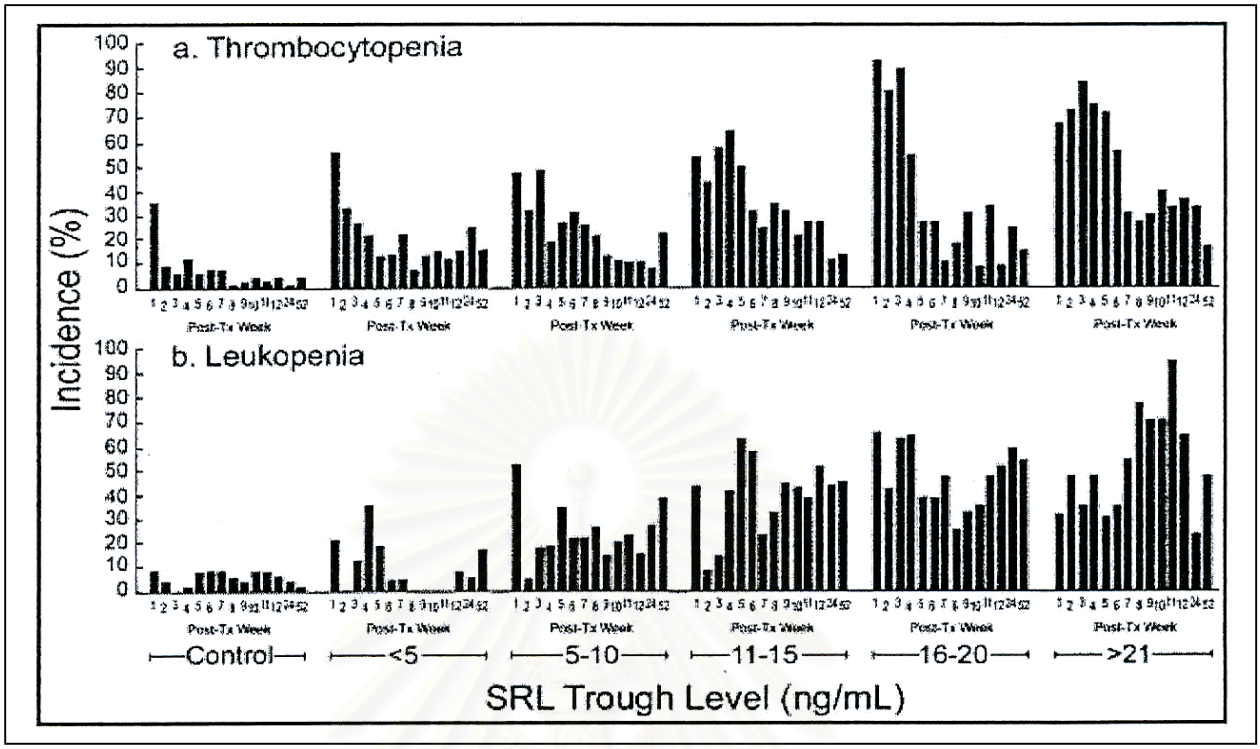
2.5.5.3 ไขมันในเลือด

พบไขมันสูงทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยา CsA ใน cell culture พบว่ายาทำให้การทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase มากขึ้น แต่ไม่พบผลดังกล่าวในคน ซึ่งยาทำให้ค่า HDL, LDL, total cholesterol สูงขึ้น บางส่วนพบ triglyceride (TG) สูงขึ้นด้วย การศึกษาในด้านเมตาบอลิสม พบว่ายาลดการกำจัดของ lipoprotein remnants ทำให้ค่าไขมันต่าง ๆ สูงขึ้น ในช่วง 2 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต จะพบว่าผู้ป่วยมีไขมันในเลือดสูง ซึ่งอาจเนื่องจากได้รับ CsA และ prednisolone ขนาดสูงด้วย หลังจากนั้นระดับของไขมันจะลดลง เมื่อมีการลดปริมาณยาดังกล่าวลง แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sirolimus ขนาดสูงจะมีการลดลงของระดับไขมันลงสู่ระดับปกติช้ากว่าผู้ที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่า ในช่วง 1 ปีแรกของการรักษา มีแนวโน้มที่จะต้องให้ยาลดไขมันมากกว่า ในการศึกษา US study[12] เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ใช้ยา 2 มิลลิกรัม 5 มิลลิกรัม และกลุ่ม ที่ใช้ยา AZA/placebo พบว่าต้องให้ยาลดไขมันกลุ่ม statin ร้อยละ 57.9, 51.3, 36.5 และใน global trial ต้องใช้ยาร้อยละ 55.7, 49.7 และ 29.9 ตามลำดับ เมื่อติดตามผลในระยะเวลา 24 เดือน ใน US study ไม่พบว่ามีความแตกต่างของระดับไขมันในเลือดของทั้ง 3 กลุ่ม แต่ใน global trial ยังคงพบว่ากลุ่ม sirolimus มีระดับไขมันสูงกว่า อย่างไรก็ตามระดับไขมันในเลือดสามารถควบคุมได้ดีด้วยการให้ยาในกลุ่ม statin หรือ fibrate และไม่มีผู้ที่ต้องหยุดยาเนื่องมาจากไขมันในเลือดสูง หรือผลแทรกซ้อนจากไขมันในเลือดสูง เช่น หลอดเลือดตีบในหัวใจ สมอง หรือตับอ่อนอักเสบ

2.5.5.4 ระบบเม็ดเลือด

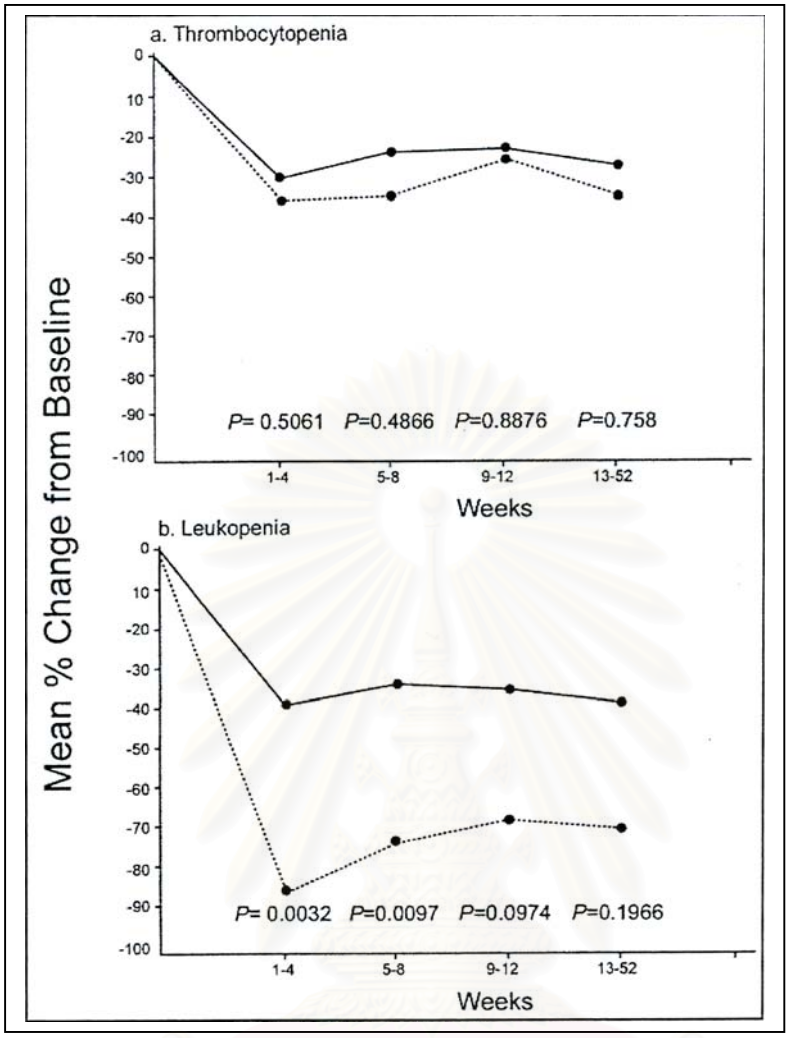
มีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ แสดงให้เห็นว่ายาทำให้เกล็ดเลือดต่ำลง และเม็ดเลือดขาวต่ำลง การศึกษาโดยการใช้สูตรยา sirolimus-CsA-prednisolone ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 119 ราย เปรียบเทียบกับการใช้ CsA-prednisolone ในผู้ป่วย 65 ราย[18] ทั้ง 2 กลุ่มได้ระดับยา CsA ไม่แตกต่างกัน พบว่าในกลุ่มที่ใช้ยา sirolimus มีเกล็ดเลือดต่ำได้บ่อยกว่าคือร้อยละ 42 เปรียบเทียบกับร้อยละ 24 ในกลุ่ม CsA โดยร้อยละ 88 เกิดขึ้นใน 4 สัปดาห์แรก (ร้อยละ 4 เกิดขึ้นใน 5-8 สัปดาห์) และมีเม็ดเลือดขาวต่ำได้ร้อยละ 61 ใน 4 สัปดาห์แรก ร้อยละ 12 ใน 5-8 สัปดาห์ และร้อยละ 4 ใน 9-12 สัปดาห์ โดยอัตราการเกิดเกล็ดเลือดต่ำและเม็ดเลือดขาวต่ำมากขึ้นตามระดับของยาในเลือด ส่วนใหญ่เกิดเมื่อระดับยามากกว่า 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ดังรูปที่ 2.12 พบว่าระดับเกล็ดเลือดที่ต่ำลงไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ใช้ CsA มากนัก โดยลดลงประมาณร้อยละ 30 จากระดับปกติ ในขณะที่การเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ มีความแตกต่างกันมากกว่า ดังแสดงในรูปที่ 2.13

นอกจากนั้น โดยส่วนใหญ่แล้วจะหายเองโดยไม่ต้องทำอะไร โดยอัตราการพบเกล็ดเลือดต่ำลดลงจากร้อยละ 63 ในสัปดาห์แรกเป็นร้อยละ 23 ในสัปดาห์ที่ 5 และมีผู้ป่วยที่ต้องลดยาเพียงร้อยละ 8 มีผู้ป่วยที่หยุดยาชั่วคราวร้อยละ 5 และไม่มีผู้ป่วยที่จะต้องหยุดยาอย่างถาวรดังตารางที่ 2.12



รูปที่ 2.12 ความเกี่ยวข้องระหว่างระดับยา ช่วงเวลาและอัตราการเกิดเกร็ดเลือดต่ำและเม็ดเลือดขาวต่ำ

สำหรับรายงานการเกิด thrombotic microangiopathy (TMA) ยังเป็นเพียงรายงานผู้ป่วย บางส่วนใช้ยา tacrolimus ร่วมด้วย [19] แต่ก็มีรายงานผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา caucineurin inhibitor (CI) ตั้งแต่เริ่มแรก [20] กลไกการเกิดต่างจากยากลุ่ม CI (ที่เชื่อว่าเกิดจากการลดปริมาณของ PGI_2 จึงเกิดการเกาะตัวของเกร็ดเลือดและมีการทำลาย endothelial cell) เนื่องจากพบว่าเซลล์ที่ได้รับ sirolimus หลั่ง PGI2 เพิ่มขึ้น และกลไกการเกิดโรคไม่เหมือนกับยากลุ่ม OKT3 (ที่เชื่อว่าเกิด TMA จากการกระตุ้นการหลั่ง tumor necrosin factor ∝) คาดว่าเกิดจากมีการทำลายของ endothelial cell จากสาเหตุอื่น (จากรายงานผู้ป่วยเป็นหญิงผิวดำและมี delayed graft function หลังการปลูกถ่ายไต) ประกอบกับการได้รับ sirolimus ทำให้การหายของแผลช้าลง และมีการหลั่ง mediator
ต่าง ๆ มากขึ้น



รูปที่ 2.13 ความเปลี่ยนแปลงของจำนวนเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวเมื่อเทียบกับระดับก่อนการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 2.12 ปริมาณผู้ป่วยที่เกิดพิษในระบบเลือดจากยา ปริมาณเม็ดเลือดและการตอบสนองต่อการรักษา

ประเภทผู้ป่วย	*ผู้ป่วยเกร็ดเลือดต่ำ (n=93)*	*ค่าเฉลี่ยจำนวนเกร็ดเลือด $x10^3$ (±SD)*	*ผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำ (n=75)*	*ค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดขาว $x10^3$ (±SD)*
หายเอง	81 (87%)	123 (25)	68 (91%)	4.4 (0.8)
ลดขนาดยา	7 (8%)	94 (26)	4 (5%)	3.6 (0.7)
หยุดยาชั่วคราว	5 (5%)	74 (25)	3 (4%)	3.2 (0.8)
หยุดยาถาวร	0		0	

2.5.6 ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบน้อย

2.5.6.1 การเกิด lymphocele[22]

การศึกษาแบบ retrospective พบผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 8 คน จาก 13 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 61 เกิด lymphocele ขนาดตั้งแต่ 70 ลูกบาศก์เซ็นติเมตร ถึง 800 ลูกบาศก์เซ็นติเมตร โดยผู้ป่วยทั้ง 13 คน ได้รับยา sirolimus ร่วมกับ CsA, methylprednisolone ในขณะที่กลุ่มควบคุม 72 ราย ได้รับ methylprednisolone, MMF, CsA หรือ tacrolimus และได้รับ interleukin 2 receptor antibodies ในบางราย โดยกลุ่มที่ได้รับยา sirolimus มีอายุสูงกว่า (43.2$\pm$18.9 เทียบกับ 54.0$\pm$11.9; P <0.05) และ HLA mismatches มากกว่า (2.96$\pm$1.67 เทียบกับ 3.92$\pm$1.0; P<0.05) ในกลุ่มควบคุมพบ lymphocele ขนาดเล็กและไม่มีอาการเพียง 1 คน ผู้ป่วย 7 คน ใน 8 คน ต้องเข้ารับการรักษาเฉพาะสำหรับ lymphocele เนื่องจากถุงน้ำมีขนาดใหญ่ โดยอาการที่พบส่วนใหญ่ (6 คน) มี serum creatinine สูงขึ้น และ 2 คน มีอาการบวมที่ขาและไม่สบายท้อง ผู้ป่วยทั้งหมดมีค่า PT, PTT, antithrombin III ปกติ และ 5 คน ใน 7 คน ที่มีตับอักเสบชนิดซีหรือชนิดบี เกิด lymphocele ซึ่งอาจเนื่องมาจากยาทำให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ท่อน้ำเหลืองลดลง จึงเกิดการรั่วของท่อน้ำเหลืองได้มากขึ้น) ผู้ศึกษาสรุปว่า sirolimus ทำให้เกิด lymphocele สูงขึ้น และในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง มีโอกาสเกิด lymphocele มากขึ้น โดยยังไม่มีคำอธิบายชัดเจน นอกจากนี้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา sirolimus ควรมีการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อค้นหา lymphocele และติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

2.5.6.2 ภาวะแผลหายช้า[23;24]

มีรายงานในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 3 คน เนื่องจากยามีฤทธิ์ลดการแบ่งตัวของเซลล์ โดยยับยั้ง pletlet-derived growth factor (PDGF) และ basic fibroblast growth factor (bFGF) โดย PDGF จะถูกหลั่งออกจาก ∝ granule ในเกร็ดเลือดทันที หลังจากมีการบาดเจ็บ และมีนิวโทรฟิลล์ แม็คโครฟลาจและไฟโปรบลาสท์เข้าไปบริเวณแผล มีหน้าที่กระตุ้นไฟโบรบาสลท์ให้สร้าง matrix ใหม่ และทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของเส้นเลือดมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น ในขณะที่ endothelium และแม็คโครฟลาจ สร้าง bFGF เก็บไว้ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและไฟโบรบลาสท์ bFGF หลั่งออกมาเมื่อเกิดการบาดเจ็บหรือการขาดเลือด มีหน้าที่ในการทำให้เกิดเส้นเลือดใหม่ ทำให้ endothelium เคลื่อนตัว และกระตุ้นการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อที่ถูกทำลาย การยับยั้งการหลั่ง bFGF ทำให้ sirolimus สามารถป้องกันการตีบของหลอดเลือดหัวใจและ femoral artery นำไปสู่การนำไปใช้ในการรักษาหลอดเลือดหัวใจโดยการใส่ stent ในเวลาต่อมา

2.5.6.3 ความผิดปกติของการสืบพันธุ์[23]

ไม่พบว่ามีความผิดปกติของการสืบพันธุ์ในหนู rat เพศเมียที่ได้รับยา sirolimus ขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ประมาณ 1 ถึง 3 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก ซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอัตราการสืบพันธุ์ในหนู rat เพศผู้ เมื่อเทียบกับ

กลุ่มควบคุมที่ขนาดยา 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ประมาณ 4 ถึง 11 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย) พบว่ามีการลดลงของน้ำหนักของอัณฑะและ/หรือการเกิดรอยโรคของเนื้อเยื่อ (เช่น เซลล์ท่อฝ่อและเซลล์ท่อขยายใหญ่) ในหนู rat เมื่อให้ยาขนาด 0.55 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และมากกว่า (ประมาณ 1 ถึง 3 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย) การศึกษาในลิงเมื่อให้ยาขนาด 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และมากกว่า (ประมาณ 0.4 ถึง 1 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย) พบว่าจำนวนสเปิร์มลดลงในหนู rat เพศผู้ที่ได้รับยา sirolimus ในขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ประมาณ 12 ถึง 32 เท่าของขนาดยาที่ใช้ทางคลินิกซึ่งปรับขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย) เป็นเวลา 13 สัปดาห์ แต่สามารถดีขึ้นได้ใน 3 เดือนหลังหยุดยา

มีรายงานการเกิด oligospermia ในคน [23] ในผู้ป่วยชายอายุ 36 ปี หลังทำการล้างไต 1 ปี ได้รับไต หลังจากนั้นได้รับยา prednisolone 10 มิลลิกรัม CsA 200 มิลลิกรัม และ sirolimus 2 มิลลิกรัม/วัน ใน 3 เดือนแรก และต่อมาได้รับ prednisolone 10 มิลลิกรัม และ sirolimus 7 มิลลิกรัม ต่อมาอีก 33 เดือน มีระดับยา sirolimus ในเลือดอยู่ในช่วง 10-15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ได้เข้ารับคำปรึกษาเกี่ยวกับการมีบุตรยาก จึงได้รับการตรวจการทำงานของอสุจิ ได้ผลดังตารางที่ 2.13 พบว่าผู้ป่วยหยุดยา sirolimus และใช้ tacrolimus 5 มิลลิกรัมแทน การตรวจอสุจิ 2 เดือนหลังหยุดยายังคงพบความผิดปกติ และการทำงานของอสุจิกลับมาเป็นปกติหลังหยุดยา 6 เดือน

ตารางที่ 2.13 ผลการตรวจการทำงานของอสุจิตามระยะเวลา

	ก่อนหยุดยา	หลังหยุดยา 2 เดือน	หลังหยุดยา 6 เดือน
ปริมาณอสุจิ (106/มิลลิลิตร)	0.35	2.3	52
การเคลื่อนที่ของอสุจิ (ร้อยละ)	40	32	72
ลักษณะของอสุจิ (ร้อยละที่มีลักษณะปกติ)	6	6	40
อสุจิที่มีชีวิต (ร้อยละ)	40	32	73

2.5.6.4 ภาวะ osteonecrosis

มีรายงานผู้ป่วย 2 ราย [25] เกิด avascular necrosis ภายในเวลา 7 เดือน และ 6 เดือน โดยมีระดับยา sirolimus 20.7 และ 5.8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทั้ง 2 รายได้รับยา prednisolone 10 มิลลิกรัม CsA 200-300 มิลลิกรัม และ sirolimus 5 มิลลิกรัม/วัน โดยปกติภาวะ osteonecrosis จะเกิดขึ้นในช่วงหลัง 6-12 เดือนไปแล้ว โดยมีอัตราการเกิดประมาณร้อยละ 2 ในผู้ป่วยที่ได้สูตรยาปกติ และ

น้อยกว่าร้อยละ 0.5 ที่จะเกิดขึ้นภายในปีแรก อย่างไรก็ตามปริมาณผู้ป่วยน้อยเกินไปที่จะสรุปว่าเป็นผลของยาอย่างแท้จริง

2.5.6.5 การเพิ่มความเป็นพิษของ CsA

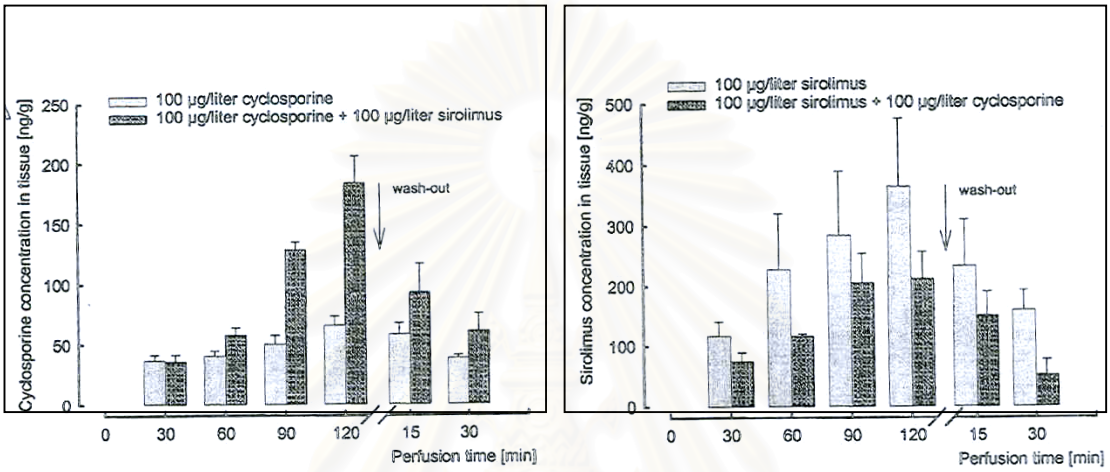
การเพิ่มความเป็นพิษของ CsA ได้กล่าวถึงในเรื่องของการทำงานของไต ซึ่งพบว่าความเข้มข้นของยา CsA ในไตหนูเพิ่มขึ้นหลายสิบเท่า เมื่อเทียบกับปริมาณยาในเลือด ดังนั้นจึงอาจเกิดพิษของยา CsA ต่อไตได้ทั้ง ๆ ที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดไม่สูงกว่าปกติ นอกจากนั้นมีการศึกษาในเซลล์สมองของหนูพบว่า sirolimus อาจเพิ่มภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่เกิดจาก CsA โดยปกติภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทของ CsA เกิดจากยาทำให้มีการลดลงของกรดอะมิโนต่าง ๆ และ high-energy phosphate เกิดจากความผิดปกติของ volume regulation, osmoregulation และการเปลี่ยนแปลงของการเมตาบอลิสมของกลูโคสในเซลล์สมอง โดยพบว่าที่ระดับความเข้มข้นของ CsA 100 ไมโครกรัม/ลิตร (น้อยกว่าระดับที่ใช้รักษา) จะมีการลดลงของ aspatate, taurine, hypotaurine และ high energy phosphate ส่งผลให้ volume regulation และ osmoregulation ผิดปกติ ถ้าระดับมากกว่าเดิม 2 เท่า จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของการเมตาบอลิสมกลูโคส และถ้ามากกว่าเดิม 20 เท่า จะมีความผิดปกติของ osmoregulation และ high energy phosphate อย่างมาก ความเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีผลทำให้เกิดเซลล์บวม metabolic encephalopathy และ hypoxic neuropathy พบว่ายา sirolimus สามารถทำให้เกิดเหตุการณ์ต่าง ๆ ได้เช่นเดียวกัน เนื่องจากยาทำให้มีกรดอะมิโนและ high energy phohphate ลดลงในเซลล์ได้เช่นเดียวกัน แต่เกิดขึ้นในความเข้มข้นที่สูงถึง 5 มิลลิกรัม/ลิตร

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในเซลล์สมองของหนูโดยการให้ยา sirolimus ขนาด 100 ไมโครกรัม/ลิตร หรือ CsA 100 ไมโครกรัม/ลิตร เพียงอย่างเดียว และร่วมกับ CsA 100 ไมโครกรัม/ลิตร (ซึ่งน้อยกว่าระดับที่ใช้ในการรักษามาก) หลังจากนั้นนำเซลล์สมองของหนูมา slice หาปริมาณยา CsA และ sirolimus ทั้งในช่วงที่ให้ยา (continue drip) และช่วงหยุดยา (wash out) ในเวลาต่าง ๆ ได้ผลดังรูปที่ 2.14

2.5.6.6 การเพิ่มความเป็นพิษของ tacrolimus (Fk)

จากการศึกษา retrospective study [26] ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา Fk ร่วมกับ sirolimus จำนวน 62 คน ได้รับยา Fk ร่วมกับ sirolimus และ MMF จำนวน 26 คน ได้รับยา CsA ร่วมกับ MMF จำนวน 12 คน และได้รับยา CsA ร่วมกับ MMF และ prednisolone จำนวน 44 คน พบว่าอัตราการเกิด delayed graft function (DGF) เกิดขึ้นในผู้ป่วยจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 21), 9 ราย (ร้อยละ 34.6), 1 ราย (ร้อยละ 8.3) และ 4 ราย (ร้อยละ 9.1) ตามลำดับ ในการตรวจทางพยาธิวิทยา นอกจากจะพบการขยายตัวของ tubules การหายไปของ proximal brush border มี epithelial cell necrosis/apotosis แล้ว ยังพบว่ามี atypical eosinophilic cast ใน tubular lumen ที่คล้ายกับที่พบใน multiple myeloma แต่จะพบว่ามีปริมาณของ epithelial cell มากกว่า เชื่อว่าในไตมีการบาดเจ็บแล้วได้

รับยา sirolimus จะมีการหายของไตช้ากว่าปกติ มีการทดลองในระดับเซลล์พบว่ายายับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ไต และเพิ่มการ apotosis อาจสรุปได้ว่า sirolimus อาจจะมีการเพิ่มการบาดเจ็บของเซลล์จากการขาดเลือดและยับยั้งการซ่อมแซม อย่างไรก็ตามข้อสรุปดังกล่าวไม่อธิบายว่าเหตุใดจึงไม่พบภาวะ DGF มากขึ้นในการใช้ยาร่วมกับ CsA และความสำคัญของการเกิด cast nephropathy ยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามควรระวัง acute tubular injury และ cast nephropathy ในผู้ป่วยที่ใช้ sirolimus หลังการปลูกถ่ายไตในระยะแรก (early post transplantation)



รูปที่ 2.14 ความเข้มข้นของยา CsA และ sirolimus ในเซลล์สมองของหนูที่ได้รับยา CsA, sirolimus และ CsA ร่วมกับ sirolimus

2.5.6.7 การเกิด interstitial pneumonitis

มีรายงานการเกิดน้อยพบประมาณ 34 ราย[21] มีเพียง 2 รายที่มาจากการศึกษาทางคลินิก ที่เหลือมาจากรายงานผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต ตับ และหัวใจ ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 26-69 ปี จำแนกเป็นเพศหญิง 13 คน และเพศชาย 21 คน เกิดอาการในช่วง 6 เดือนแรกของการใช้ยา 16 คน ช่วง 6-12 เดือน 6 คน และหลัง 12 เดือน 11 คน การวินิจฉัยโรคทำได้ยากเนื่องจากต้องทำการแยกสาเหตุอื่น ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อต่าง ๆ บางรายงานพบว่าระดับยาในเลือดสูง และยังไม่ทราบผลของการหยุดยาต่อสภาวะดังกล่าว

รายงานของผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่สุด[27] รายงานลักษณะของผู้ป่วย 8 ราย โดยมักจะพบในผู้ป่วยที่มีระดับยาสูง (trough) อยู่ระหว่าง 15-30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และเกิดขึ้นทันที (acute onset) ใน 5 ราย อีก 2 รายเกิดหลังจากได้รับยา 2-3 เดือน ส่วนใหญ่มีอาการเหนื่อยง่าย ไอแห้ง ๆ ผู้ป่วยมีไข้ 4 ราย (38-39.5 องศาเซลเซียส) มีอาการไอเป็นเลือด 1 ราย ตรวจร่างกายมี crepitation ที่ชายปอดทั้ง 2 ข้าง ผล Arterial Blood gas (ABG) มีค่าผิดปกติ ภาพรังสีปอดมี infiltration ที่ชายปอดทั้ง 2 ข้าง การทำ HRCT พบลักษณะของ bronchitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) การทำ BAL พบ

alveolar lymphocytosis เป็น CD_4 เป็นส่วนใหญ่ ไม่พบสาเหตุอื่น ๆที่จะอธิบาย 7 รายหายหลังจากหยุดยาและ 1 รายหายหลังจากลดขนาดยาจนเหลือระดับยา 10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทั้งหมดหายภายใน 2 สัปดาห์ คงยังต้องติดตามรายงานผลข้างเคียงนี้ต่อไป

2.5.6.8 การเกิด delayed graft function (DGF)

คำจำกัดความของ delayed graft function นั้นมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยอาจจะหมายถึงการที่การทำงานของไตไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงหลังการปลูกถ่ายไต (เช่นภายใน 3 วัน) หรือมีความจำเป็นต้องทำการล้างไตหลังการปลูกถ่ายไตไปแล้วมากกว่า 24 ชั่วโมง หรือการที่ปัสสาวะออกน้อยหลังปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตามพบว่าปัจจัยที่มีผลทำให้เกิด DGF มีได้ต่าง ๆ กันคือ [26]

1. ปัจจัยด้านผู้บริจาคไต (donor factor) ได้แก่ อายุมาก มีประวัติความดันโลหิตสูงมากกว่า 10 ปี มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 80 ลูกบาศก์เซนติเมตร/นาที มี vascular sclerosis ในไต น้ำหนักมาก เพศหญิง และมีการตายจากสาเหตุอื่น ๆที่ไม่ใช่อุบัติเหตุ

2. ปัจจัยด้านผู้รับการปลูกถ่ายไต (recipient factor) ได้แก่ pre-sensitization เชื้อชาติ เช่น อัฟริกัน-อเมริกัน pretransplant proinflammatory cytokine สูง ค่าเฉลี่ยของความดันดลหิตน้อยกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท

3. ปัจจัยด้านการผ่าตัด (transplant procedural factor) ได้แก่ cold-ischemic time ระยะเวลาผ่าตัด และการใช้สารคงสภาพไตก่อนผ่าตัด

4. ปัจจัยด้านภูมิคุ้มกัน (immunologic factor) เช่น rejection

5. ปัจจัยด้านการแข็งตัวของเลือด (coagulation factor) เช่น thrombosis

6. ปัจจัยด้านการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) เช่น OKT_3, antithymocyte globulin, calcineurin inhibitor

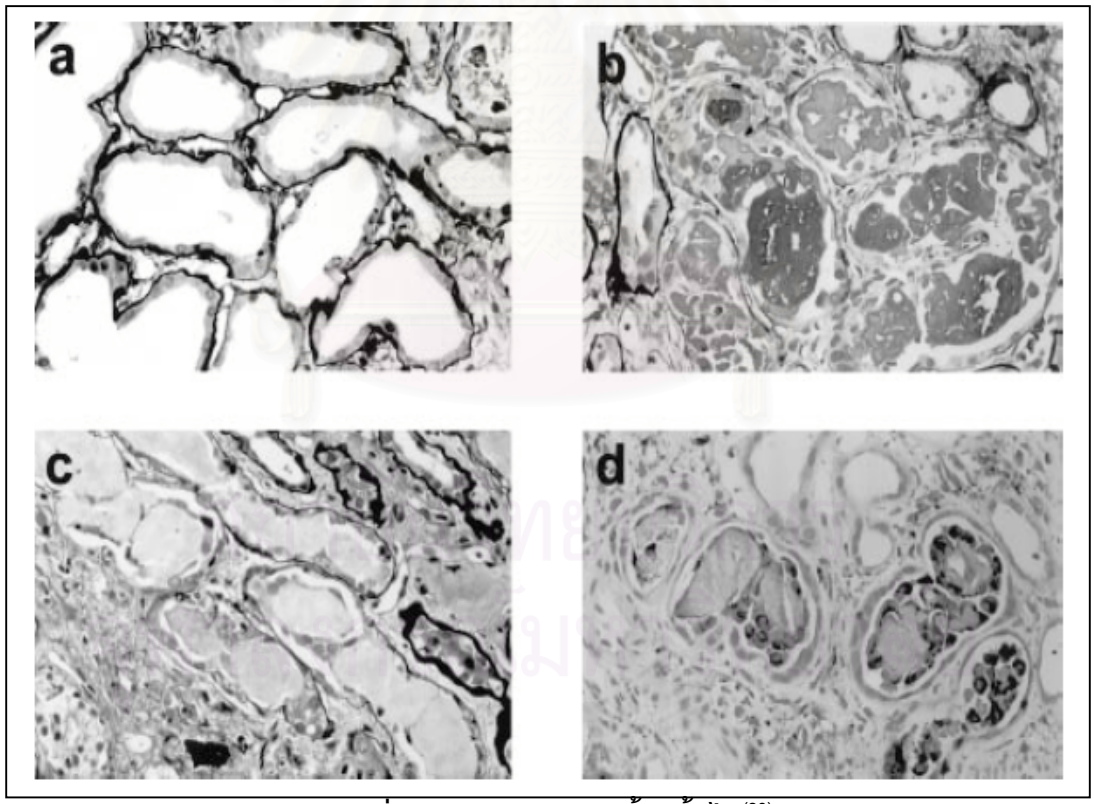
การศึกษาที่แสดงให้เห็น DGF จากยา sirolimus จนถึงปัจจุบัน (มกราคม พ.ศ.2547) มีอยู่ 3 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาแบบ retrospective โดย Smith และคณะ [26] ได้รวบรวมผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 144 ราย โดยออกแบบการศึกษาเพื่อเว้นการใช้ steroid โดยในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง (high risk) ซึ่งได้แก่ การมีโรคเดิมที่ตอบสนองต่อ steroid หรือการมี PRA สูง กลุ่มที่จะได้รับยา prednisolone/MMF/CsA หรือ FK506 (ถือเป็นกลุ่มที่ 4 ของการศึกษา) ในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำ (low risk) แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ induction/FK506/sirolimus กลุ่มที่ 2 ได้รับ induction/sirolimus/MMF/FK506 กลุ่มที่ 3 ได้รับ induction/CsA/MMF ควบคุมระดับยา FK506 ในเลือดเป็น 7-10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ระดับ sirolimus ในเลือดเป็น 10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และระดับ CsA ในเลือดที่ 30 วันแรกปรับยาให้ระดับ Co เป็น 250 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในกลุ่ม 1, 3 และ 4 เริ่มยา FK506 หรือ CsA เมื่อค่า creatinine ในเลือดน้อยกว่า 3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และในกลุ่มที่ 2 เริ่มยา

FK506 เมื่อผ่านไป 14 วัน โดยให้คำจำกัดความของ DGF เป็นผู้ป่วยที่จะต้องล้างไตหลังการปลูกถ่ายไตมากกว่า 24 ชั่วโมง ผลการทดลองสรุปได้ดังตารางที่ 2.14

โดยค่า Scr, GFR และปริมาณโปรตีนในปัสสาวะไม่แตกต่างกัน พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ DGF ได้แก่ การใช้ยา sirolimus (โอกาสเกิด DGF ร้อยละ 25 เทียบกับร้อยละ 8.9 โดย p=0.02) ขนาดของยา sirolimus (p=0.008) อายุของผู้บริจาคไต (p=0.003)

ตาราง 2.14 แสดงสูตรยาและการเกิด Delayed graft function [26]

สูตรยา	*กลุ่มที่ 1* *FK/Srl*	*กลุ่มที่ 2* *FK/Srl/MMF*	*กลุ่มที่ 3* *CsA/MMF*	*กลุ่มที่ 4* *CsA/MMF/PRED*
จำนวนผู้ป่วย	62	26	12	44
การเกิด DGF	13 (21%)	9 (34.6%)	1 (8.3%)	4 (9.1%)

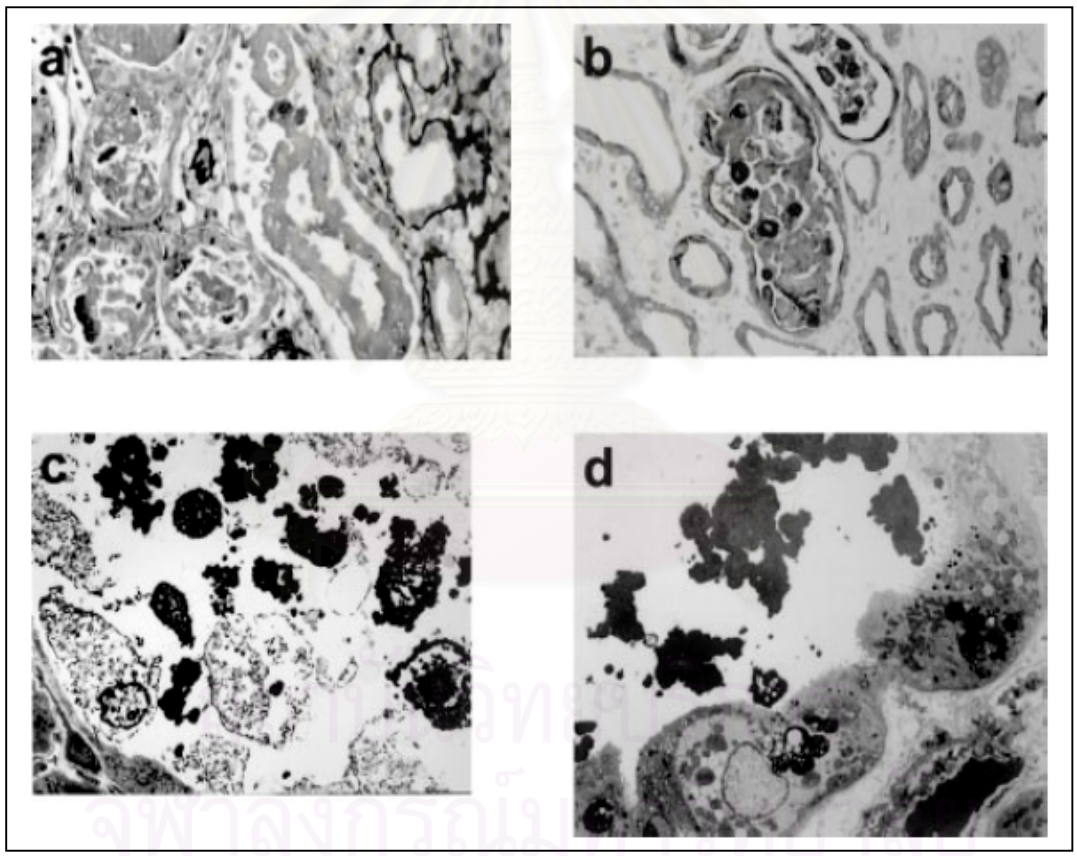


รูปที่ 2.15 ผลการตรวจชิ้นเนื้อไต[26]

ก. ระยะเวลาน้อยกว่า 2 สัปดาห์ มีลักษณะ acute tubular necrosis เท่านั้น ข. และ ค. มี epithelial cell loss brush border และมี debris เพิ่มขึ้น ง. ระยะเวลามากกว่า 2 สัปดาห์ พบ cast ที่มีขอบเขตชัดเจน มีรอยแตกและมี multinucleated giant cell

นอกจากนั้น ในผู้ป่วยที่เกิด DGF ทั้ง 22 ราย มี 12 รายที่เกิด DGF มากกว่า 2 สัปดาห์ (โดยปกติ DGF มีระยะเวลาเฉลี่ย 10-15 วัน โดยหายภายในสัปดาห์ที่ 2 ร้อยละ 14 หายภายในสัปดาห์ที่ 3 ร้อยละ 9.5 และหายภายใน 1 เดือน ร้อยละ 1.7) การตรวจชิ้นเนื้อไตพบว่า ภายในระยะเวลามากกว่า 12 สัปดาห์ มีการเกิด cast nephropathy คล้ายกับที่พบในผู้ป่วย multiple myeloma (ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบโรค) ดังแสดงในรูปที่ 2.1

การย้อม cytokeratin พบว่า cast ประกอบด้วย epithelial cell ต่างจากใน multiple myeloma ที่ cast ประกอบด้วย monoclonal Ig chain (paraprotein) เป็นส่วนประกอบหลัก ดังรูป 2.16 การย้อม cast พบ CD_{68} cell (multinucleated cell) อยู่ด้วย การหยุดยา sirolimus ทำให้ cast nephropathy ดีขึ้นดังรูป 2.17 ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 2 รายที่เกิด cast nephropathy ขณะใช้ยา FK/sirolimus ระหว่างที่เกิดภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง

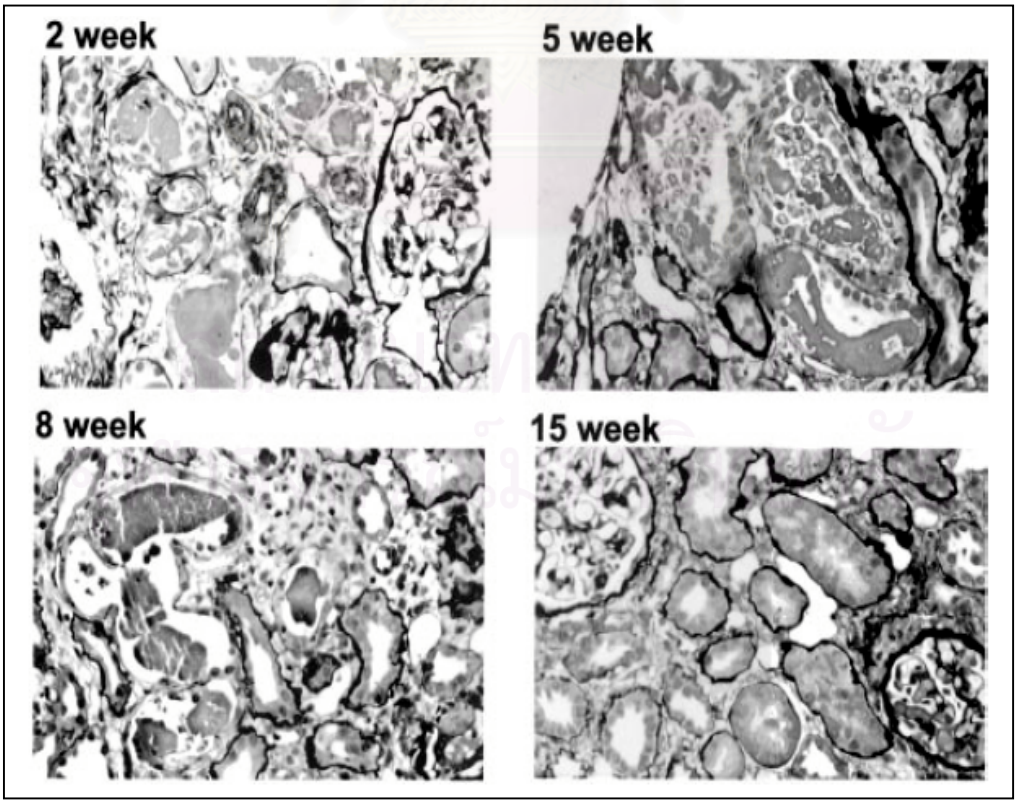


รูปที่ 2.16 ลักษณะของ cast[26]

ก. renal tubular cell ที่กำลังสลายตัว ข. membranous ring และ eosinophilic body แสดงถึง renal tubular cell ที่สลายตัวอุดตันใน tubule ค. และ ง. การย้อมติด Pan-cytokeratin

รายงานอื่น ๆ ในเรื่อง DGF เริ่มจะมีข้อมูลตามกันมา ได้แก่ Mc Taggart และคณะ[28] รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย 132 ราย แบบ retrospective โดยใช้สูตรการรักษาแบบ calcineurin sparing โดยจะไม่เริ่มยา CsA หรือ FK506 ถ้ายังมีภาวะ DGF โดยให้คำจำกัดความของ DGF เป็นภาวะที่ต้องได้รับการล้างไตตั้งแต่ 1 สัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่านไต โดยผู้ป่วยจะได้รับสูตรการรักาต่าง ๆ กัน โดยใช้ OKT_3, Thymoglobulin, anti IL-2 receptor antibody มี hazard ratio 0.49 (p=0.0009; CI=0.32-0.75)

อีกรายงานหนึ่งที่น่าสนใจศึกษาโดย Stallone และคณะ[29] เป็น prospective randomized trial ศึกษาในผู้ป่วย 45 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับ anti IL-2 receptor antibody และ steroid แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ใช้ CsA ขนาดต่ำร่วมกับ sirolimus ในขนาดสูง คือ ใช้ CsA ขนาด 4-7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ควบคุม C_2 ในช่วง 600-800 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และใช้ sirolimus loading ขนาด 15 มิลลิกรัม ตามด้วย 5 มิลลิกรัม/วัน ควบคุม C_0 อยู่ที่ 6-10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในกลุ่มนี้ทำการหยุด CsA เมื่อผ่านไป 3 เดือน ส่วนกลุ่มที่ 2 ให้ยา CsA ขนาดปกติร่วมกับ MMF โดยใช้ CsA 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ควบคุม C2 ให้อยู่ที่ 1200-1400 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และให้ MMF 2 กรัม/วัน ถ้าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 เกิด DGF จะลด CsA ลงอีก โดยให้ค่า C2 อยู่ที่ 400-600 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และถ้าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เกิด DGF จะลด CsA ลงให้ค่า C2 อยู่ที่ 800-1000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร โดยให้คำจำกัดความของ DGF เป็นการที่ Scr เพิ่มขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลงภายใน 3 วัน หลังการปลูกถ่ายไต ผลการศึกษาดังตารางที่ 2.15



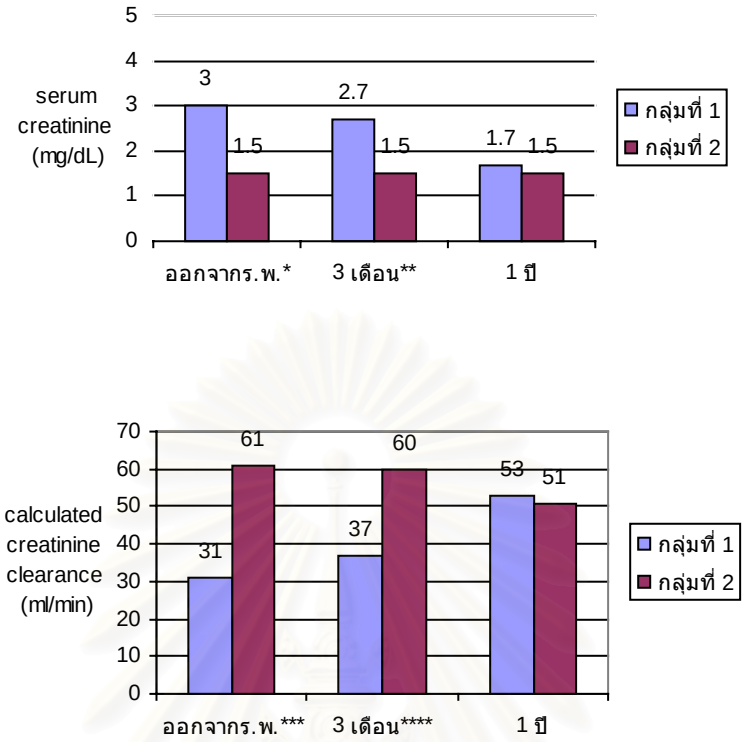
รูป 2.17 ลักษณะทางพยาธิวิทยาหลังหยุดยา sirolimus ที่เวลาต่าง ๆ[26]

ทั้ง 2 กลุ่ม ข้อมูลของผู้บริจาคไตเรื่องอายุ สาเหตุการตาย histologic score ของไตที่ปลูกถ่าย และข้อมูลของผู้รับไตในเรื่องอายุ cold ischemic time ค่า HLA ไม่มีความแตกต่างกัน จะเห็นได้ว่าค่า Scr และ GFR ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ sirolimus มีค่าแย่กว่าในกลุ่มที่ได้ MMF อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.002 และ p=0.001 ตามลำดับ) แต่เมื่อติดตามผลในระยะเวลา 1 ปี ค่าดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยสรุปดังรูปที่ 2.18

ตารางที่ 2.15 การเกิด DGF ระหว่างกลุ่มที่ใช้ SRL และ MMF[26]

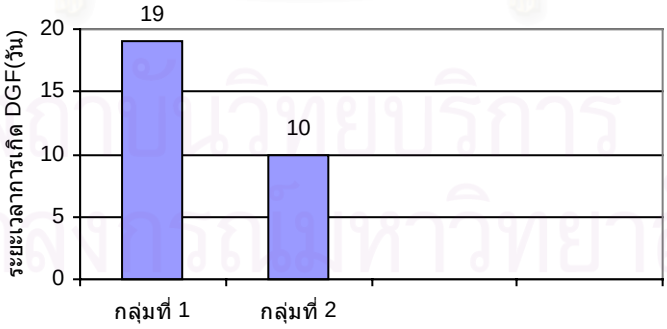
	กลุ่มที่ 1 *Steroid+CsA+SRL*	*กลุ่มที่ 2* *steroid+CsA+MMF*
จำนวนผู้ได้รับไต (คน)	42	48
เกิด DGF (คน)	22 (52.4%)	28 (58.3%)
เกิด acute rejection (ร้อยละ)	9.5	10.4
acute rejection in DGF pt. (ร้อยละ)	9	7
ค่า Scr เมื่อออกจากโรงพยาบาล (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	3.0±1.0	1.5±0.2
ค่า DFR เมื่อออกจากโรงพยาบาล (มิลลิตร/นาที)	31.2±9.3	61.1±10
ค่า Scr ที่เวลา 1 ปี (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.8±0.5	1.7±0.4
ค่า GFR ที่เวลา 1 ปี (มิลลิลิตร/นาที)	51.5±10.2	53.3±9.4

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2.18 **การเปลี่ยนแปลงค่า** Scr **และ** GFR **ในผู้ป่วยที่ได้รับ** Srl **และ** MMF
*p=0.002, **p=0.02, ***p=0.001, ****p=0.002

ส่วนความยาวนานของ DGF ก็พบว่ายาวนานกว่าในกลุ่ม sirolimus โดยระยะเวลาเฉลี่ย 19 วัน เทียบกับ 10 วัน ดังแสดงในรูปที่ 2.19



รูปที่ 2.19 **ระยะเวลาในการเกิด** DGF **ในแต่ละกลุ่ม กลุ่มที่** 1 steroid+CsA+SrL
กลุ่มที่ 2 steroid+CsA+MMF

สันนิษฐานว่าการที่ทำให้เกิด DGF ของ sirolimus เนื่องมาจากคุณสมบัติการลดการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้มีการซ่อมแซมเนื้อเยื่อส่วนที่เสียหายช้าลง ประกอบกับการที่ sirolimus สามารถทำให้เซลล์เกิด apotosis ได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่แสดงว่าการใช้ sirolimus based immunosuppression และการหยุด CsA อย่างรวดเร็ว (หลัง 3 เดือน) นั้น ไตที่ปลูกถ่ายมีการทำงานดีกว่า [30] (ดังจะได้กล่าวต่อไปในหัวข้อประโยชน์ทางคลินิกของยา) และมีหลักฐานว่าการใช้ยา sirolimus ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ (chronic histologic damage) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนของหลอดเลือด ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเก่า [29]

กล่าวโดยสรุป มีรายงานพบว่ายาทำให้เกิด DGF มากขึ้น อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่แสดงว่าการทำงานของไตที่เวลา 1 ปี ไม่แตกต่างกับการใช้สูตรยาปกติ เนื่องจากผลของการเกิดภาวะ DGF ต่อไตในระยะยาวยังไม่มีข้อสรุปแน่นอน ร่วมกับมีการพบว่าลักษณะทางพยาธิสภาพของไตที่ใช้ยา sirolimus เมื่อติดตามไปในเวลา 1 ปี [29] นั้นดีกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ใช้สูตรยาแบบ early withdrawal CsA ดังนั้นคงจะต้องติดตามประสบการณ์การใช้ยาต่อไปว่าจะแสดงข้อมูลไปในทางใด อนึ่งในผู้ป่วยที่เกิด DGF เป็นระยะเวลายาวนานหรือเกิดภาวะไตวายระหว่างการใช้ยา sirolimus ร่วมกับ FK506 ที่เกิดภาวะขาดน้ำ คงจะต้องระวังเกี่ยวกับภาวะ cast nephropathy ที่เพิ่งจะมีรายงานด้วย

สามารถสรุปภาวะการเกิดพิษของยา sirolimus สามารถแบ่งได้ตามอัตราการเกิดเป็น 3 กลุ่ม ดังตารางที่ 2.16

2.5.7 ปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ (drug interaction)

การเกิดปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ ของ sirolimus สามารถเกิดได้ 3 ทาง คือ การเปลี่ยนแปลงของ cytochrome P450, P-gp และ immunophillin ทั้ง CsA, Tacrolimus และ sirolimus มีการเมตาบอลิสมผ่านทาง cytocrome P450 3A ดังนั้นยาที่มีผลกระทบต่อเอนไซม์ดังกล่าวก็จะมีผลต่อ sirolimus โดยเอนไซม์นี้พบได้ทั้งในลำไส้ ตับ และเนื้อเยื่อนอกตับอีกหลายแห่ง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.16 **การเกิดพิษของยา** sirolimus

Body system	*พบน้อยมาก (> ร้อยละ 10)*	*พบบ่อย (ร้อยละ 1 และ < ร้อยละ 10)*	*พบน้อย (> ร้อยละ 0.1 และ น้อยกว่าร้อยละ 1)*
Body as a whole	Lymphocele	Abnormal healing; edema; fungal, viral, and bacterial infections (such as mycobacterial infections, Epstein-Barr virus, CMV and herpes zoster); herpes simplex; sepsis	
Cardiac disorder		Tachycardia	
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, diarrhea	Stomatitis	Pancreatitis
Blood and the lymphatic system disorders	Anemia; thrombocytopenia	Leukopenia; thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremia syndrome	Lymphoma/post-transplant lymphoproliferative disorder; pancytopenia
Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia (hyperlipidemia); hypokalemia; increase lactic dehydrogenase (LDH)	Liver function tests abnormal	
Musculoskeletal, connective tissue, and bone disorders	Arthralgia	Bone necrosis	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		Epistaxis; pneumonia	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Acne	Rash	
Renal and urinary disorders	Urinary tract infection	Pyelonephritis	

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เนื่องจากปริมาณโมลของ CsA ที่ใช้ในขนาดรักษามากกว่าปริมาณ sirolimus หลายเท่า (เชน 50 ต่อ 1) ดังนั้น เอนไซม์ P450 ในลำไส้จึงทำปฏิกิริยาต่อ CsA มากกว่าและทำให้ sirolimus ถูกเมตาบอไลท์ด้วยเอนไซม์น้อยกว่า จึงถูกดูดซึมได้ดีกว่า ดังนั้น ผลในการดูดซึมเมื่อให้ยา CsA ร่วมกับ sirolimus พบว่า CsA รบกวนการดูดซึมของ sirolimus (ทำให้ดูดซึมได้เพิ่มขึ้น) มากกว่าที่ sirolimus จะรบกวน CsA พบว่า sirolimus เป็นตัวยับยั้งการนำยาออกจากเซลล์ โดยผ่าน P-gp เช่นเดียวกับ CsA และ Tacrolimus โดยมีฤทธิ์อ่อนที่สุดในระหว่างยาสามชนิด โดย CsA มีฤทธิ์มากกว่า sirolimus ถึง 1000 เท่า อย่างไรก็ตามเป็นการทดลองยาในขนาดความเข้มข้นสูงมาก (มากกว่า 900 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ในความเข้มข้นของยาที่ใช้รักษา พบว่ายามีผลต่อ P-gp น้อยมาก จนไม่เกิดผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อ P-gp ในตับ แต่ในความเข้มข้นของ sirolimus ในลำไส้ซึ่งจะสูงกว่าระดับยาในเลือดหลายเท่านั้น น่าจะมีผลกระทบต่อ P-gp ของเซลล์ลำไส้ และมีการเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของยา

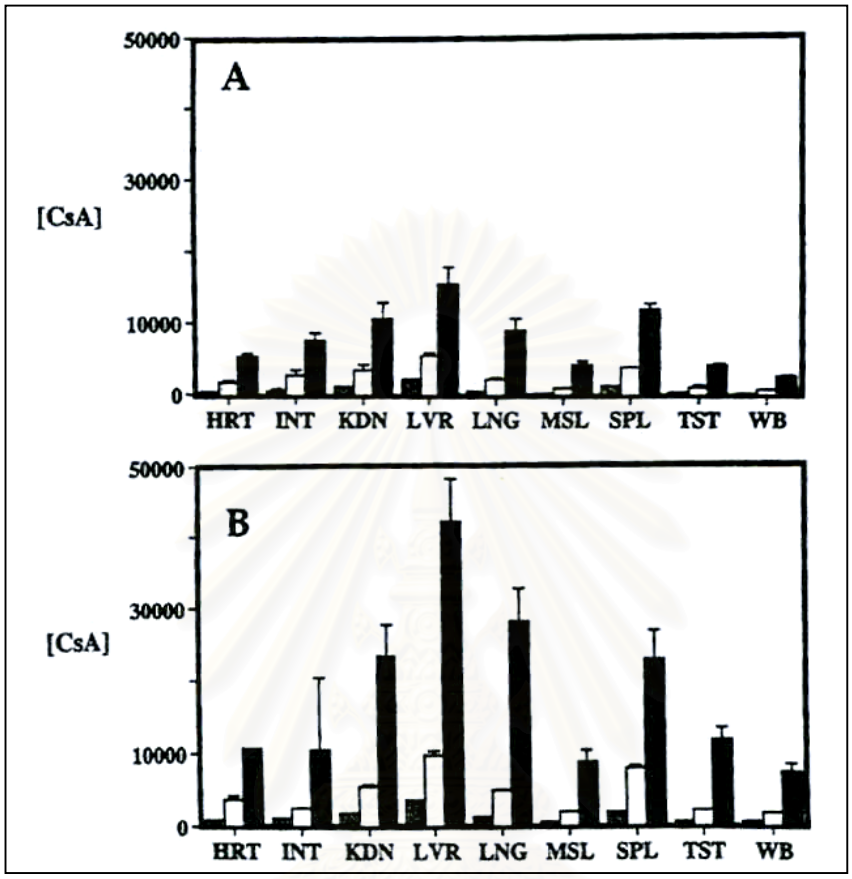
จากการศึกษาทาง preclinic พบว่าการให้ยา CsA และ sirolimus ร่วมกันทางหลอดเลือดยาจะไม่มีผลต่อกัน ไม่เปลี่ยนแปลงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ การให้ sirolimus ทางปากหลังได้รับยา CsA ชนิดน้ำ 4 ชั่วโมง พบว่าค่า AUC, ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด และค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด ที่ 24 ชั่วโมง (trough level) จะลดลง ในขณะที่ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ CsA ชนิดน้ำไม่เปลี่ยนแปลง [31] แสดงให้เห็นว่า CsA มีผลอย่างมากต่อการดูดซึมของ sirolimus พบว่าค่า AUC ของ sirolimus เมื่อเทียบกับการรับประทานยา sirolimus เพียงอย่างเดียวแล้วจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 75 เมื่อใช้ยาร่วมกับ CsA ชนิดน้ำ (Sandimune®) เพิ่มขึ้นร้อยละ 220 เมื่อใช้ยาร่วมกับ CsA ชนิดเม็ด (Neoral®) และเพิ่มขึ้นร้อยละ 80 เมื่อได้รับยาหลังรับประทาน CsA ชนิดเม็ดไป 4 ชั่วโมง (ถ้ารับประทานหลัง CsA ชนิดน้ำ ระดับยา sirolimus จะลดลง) เนื่องจาก vechicle ที่ใช้เพิ่มการดูดซึมของ CsA ชนิดเม็ดสามารถเพิ่มการดูดซึมของ sirolimus ด้วย

ในส่วนของ intercellular binding protein พบว่า sirolimus และ tacrolimus ต้องจับกับโปรตีนตัวเดียวกันคือ immunophilin ในทางทฤษฎีน่าจะทำให้เกิดการแย่งจับโปรตีนดังกล่าว แต่เนื่องจาก immunophilin มีปริมาณมากจนเกินพอ จึงไม่เกิดปัญหาระหว่างยาจะได้กล่าวถึงปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่สำคัญบางตัว

2.5.7.1 cyclosporin (CsA)

มีการสังเกตพบการเพิ่มฤทธิ์ของยาทั้งสองในหลอดทดลองตั้งแต่ปี ค.ศ. 1991 แต่การศึกษาที่แสดงให้เห็นผลของการใช้ยาร่วมกับ sirolimus ชัดเจนในสิ่งมีชีวิต รายงานในปีค.ศ. 1998 โดย Napoli KL[32]ทำการศึกษาในหนูโดยให้ยาแยกกันและให้ยาร่วมกัน หลังจากนั้นหาระดับความเข้มข้นของยาในเลือดและในเนื้อเยื่อของอวัยวะที่สำคัญต่าง ๆ โดยใช้ยา CsA และ sirolimus ใน 3 ขนาด คือ 2.5:0.4, 5:0.8 และ 10:1.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (คิดเป็นอัตราส่วน 4.7:1 โดยโมลและ 6.25:1 โดยน้ำ

หนักยา) ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของยา CsA มีระดับสูงขึ้นในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ 2.20



รูปที่ 2.20 แสดงระดับของยาในเนื้อเยื่อาชนิดต่าง ๆ (นาโนกรัม/กรัม) และในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)

จากการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ[33] พบว่าระดับยาที่เริ่มเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาสำหรับ sirolimus อยู่ที่ค่าต่ำที่สุดก่อนให้ยามื้อต่อไปเป็น 10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และสำหรับ CsA ค่า AUC/dosing interval ที่ 450 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็นต้นไป นอกจากนั้นค่าการขจัดของยาก่อนการปลูกถ่ายไต (pretransplant clearance) มีความเกี่ยวข้องกับระดับยา sirolimus หลังการปลูกถ่ายไต โดยที่ในผู้ป่วยที่มีค่าการขจัดยาก่อนผ่าตัดสูง (มากกว่า 460 ลูกบาศก์เซ็นติเมตร/ชั่วโมง) จะพบว่าค่า trough concentration ต่ำกว่า (ประมาณ 11.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ในขณะที่ถ้ามีค่าการขจัดยาก่อนผ่าตัดต่ำ (น้อยกว่า 240 ลูกบาศก์เซนติเมตร/ชั่วโมง) จะพบ trough concentration ที่สูงกว่า (ประมาณ 17.3 นาโนกรัม/มิลลิลิตร)[33;34] ปฏิกิริยาต่อกันของยาทั้งสองจะต่ำลงถ้าให้ยา sirolimus หลัง CsA อย่างน้อย 4 ชั่วโมง (ในผู้ป่วยได้รับยา CsA, prednisolone, sirolimus)[8] การใช้ยาร่วมกันทำให้ค่า AUC ค่าความเข้มข้นสูงสุดและต่ำสุดในเลือดของ sirolimus มีค่าเพิ่มขึ้นด้วย

2.5.7.2 ketoconazole (ยับยั้ง CYP 3A4)

ยาถูก metabolite โดย cytochrome P 450 3A การให้ ketoconazole หลายครั้งหลังจากให้ยาน้ำสำหรับรับประทานราพามูน มีผลต่ออัตราและปริมาณการดูดซึม และการได้รับ sirolimus โดยเห็นได้จากค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด และค่า AUC ของ sirolimus เพิ่มขึ้น 4.3 เท่าร้อยละ 38 และ 10.9 เท่าตามลำดับ อย่างไรก็ตามค่าครึ่งชีวิตสุดท้ายของ sirolimus ไม่เปลี่ยนแปลง การให้ sirolimus เพียงครั้งเดียวไม่มีผลกระทบต่อระดับความเข้มข้นคงที่ของ ketoconazole ในพลาสมาที่ 12 ชั่วโมง ไม่ควรให้ sirolimus ทั้งชนิดน้ำหรือชนิดเม็ดสำหรับรับประทานร่วมกับ ketoconazole

2.5.7.3 Diltiazem (CYP 3A4 inhibitor)[35;36]

เป็นยาที่มีข้อห้ามใช้ร่วมกับ CsA เช่นเดียวกับ sirolimus การให้ sirolimus ชนิดน้ำสำหรับรับประทานในขนาด 10 มิลลิกรัมพร้อมกับ diltiazem 120 มิลลิกรัม แก่อาสาสมัครที่มีสุขภาพดี 18 คน มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อ bioavailability ของ sirolimus ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด และค่า AUC ของ sirolimus เพิ่มขึ้น 1.4, 1.3 และ 1.6 เท่า ตามลำดับ sirolimus ไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของทั้ง diltiazem หรือเมตาบอไลท์ของ diltiazem ดังนั้น ถ้ามีการให้ diltiazem ควรตรวจวัดระดับความเข้มข้นของ sirolimus และปรับขนาดยาตามความจำเป็น สรุปผลของยาดังตารางที่ 2.17

ตารางที่ 2.17 ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อได้ sirolimus 10 มิลลิกรัม และเมื่อได้ร่วมกับ diltiazem 120 มิลลิกรัม

	sirolimus	*sirolimus+diltiazem*	*การเปลี่ยนแปลง*
C_{max} (ng/mL)	67 (55-85)	92 (82-112)	4.3 %
t_{max} (hr)	0.76 (0.65-0.88)	1.04 (0.8-1.36)	14 mim
AUC (ng.h/mL)	736 (595-908)	1178 (981-1415)	60 %
$T_{1/2}$ (hr)	79 (65-95)	67 (55-80)	-12
CL/F (mL/h/kg)	179 (139-229)	112 (91-134)	-38 %
V_{ss}/F (L/kg)	15 (11-19)	8 (6.8-9.4)	-45 %

2.5.7.4 rifampicin (CYP 3A4 inducer)

การให้ rifampicin หลายครั้งแก่อาสาสมัครที่มีสุขภาพดี 14 คน ในขนาด 600 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 14 วัน ตามด้วยการให้ sirolimus 20 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว พบว่าจะมีการเพิ่มขึ้นอย่างมากของการกำจัด sirolimus ที่ให้ทางปากประมาณ 5.5 เท่า (อยู่ระหว่าง 2.8 ถึง 10) ซึ่งแสดงถึงการลด

ลงของค่าเฉลี่ยของค่า AUC และค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ประมาณร้อยละ 82 และร้อยละ 71 ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ rifampicin ควรพิจารณาถึงยาชนิดอื่นที่ใช้รักษาซึ่งมีโอกาสทำให้เกิดการเหนี่ยวนำเอนไซม์ได้น้อยกว่า

2.5.7.5 prednisolone

การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 40 ราย ได้รับ sirolimus 1-13 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน โดยวัดค่าเภสัชจลนศาสตร์ก่อนให้ยาและหลังให้ยาเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำ (1-6 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน) และกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูง พบว่าค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา prednisolone ในเลือด เป็น 187 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุด 2.03 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของยา 3.6 ชั่วโมง ค่าการขจัดยา (Cl/F) 0.94 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม พบว่าหลัง 2 สัปดาห์ ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาเพิ่มขึ้น ร้อยละ 18 ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสูงสุดเพิ่มขึ้น ร้อยละ 27 และการขจัดยาลดลงร้อยละ 27 (เฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 6-13 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/มิลลิลิตร) ส่วนค่าทาเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ ไม่เปลี่ยนแปลง จึงสรุปได้ว่า sirolimus มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา prednisolone เพียงเล็กน้อยเท่านั้น [37]

2.5.7.6 ยาที่อาจใช้ร่วมกับ sirolimus โดยไม่ต้องปรับขนาดยา

ไม่พบว่ามีปฏิกิริยาระหว่างยาทางเภสัชจลนศาสตร์ ที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจากการศึกษาของยาต่อไปนี้ ซึ่ง sirolimus และยาเหล่านี้อาจใช้ร่วมกันได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา

Acyclovir ให้ acyclovir 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน และให้ sirolimus ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน 10 มิลลิกรัมครั้งเดียวในวันที่ 3 ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 20 คน

Digoxin ให้ digoxin 0.25 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 8 วัน ตามด้วยการให้ sirolimus ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน 10 มิลลิกรัมครั้งเดียวในวันที่ 8 ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 24 คน

Gliburide ให้ gliburide 5 มิลลิกรัมครั้งเดียว และให้ sirolimus ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน 10 มิลลิกรัมครั้งเดียว ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 24 คน sirolimus ไม่มีผลต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือดของ gliburide

Nefedipine ให้ nefedipine 80 มิลลิกรัมครั้งเดียว และให้ sirolimus ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน 10 มิลลิกรัมครั้งเดียว ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 24 คน ยาไม่มีผลต่อ sirolimus

Norgestrel/Ethenylestradiol (Lo/Ovral®) ให้ sirolimus ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน 2 มิลลิกรัมวันละครั้งนาน 7 วัน ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 21 คน ที่ใช้ Norgestrel/Ethenylestradiol อยู่

Sulfamethoxazole/Trimetroprim (Bactrim®) ให้ Sulfamethoxazole (400 มิลลิกรัม)/ Trimetroprim (80 มิลลิกรัม) เพียงครั้งเดียวโดยการรับประทาน ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนไต

จำนวน 15 คน ซึ่งได้รับ sirolimus ชนิดน้ำสำหรับรับประทานในแต่ละวัน (8 ถึง 25 มิลลิกรัม/ตารางเมตร)

2.5.7.7 ปฏิกิริยาระหว่างยาอื่น ๆ

ยาที่อาจเพิ่มระดับความเข้มข้นของ sirolimus ในเลือด

ยาที่สกัดกั้นแคลเซียมแชนแนล : Nicordipine, Verapamil

ยาต้านเชื้อรา : Cotrimazole ,Fluconazole ,Itraconazole

ยาปฏิชีวนะกลุ่มแมคโคไลด์ : Claritromycin ,Erythromycin

ยาที่ออกฤทธิ์เกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้: Ciscapride, Metroclopramide

ยาอื่น ๆ : Bromocryptine ,Cimetidine ,Danozole ,Protease inhibitor (Ritonavir, Indinavir)

ยาที่อาจลดระดับความเข้มข้นของ sirolimus ในเลือด

ยาต้านการชัก : Carbamazepine ,Phenobarbital ,Phenyltoin

ยาปฏิชีวนะ : Rifabutin ,Rifapentine

น้ำผลไม้ grapefruit ลดเมตาบอลิสมของราพามูนที่ผ่านทาง CYP 3A4 และห้ามนำมาใช้สำหรับการเจือจางยา

2.5.8 ความสำคัญของระดับยาในเลือด

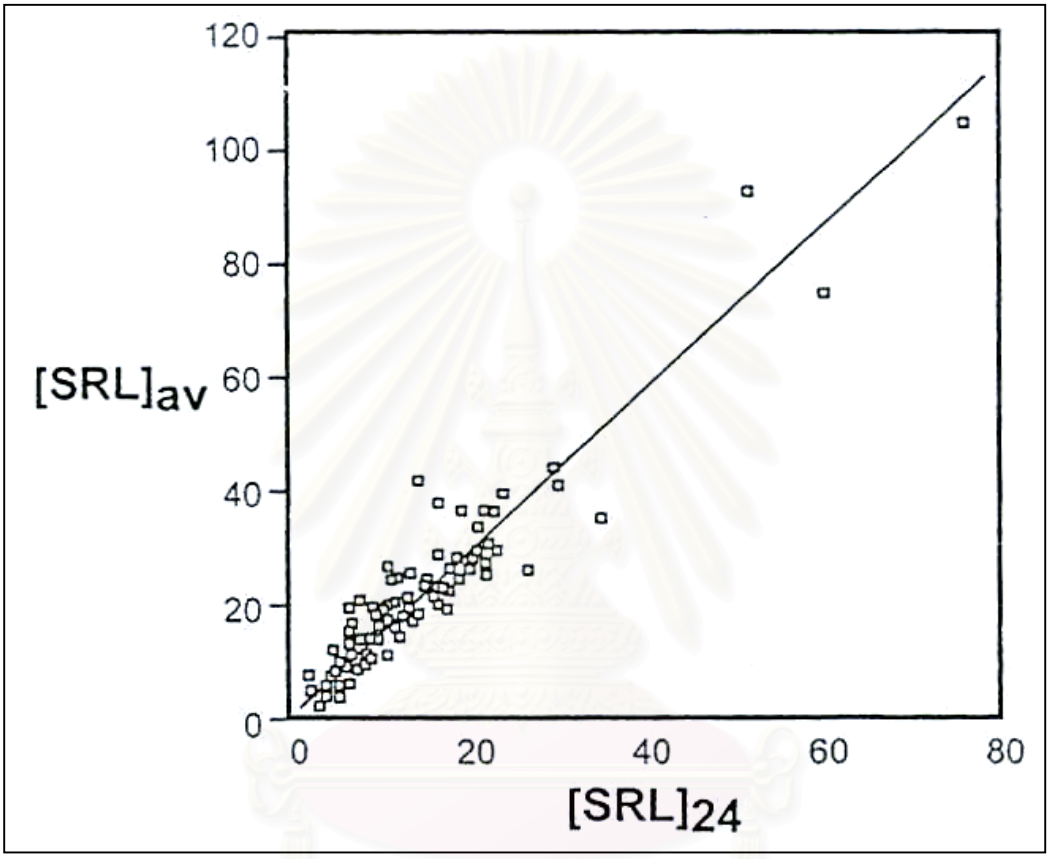
พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าระดับยาต่ำที่สุด (trough) กับค่า AUC [38] แม้ว่าจะมีความแตกต่างกันสูงในแต่ละราย ดังรูปที่ 2.21

การศึกษาการเจาะระดับยาในเลือด 3 จุดเพื่อประมาณค่า AUC 0-24 ที่ 0,2,6 ชั่วโมง มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับค่า AUC 0-24 มากกว่าค่า C trough [39]

ในปีค.ศ.1999 FDA ประกาศว่าการวัดระดับยา sirolimus ไม่มีความจำเป็นทางคลินิก ยกเว้นในผู้ป่วยเด็ก ผู้ที่มีการทำงานของตับผิดปกติ ผู้ที่ได้รับยาที่มีผลต่อ cytochrome P450 3A4 และเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา CsA อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Kahan และคณะ[40] รายงานความสัมพันธ์ระหว่างค่า trough ของยาและผลข้างเคียง หรือประสิทธิผลของยาโดยพบว่า ที่ระดับยาน้อยกว่า 5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จะพบการเกิด acute rejection มากขึ้น และที่ระดับยามากกว่า 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จะเกิดผลข้างเคียงมากขึ้น ดังนั้น การวัดระดับยาเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่ามีความจำเป็นในผู้ป่วยส่วนใหญ่

ความคงตัวของยาเป็นปัจจัยสำคัญอีกปัจจัยหนึ่ง ที่จะตัดสินว่าการวัดระดับยาเป็นไปได้หรือไม่ พบว่ายามีการกระจายตัวเข้าสู่เม็ดเลือดได้สูง (ร้อยละ 95) จึงใช้ whole blood มาวัดระดับยา การ

ศึกษาความคงตัวโดย incubate ยาไว้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ในน้ำดีของหนูหรือ ammonium acetate (pH8) พบว่าเกิดเมตาบอไลท์ของยา 2 ชนิด จากการศึกษาในคน พบว่าการเก็บเลือดที่ -40 องศาเซลเซียส มีความคงตัวอย่างน้อย 55 วัน เก็บที่ 4 องศงเซลเซียส มีความคงตัวอย่างน้อย 30 วัน[10] และเก็บที่ 30 องศาเซลเซียส ในที่มืด เก็บไว้ได้อย่างน้อย 8 วัน[41] และสามารถทนต่อการแช่แข็งแล้วละลายซ้ำไปมาได้อย่างน้อย 3 รอบ โดยไม่เปลี่ยนแปลงระดับยา



รูปที่ 2.21 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า sirolimus ที่ trough $[SRL]_{24}$ และค่า AUC ของยาที่ 24 ชั่วโมง $[SRL]_{av}$ (r^2=0.87)

ค่าระดับยาโดยทั่ว ๆ ไป ถ้าใช้สูตรยา 3 ชนิด ค่า trough จะอยู่ที่ประมาณ 10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และถ้าใช้ยา 2 ชนิด จะมีค่าประมาณ 25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบันการใช้สูตรยา 3 ชนิด โดยมี CsA อยู่ อาจคงระดับยาที่ 4-12 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และเมื่อหยุดยา CsA น่าจะคงระดับที่ 12-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร[42] ในการใช้ยาร่วมกับ tacrolimus (Tac) ในการปลูกถ่ายไต มีการศึกษาการคงระดบยาต่ำ ๆ ได้ โดยระดับยา sirolimus (trough) เป็น 6-8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และของ Tac มีระดับน้อยกว่า 7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในการปลูกถ่ายตับในเด็ก ค่า sirolimus (trough) เป็น 7.9 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ Tac เป็น 6.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร[43] ในการปลูกถ่ายหัวใจ ในระยะ 6 เดือนแรก พบว่าระดับยา sirolimus และ Tac เป็น 5.1 และ 8.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ได้ผลดี

2.5.9 ประโยชน์ทางคลินิกของยา sirolimus

ภูมิคุ้มกันวิทยาทางการปลูกถ่ายอวัยวะเริ่มครั้งแรกในสมัยสงครามโลกครั้งที่ 1 โดย Medawar และคณะ ในช่วงปี ค.ศ.1956 ซึ่งพบอุปสรรคและมี rejection เป็นส่วนใหญ่ ประมาณกลางทศวรรษที่ 1950 จึงประสบความสำเร็จเป็นครั้งแรก โดยการปลูกถ่ายอวัยวะระหว่างคนที่เป็นแฝดแท้ (monozygotic twin) [44] ต่อมาต้นทศวรรษที่ 1960 ยากดภูมิคุ้มกันตัวแรกจึงเริ่มมีการใช้ คือ Azathioprine (Aza) เป็นเหตุให้การปลูกถ่ายไตขยับขึ้นจากการทดลอง ไปสู่ทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะไตวายเรื้อรัง หลังจากนั้นไม่นาน Thymoglobulin และ Atgom จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อการรักษาภาวะ acute rejection ต่อมาในช่วงปี ค.ศ.1980 ด้วยการใช้ short-term polyclonal immunoglobulin และ long-term steroid และ Aza อัตราการอยู่รอดของไตที่ 1 ปี ในการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ ร้อยละ 50 โดยผู้ป่วยทุกคนมี acute rejection อย่างน้อย 1 ครั้ง

ต่อมาในปี ค.ศ.1983 การค้นพบครั้งยิ่งใหญ่ในวงการได้เกิดขึ้น คือการค้นพบ cyclosporine (CsA) ในครั้งแรกการใช้ CsA ขนาด 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทำให้เกิดความเป็นพิษอย่างมาก โดยเฉพาะการเกิดภาวะไตวาย ต่อมาจึงมีการใช้ CsA ขนาดต่ำ ๆ ร่วมกับ steroid และ Aza อาจจะร่วมกับ polyclonal antibodies ด้วย สูตรการรักษาที่เรียกว่า sequential หรือ quadruple จึงมีใช้โดยทั่วไป ในปี ค.ศ. 1986 การค้นพบ OKT_3 ซึ่งเป็น monoclonal antibody ตัวแรก การใช้ยาดังกล่าวร่วมกันเพิ่มการอยู่รอดของไตในปีแรกร้อยละ 80 เมื่อประกอบกับการดูแลหลังผ่าตัดที่ดีขึ้น เช่น การใช้ ganciclovir ทำให้อัตราการอยู่รอดของไตในปีแรกขึ้นมาถึงร้อยละ 90

ในช่วงกลางทศวรรษ 1990 มีการค้นพบ mycofenolate mofetil (MMF), tacrolimus, microemulsion CsA (Neoral®) และ monoclonal antibody ต่อ IL-2 receptor ปัจจุบันในปีแรกหลังการปลูกถ่ายไต อัตราการอยู่รอดของไตมากกว่าร้อยละ 90 อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยร้อยละ 100 และอัตราการเกิด rejection ไม่ถึงร้อยละ 20 แต่พบว่าอัตราการเกิด chronic allograft nephropathy กลับไม่ลดลงจากเดิม ประกอบทั้งยา CsA และ tacrolimus ต่างมีผลเสียต่อการทำหน้าที่ของไต ดังนั้นเมื่อมีการค้นพบ rapamycin ซึ่งไม่มีผลเสียต่อการทำงานของไต จึงมีการนำมาใช้ทางคลินิกในลักษณะต่าง ๆ ซึ่งอาจสรุปได้ดังนี้

2.5.9.1 ความพยายามในการลดขนาดยาCsA หรือหลีกเลี่ยงการใช้ยา CsA

ก. การหยุดยา CsA (CsA withdrawal)

มีการศึกษาอยู่ 2 กลุ่ม ทำโดย Johnson และคณะ[45] รวบรวมคนไข้หลังปลูกถ่ายไต 525 ราย ได้รับยา SRL + CsA + prednisolone โดยควบคุมให้ระดับยา SRL มากกว่า 5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจากนั้น 3 เดือน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 จำนวน 215 ราย ได้รับยา SRL + CsA + prednisolone กลุ่มที่ 2 จำนวน 215 รายเช่นกันได้รับยา SRL + prednisolone โดยควบคุมให้ระดับยา

อยู่ที่ 20-30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ติดตามผล 12 เดือน 24 เดือน (กลุ่มที่มี rejection ไม่นำมาศึกษา) ผลการศึกษาในแง่ graft survival, acute rejection, serum creatinine แสดงในรูปที่ 2.22

จะเห็นได้ว่า การคงอยู่ของ graft (graft survival) ในกลุ่มที่ไม่ใช้ยา CsA สูงกว่า คือร้อยละ 93.5 เทียบกับร้อยละ 91.2 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.469) และการเกิด acute rejection สูงขึ้นในกลุ่มที่ไม่ใช้ CsA คือร้อยละ 9.8 เทียบกับร้อยละ 5.1 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p= 0.097) แต่ถ้าพิจารณาพาะกลุ่มที่มีค่า HLA มากกว่า4 แล้วการเกิด acute rejection จึงมีนัยสำคัญทางสถิติและผู้ป่วยทุกรายที่เกิด acute rejection สามารถรักษาได้ง่ายด้วยmethyl prednisolone เท่านั้น ในแง่ของ serum creatinine ในกลุ่มที่ไม่ใช้ยา CsA มีค่าต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าความแตกต่างดังกล่าวยังคงพบได้เมื่อเวลาผ่านไป 2 ปีดังแสดงในตารางที่ 2.18

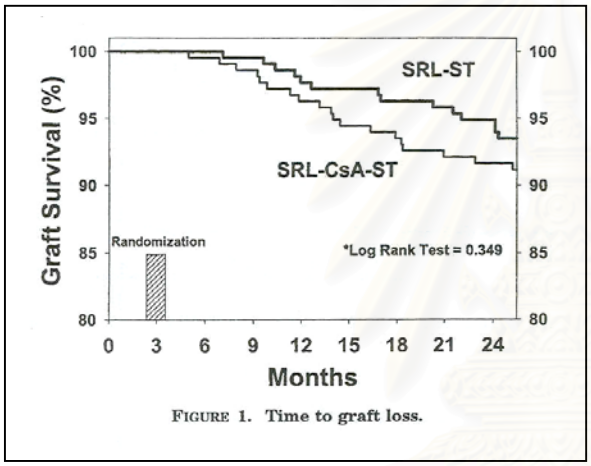
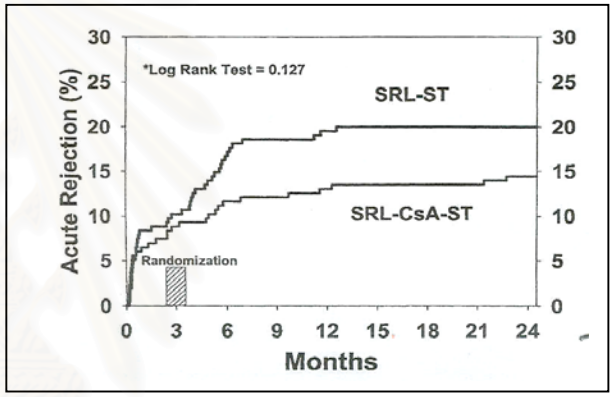
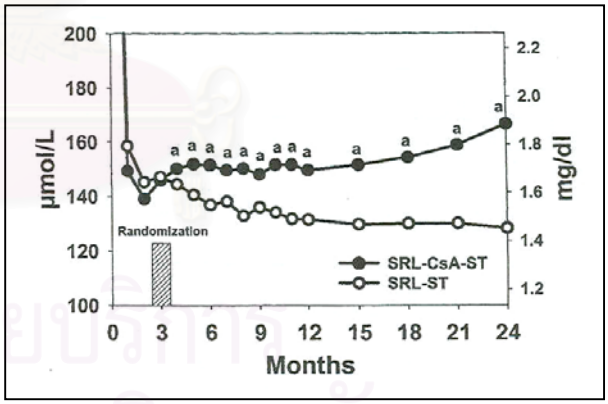


FIGURE 1. Time to graft loss.





รูปที่ 2.22 ผลการศึกษาการหยุดยา CsA โดยใช้ SRL

ตารางที่ 2.18 ค่า serum creatinine ของทั้ง 2 กลุ่มที่เวลาต่าง ๆ กัน (micromole/L)

เวลา	SRL+CsA+prednisolone (n=215) : (ค่าเฉลี่ย)	SRL + prednisolone (n= 215) : (ค่าเฉลี่ย)	ANOVA (P value)
เดือน 6	162.5 +/- 4.4 (188)	152.0 +/- 4.7 (192)	0.05
เดือน12	163.0+/- 4.8 (201)	147.3 +/- 4.7 (198)	< 0.001
เดือน24	171.7 +/- 4.8 (187)	143.3 +/- 5.1 (187)	< 0.001

ในด้านผลข้างเคียงอื่น ๆพบว่ากลุ่มที่ใช้ CsA มีความดันโลหิตสูง อาการบวม กรด uric สูง การทำงานของไตแย่ลง ได้มากกว่า และในกลุ่ม SRL พบ เกล็ดเลือดต่ำ โปตัสเซียมในเลือดต่ำ แผลหายช้า ลำไส้ไม่บีบตัว (Ileus) ค่าเอมไซม์ตับในเลือดผิดปกติ ได้มากกว่า โดยมีค่า P value < 0.001 มีเพียงเรื่องความดันโลหิตสูงเท่านั้น

การศึกษาในเรื่องการหยุดยา CsA อีกการศึกษาหนึ่งทำโดย Gonwa และคณะ[30] รวบรวมผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 246 ราย กลุ่มที่ 1 181รายได้รับยา SRL + CsA + prednisoloneโดยให้ยา SRLขนาด 2 mg ต่อวันโดยไม่มีการปรับยาเพิ่ม ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งจำนวน 100 ราย ได้รับยาในขนาดสูงกว่า โดยควบคุมให้ระดับยา SRL อยู่ในช่วง 10-20 ng/ml และเริ่มลด CsA หลังเดือนที่ 2 จนหยุดยาได้หลังเริ่มลดยา 4-6 สัปดาห์ ติดตามผลที่ 2 ,6 , 12 เดือน ผลการศึกษาคล้ายกับการศึกษาของ Johnson และคณะ

ในแง่ของ graft survival ในกลุ่มที่ไม่ลด CsA เป็นร้อยละ 95.9 เทียบกับร้อยละ 98 ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในแง่ของ Acute rejection เทียบในกลุ่ม 1 และกลุ่ม 2 ที่ 2 เดือนเป็นร้อยละ 12.4 และร้อยละ 9 (P = 0.494) ที่ 6 เดือน เป็นร้อยละ 15.5 และร้อยละ 18 (P= 0.7505) ไม่แตกต่างกัน และ serum creatinine สูงกว่าในกลุ่มไม่ลดยา CsA ที่ 12 เดือน (ที่ 6 เดือนมีค่าสูงกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)

กล่าวโดยสรุป การหยุดยา CsA ทำให้เกิด Acute rejection เพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ,ไม่รุนแรงและรักษาได้ง่าย (จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการเกิด Acute rejection ที่ไม่รุนแรงภายในปีแรก ไม่มีผลต่อการเกิด Chronic rejection ในระยะยาว[46] การคงอยู่ของ graft และ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ไม่แตกต่างกัน โดยมีข้อดีอยู่ที่ serum creatinine ในกลุ่มที่หยุดยา CsA จะมีค่าต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

ข. การหยุดยา CsA และใช้ SRL ในขนาดต่ำ

การศึกษาโดย Johnson และ Gonwa ควบคุมระดับยา SRL อยู่ที่ 10 – 20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งอยู่ในระดับค่อนข้างสูง ดังนั้นจึงคิดว่าอาจเป็นสาเหตุที่พบภาวะแทรกซ้อนมากขึ้น จึงมีผู้ทำการศึกษาโดยลดขนาดยา SRLลงโดยควบคุมให้ระดับยาอยู่ที่ 8 -16 นาโนกรัม/มิลลิลิตร[47] รวบรวมผู้ป่วย 133 ราย หลังปลูกถ่ายไต 3 เดือน แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่หยุดยา CsA จำนวน 42 ราย และกลุ่มที่ให้ยาเดิม 45 ราย (ที่เหลือไม่ได้ทำการแบ่ง ถือเป็นกลุ่ม non randomized 46 ราย ส่วนใหญ่เนื่องจากมีการทำงานของไตผิดปกติ) ติดตามผลการศึกษาที่ 6 เดือน ในกลุ่มที่ไม่ใช้ CsA เทียบกับกลุ่มที่ใช้ พบว่า การอยู่รอดของ graft เป็นร้อยละ 94.7 และ 98.4 การเกิด acute rejection เป็นร้อยละ 19.5 (26 ราย) เทียบกับร้อยละ 16.5 (22 ราย) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 ค่า ส่วน GFR มีค่า 65 ลูกบาศก์เซนติเมตร/นาที เทียบกับ 57 ลูกบาศก์เซนติเมตร/นาที (p<0.027) และการเกิดผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน โดยมี cholesterol สูงร้อยละ 17 เทียบกับร้อยละ 29 triglyceride สูงร้อยละ 2 เทียบกับร้อยละ 11

เกร็ดเลือดต่ำร้อยละ 9 เทียบกับร้อยละ 9 ความดันสูงร้อยละ 26 เทียบกับร้อยละ 40 การปวดข้อร้อยละ 12 เทียบกับร้อยละ 22

จะเห็นได้ว่าแม้ว่าค่าต่าง ๆ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่ผลข้างเคียงต่าง ๆ เกิดขึ้นมากกว่า การเกิด acute rejection สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ sirolimus ในขนาดต่ำ โดยที่ค่า GFR สูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ sirolimus อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ติดตามผลในระยะเวลาสั้น และมีจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไป

ค. การหลีกเลี่ยงยา CsA (CsA avoidance)

การศึกษาโดย Flechner และคณะ[48] ศึกษาในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต 61 ราย โดยไม่ใช้ผู้บริจาคที่เสี่ยงต่อภาวะ delayed graft function ทุกรายได้รับ basiliximab 20 มิลลิกรัม ที่วันแรกและวันที่ 4 ได้รับ MMF ขนาด 2 กรัม/วัน กลุ่มแรก 34 ราย ได้รับ sirolimus ขนาด 15 มิลลิกรัม ภายใน 48 ชั่วโมงระหว่างผ่าตัด หลังจากนั้นให้ 5 มิลลิกรัม/วัน ใน 6 เดือนแรกควบคุมระดับยาอยู่ที่ 10-12 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจากนั้นควบคุมให้อยู่ในระดับ 5-10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร กลุ่มที่ 2 ได้รับยา CsA (Neoral®) โดยควบคุม Trough level ให้อยู่ระหว่าง 200-250 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ติดตามผลที่ 18 เดือน พบว่าค่าการอยู่รอดของ graft ในกลุ่มที่ได้ sirolimus เทียบกับ CsA เป็นร้อยละ 96.7 และ 95.4 ตามลำดับ (p=0.98) acute rejection เป็นร้อยละ 6.4 (2 ราย) และร้อยละ 16.6 (5 ราย) (p=0.26) โดยกลุ่มที่ได้รับ sirolimus ผลชิ้นเนื้อเป็น Banf 1A ในขณะที่กลุ่ม CsA มีผลชิ้นเนื้อที่แสดงถึงความรุนแรงมากกว่า เป็น 1A 2A และต้องใช้ antibody ในการรักษา 2 ราย

ผล serum creatinine และ GFR ในกลุ่ม sirolimus ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่เดือนที่ 3 ถึงเดือนที่ 12 ผลแทรกซ้อนไม่มีความแตกต่างกัน แต่มีการใช้ยาลดไขมันมากกว่าในกลุ่มที่ใช้ sirolimus พบว่า sirolimus ทำให้ระดับของ MMF ในเลือด (วัดในรูป mycophenolic Jcid โดย HPLC) สูงขึ้น คือค่าเฉลี่ย 4.16 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เทียบกับ 1.93 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เมื่อใช้ร่วมกับ CsA และการพบ CD_{25} T cell หลังให้ยา baciliximab (repopulation) ช้าลง

การศึกษาโดยใช้ยา sirolimus ร่วมกับ MMF โดยไม่ใช้ basiliximab[49]พบว่าการอยู่รอดของไตดี แต่การเกิด acute rejection มีค่าสูงมากกว่าการให้ CsA ถึงร้อยละ 30 ดังนั้นการหลีกเลี่ยงยา CsA สามารถทำได้ โดยใช้การรักษาโดยยา 4 ชนิด คือ anti IL-2, sirolimus, MMF และ steroid

2.5.9.2 การใช้ยา sirolimus ในการ induction therapy

ก. ในกลุ่มเสี่ยงต่อ delayed graft function

ความพยายามในการใช้อวัยวะอย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้หลายครั้งจำเป็นต้องปลูกถ่ายอวัยวะที่เกิดการบาดเจ็บจากการขาดเลือดเป็นเวลานานหรือจากผู้ให้ที่สภาพไตไม่ดีนัก ซึ่งยา CsA และ Tacrolimus เป็นยาที่มีพิษต่อไต จึงมีความพยายามที่จะใช้ยา CsA ในขนาดต่ำที่สุด และให้ CsA หลังจากที่การทำงานของไตกลับมาดีขึ้นระดับหนึ่งแล้ว จากการสังเกตผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตจำนวน 6

ราย [50] ที่มี cold ischemic time ยาวนาน (10-36 ชั่วโมง) ผู้บริจาคอายุมากกว่า 50 ปี มี PRA มากกว่าร้อยละ 10 เป็นการปลูกถ่ายไตครั้งที่ 2 หรือ HLA mismatch มากกกว่า 3 โดยการให้ Anti IL-2 ได้รับยา sirolimus ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน 2-12 มิลลิกรัม/วัน ควบคุมระดับ Trough เป็น 15±5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (ค่าเฉลี่ย 9 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) และได้รับ CsA ควบคุมให้ระดับยา Trough อยู่ที่ 150±25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (ค่าต่ำกว่าปกติร้อยละ 30 ใน 2-3 เดือนแรก ระดับยาจะเป็น 500±50 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) โดยจะเริ่มใช้ CsA ก็ต่อเมื่อระดับ Scr น้อยกว่า 3 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร พบว่าผู้ป่วย 3 รายเริ่ม CsA ที่ 2-4 สัปดาห์ และอีก 3 ราย เริ่มยาที่ 5-8 สัปดาห์ ระยะเวลาที่ไม่ใช้ CsA ประมาณ 16-65 วัน มีผู้ป่วย 4 รายต้องทำการล้างไตระหว่างรอให้ไตทำงาน และไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิด acute rejection จึงได้ทำการศึกษาเพิ่มเติม[51]ในผู้ป่วย 3 กลุ่ม เป็น cohort non randomized ทุกกลุ่มได้รับยา steroid และ Anti IL-2 โดยในกลุ่มที่ 1 delayed graft function จำนวน 43 คน (มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 3 ข้อ ได้แก่ อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 ปี หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เสียชีวิตด้วย cardiovascular disease มีประวัติโรคความดันโลหิตสูงหรือได้รับการช่วยฟื้นคืนชีพ ใช้ vasopressor agent มากกว่า 2 ชนิด ความดันโลหิตน้อยกว่า 90/60 มิลลิเมตรปรอท ปัสสาวะน้อยกว่า 150 ซีซี/ชั่วโมง ในช่วง 4 ชั่วโมงก่อนนำไตออกมา ได้รับเลือดหลายถุง มี CMV หรือ HCV cold ischemic time มากกว่า 24 ชั่วโมง อื่น ๆ ได้แก่ มีค่า PRA มากกว่าร้อยละ 10 มี mismatch มากกว่า 4) ได้รับยา sirolimus จนค่า serum creatinine น้อยกว่า 2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จึงเริ่ม CsA ในขนาด 100 มิลลิกรัม/วัน (ขนาดยาเท่ากับในการศึกษาแรก) กลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยได้รับไตจากผู้บริจากที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ได้รับยา CsA ปกติตั้งแต่ครั้งแรก และกลุ่มที่ 3 ไม่ได้รับ CsA และ sirolimus ในระยะแรก แต่ได้รับ OKT3 หรือ ATGAM ช่วง induction แล้วรอจน serum creatinine น้อยกว่า 2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จึงเริ่มยา CsA ในขนาดเต็มที่เท่ากลุ่มที่ 2 ซึ่งผลการศึกษาดังตารางที่ 2.19

พบว่า การอยู่รอดของ graft ผู้ป่วย จำนวนวันที่เริ่มเกิด rejection ไม่แตกต่างกัน แต่การเกิด rejection มีค่าต่ำกว่าในกลุ่มที่หลีกเลี่ยงการใช้ยา CsA โดยผู้ป่วยทั้ง 7 รายนั้น 6 รายเป็นผู้ป่วย อัฟริกัน-อเมริกัน ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรที่เกิด rejection ได้บ่อยกว่าปกติ และความรุนแรงของการเกิด rejection น้อยที่สุดใน 3 กลุ่ม โดยมีเพียง 1 ราย ที่ต้องใช้ OKT3 ในการรักษา

ดังนั้นในกลุ่มที่ได้รับไตที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิด delayed graft function การใช้ Anti IL-2 และ sirolimus ร่วมกับการเลื่อนระยะเวลาการให้ยา CsA และลดขนาดยา CsA ลง น่าจะทำให้การเกิด acute rejection ลดลงได้

ตารางที่ 2.19 ผลการศึกษา ดังแปลงจาก[51]

	กลุ่มที่1 N=43	*กลุ่มที่2 N=21*	*Pvalue (กลุ่มที่ 1และ 2)*	*กลุ่มที่3 N=18*	*Pvalue (กลุ่มที่ 1และ 3)*
อัตราการอยู่รอดของgraft(%)	93	100	NS	78	0.08
อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย(%)	98	100	NS	95	NS
Acute rejection (n (%))	7(16)	11(52)	0.004	7(39)	0.05
การใช้OKT3 รักษาRejection	1(14)	6(55)	0.05	5(71)	0.03
วันที่เริ่มมีRejectionหลังผ่าตัด	23±18	35±34	NS	33±19	NS

กลุ่มที่1 = SRL+delayed low dose CsA,*กลุ่มที่2* = normal dose CsA, *กลุ่มที่3* = noSRL and CsA and delayed high dose CsA

ข. ในกลุ่ม primary mismatch allograft

การศึกษาแบบ multicenter randomized control trial[13] ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต จำนวน 576 คน อายุ 15-71 ปี มี HLA mismatch โดยเฉลี่ย 3.5±1.4 ทุกกลุ่มได้รับยา CsA ในขนาดปกติ โดยวัดระดับยา trough ในเดือนที่ 2 เป็น 200-400 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในเดือนที่ 3 เป็น 200-300 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจากนั้นอยู่ที่ระดับ 150-250 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ไม่ได้รับ Anti IL-2 และได้ MMF หรือ AZA ในกลุ่มที่ 1 จำนวน 227 คน และกลุ่มที่ 2 จำนวน 219 คน ได้รับ sirolimus ชนิดน้ำ สำหรับรับประทานขนาด 6-15 มิลลิกรัม หลังผ่าตัด 24-48 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ 1 ได้รับยา sirolimus 2 มิลลิกรัม/วัน ต่อไป กลุ่มที่ 2 ได้รับยาขนาด 5 มิลลิกรัม/วัน กลุ่มที่ 3 จำนวน 130 คน ไม่ได้รับยา sirolimus ทุกกลุ่มมีระดับ CsA โดยเฉลี่ยเท่ากัน ไม่มีการวัดระดับยา sirolimus ในเลือด

ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างในด้านการอยู่รอดของ graft และผู้ป่วย การทำงานของไตที่ปลูกถ่าย แต่พบการเกิด acute rejection ลดลงในกลุ่มที่ได้รับยา sirolimus 2 มิลลิกรัมและ 5 มิลลิกรัม เมื่อเทียบกับกลุ่ม CsA โดยมีค่าร้อยละ 24.7 (56/227) ร้อยละ 19.2 (42/219) และร้อยละ 41.5 (54/130) ตามลำดับ (ค่า p=0.003 และ <0.001) โดยความรุนแรงของการเกิด rejection ไม่แตกต่างกัน พบผลข้างเคียงมากกว่าในกลุ่มที่ใช้ยา sirolimus โดยมีค่ามากขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น สรุปร้อยละผลข้างเคียงที่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ของกลุ่มที่ได้รับยา sirolimus 2 มิลลิกรัม 5 มิลลิกรัม และไม่ได้รับยาตามลำดับ ดังนี้ ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ร้อยละ 11, 23 และ 3 ภาวะ cholesterol ในเลือดสูง ร้อยละ 37, 44 และ 20 ภาวะไขมันสูงร้อยละ 35,50 และ 18 เลือดกำเดาร้อยละ 3, 9 และ 0 ผื่นร้อยละ 4, 14 และ 5 herpes mucosa ร้อยละ 10, 19 และ 8 (p=0.002) ภาวะซีดร้อยละ 16, 27 และ 13 (p=0.003)

กล่าวโดยสรุป sirolimus น่าจะลดการเกิด acute rejection ในกลุ่มที่มี HLA mismatch สูง ๆ ได้ แต่มีผลข้างเคียงมากขึ้น ซึ่งอาจเนื่องมาจากการไม่ได้วัดระดับยาในเลือด อย่างไรก็ตาม มีรายงานการใช้ sirolimus ในผู้ป่วย mismatch allograft และสามารถควบคุมภาวะไขมันในเลือดสูง โดยการใช้ยาลดไขมันได้อย่างดี โดยที่พบ acute rejection ลดลงเช่นเดียวกับการศึกษานี้

2.5.9.3 การใช้ยา sirolimus เพื่อหยุด streroid (steroid withdrawal)

มีการศึกษาน้อยกว่าการหยุดยา CsA การศึกษา pilot study โดย Mahalati และ Kahan [52] ทดลองหยุดยา steroid ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 156 ราย ที่ได้รับ sirolimus และ CsA หลังจากใช้ยา steroid ตั้งแต่ 1 สัปดาห์ ถึงมากกว่า 2 ปี (เวลาเฉลี่ย 379 วัน) โดยควบคุมระดับ Trough ของ CsA ไว้ที่ 200-500 นาโนกรัม/มิลลิกรัม ควบคุมระดับของ sirolimus ไว้ที่ 10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจากการติดตามผล 3 ปี ผู้ป่วย 117 ราย (ร้อยละ 75.4) ยังคงไม่ต้องใช้ยา steroid โดยมีผู้ป่วยต้องกลับไปใช้ steroid ใหม่จาก acute rejection ร้อยละ 6.4 chronic rejection ร้อยละ 5.1 และทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ร้อยละ 3.9 โดยอัตราการเกิด acute rejection เกิดขึ้นบ่อยกว่าในผู้ป่วยที่หยุดยา steroid ก่อนให้ยาครบ 6 เดือน

Hricik และคณะ[53] รายงาน preliminary result ของ pilot study ที่ศึกษาในผู้ป่วย อัฟริกัน-อเมริกัน โดยใช้ sirolimus และ Tacrolimus ไม่ได้ใช้ antibody ในการ induction ให้ sirolimus 15 มิลลิกรัม หลังผ่าตัดต่อด้วยยาเพื่อให้ได้ระดับยาที่ Trough เป็น 10-15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ให้ระดับ Trough Tacrolimus เป็น 5-8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วย 30 รายจาก 44 ราย หยุดยา prednisolone หลังปลูกถ่ายไต 3 เดือน ติดตามผลที่ 3-26 เดือน (เฉลี่ย 14.3$\pm$7.7 เดือน) พบผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 6.7) มี acute rejection 1 รายมี HUS 5 เดือน หลังหยุดยา และต้องได้รับ prednisolone อีกครั้ง ผู้ป่วย 27 รายที่ยังคงหยุดยา มีค่าเฉลี่ย serum creatinine สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา prednisolone (1.47$\pm$0.4 เทียบกับ 1.32$\pm$0.04 มิลลิกรัม/เดซิลิตร p=0.03) ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ การหายของแผลช้า ซึ่งพบถึง 20 ราย (ร้อยละ 45) โดยพบ fluid collection 2 ราย lymphocele 7 ราย urine leak 2 ราย wound dehiscence และ infection 9 ราย ผลข้างเคียงหลักอีกชนิด ได้แก่ การเกิดเบาหวาน 10 ราย (ร้อยละ 30) แม้ว่าจะไม่ได้รับ steroid และไม่เคยเป็นเบาหวานมาก่อน

โดยสรุป sirolimus อาจจะช่วยหยุด steroid ได้ แต่การเกิดภาวะแทรกซ้อนยังมีอยู่ทั้ง 2 การศึกษา ประกอบกับมีการรายงานผลการศึกษาน้อย จึงยังต้องการการศึกษา control trial ขนาดใหญ่ต่อไป

2.5.9.4 การใช้ยา sirolimus ในการรักษา refractory rejection

การศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 36 ราย[54] ที่มี acute rejection grade IIB หรือ III (Banf 1993 criteria) ซึ่งรักษาไม่ได้ด้วยการใช้ pulse methyl prednisolone และ/หรือ oral recycling ของ steroid และได้รับ OKT3 หรือ ATGAM อย่างน้อย 14-21 วัน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ใช้

sirolimus 24 ราย และกลุ่มที่ได้รับ MMF 12 ราย โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับยา CsA และ prednisolone ร่วมไปด้วย โดยการให้ sirolimus ขนาด 7 มิลลิกรัม/ตารางเมตร 5 วัน (เฉลี่ย 10-20 มิลลิกรัม/วัน) หลังจากนั้นใช้ขนาด 5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร (เฉลี่ย 5-10 มิลลิกรัม/วัน) กลุ่มที่ได้รับ MMF ใช้ยาขนาด 1.5-2 กรัม/วัน อาจเพิ่มเป็น 3 กรัม/วัน ถ้าผู้ป่วยทนผลแทรกซ้อนของยาได้ ติดตามผลที่ 1 ปี พบว่าในกลุ่มที่ 1 สามารถรักษา rejection ได้ 23 ราย (ร้อยละ 96) และในกลุ่มที่ 2 รักษาได้ 8 ราย (ร้อยละ 67) p=0.03 เกิด acute rejection หลังได้รับยา 1 ราย (ร้อยละ 4) และ 1 ราย (ร้อยละ 8) ตามลำดับ โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการอยู่รอดของไต (graft survival) ที่ 1 ปี ในกลุ่มที่ 1 เป็น 20 ราย (ร้อยละ 83) และกลุ่มที่ 2 เป็น 8 ราย (ร้อยละ 67) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวโดยสรุป การใช้ยา sirolimus ในการรักษา refractory rejection นั้นได้ผลไม่ชัดเจน

2.5.9.5 การใช้ยา sirolimus ร่วมกับยาอื่น ๆ

ก. การศึกษาโดยใช้ sirolimus ร่วมกับ AZA และ prednisolone

รายงานในปี 1999[28] ศึกษาผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตจำนวน 83 ราย ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 41 ราย ใช้ sirolimus เป็นหลัก โดยใช้ขนาดยา loading 16-24 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน หลังจากนั้นให้ 8-12 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน จนครบ 7-10 วัน หลังจากนั้นควบคุมระดับ Trough ของยาเป็น 30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร 2 เดือน และ 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจากนั้น ส่วนกลุ่มที่ 2 จำนวน 42 คน ใช้ยา CsA ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ควบคุม Trough ของยาเป็น 200-400 นาโนกรัม/มิลลิลิตร 2 เดือน และ 100-200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจากนั้น โดยกลุ่มที่ใช้ยา sirolimus ให้ยา AZA ขนาดประมาณ 50 มิลลิกรัม/วัน ในขณะที่กลุ่มที่ใช้ยา CsA ให้ยา AZA ประมาณ 100 มิลลิกรัม/วัน ผลการศึกษาที่ 1 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการอยู่รอดของไต อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และการเกิด acute rejection ดังตารางที่ 2.20

ตารางที่ 2.20 ผลการใช้ยา sirolimus เทียบกับ CsA (ร่วมกับ AZA และ prednisolone)

	SRL(n=41)	*CsA(n=42)*
การเกิดRejection(จากผลชิ้นเนื้อไต)ที่ 6 เดือน	17(41%)	16(42%)
เกรด1	6	9
เกรด2	9	6
เกรด3	2	1
ความจำเป็นในการใช้OKT3หรือATG	7(17%)	5(12%)
อัตราการอยู่รอดของไต	40(98%)	38(90%)
อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย	41(100%)	41(98%)

ผล GFR ต่ำกว่าในกลุ่ม sirolimus ที่ 3, 4 เดือน คือ 66.1+3.3 และ 67.5+3.5 เมื่อเทียบกับ CsA เป็น 54.2+3.3 และ 55.2+3.2 ($p<0.05$) พบผลข้างเคียงในกลุ่ม sirolimus มีค่า triglyceride สูง ร้อยละ 51 เทียบกับร้อยละ 12 cholesterol สูง ร้อยละ 44 เทียบกับร้อยละ 14 ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ร้อยละ 37 เทียบกับร้อยละ 0เม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 39 เทียบกับร้อยละ 14 ระดับโปตัสเซียมต่ำ ร้อยละ 34 เทียบกับร้อยละ 0 ปวดข้อ ร้อยละ 20 เทียบกับร้อยละ 0 เหงือกบวมร้อยละ 0 เทียบกับร้อยละ 10 พบการติดเชื้อปอดบวมร้อยละ 17 เทียบกับร้อยละ 2 ($p<0.05$) แต่การติดเชื้อ herpes zoster ไม่แตกต่างกัน

กล่าวโดยสรุป การใช้ sirolimus ร่วมกับ AZA แทน CsA สามารถทำได้โดยไม่เปลี่ยนแปลงผลดีในเรื่องการทำงานของไต แต่เนื่องจากการใช้ sirolimus ในขนาดสูง จึงพบผลข้างเคียงมากกว่า CsA

ข. การใช้ sirolimus ร่วมกับยา tacrolimus

การใช้ sirolimus ร่วมกับ tacrolimus ในระยะแรกให้ tacrolimus ในขนาดต่ำ ใน pilot study ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 25 ราย ได้รับยา sirolimus ร่วมกับ tacrolimus และ simulect (ควบคุม Trough tacrolimus เป็น 3-5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และใช้ยา sirolomus 5 มิลลิกรัม/วัน) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 25 ราย ได้รับยา CsA ร่วมกับ MMF และ simulect (ควบคุม AUC ที่ 4 ชั่วโมง ของ CsA เป็น 4400-5500 ไมโครกรัม.ชั่วโมง/ลิตร และใช้ MMF 2 กรัม/วัน) ในระยะเวลา 9 เดือน ไม่พบความแตกต่างกันทั้งในด้านอัตราการอยู่รอดของไต อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย การทำงานของไต และผลข้างเคียงอื่น ๆ

มีการใช้ยา tacrolimus และ sirolimus ในขนาดต่ำร่วมกับ prednisolone โดยให้ค่า Trough ของ tacrolimus เป็น 5-7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และของ sirolimus เป็น 6-8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร [55] ในผู้ป่วย 11 ราย ติดตามผลเฉลี่ย 416 วัน พบว่าค่า serum creatinine โดยเฉลี่ยเป็น 120 ไมโครโมล/ลิตร ไม่พบ rejection, graft loss และไม่พบผลข้างเคียงในด้านภาวะไขมันในเลือดสูงหรือภาวะเกร็ดเลือดต่ำ

การศึกษาโดยการใช้ยา sirolimus ขนาดต่ำ โดยใช้ tacrolimus ขนาดปกติ[56] เป็น prospective randomized multicenter trial ในผู้ป่วย 104 ราย ทุกรายได้รับ tacrolimus ขนาดปกติ (ควบคุม trough ที่ 10-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร 15 วันแรก และ 10-15 นาโนกรัม/มิลลิตร ช่วง 15-46 วัน หลังจากนั้น 5-15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ร่วมกับ prednisolone โดยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 28 ราย ไม่ได้รับยาอื่นเพิ่ม 3 กลุ่มที่เหลือได้รับยา sirolimus 0.5 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 25 ราย ได้รับยา 1 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 26 ราย และได้รับยา 2 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 26 ราย ระดับของ sirolimus อยู่ในช่วง trough 1-3 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทั้ง 3 กลุ่ม ติดตามผลการศึกษาที่ 6 เดือน อัตราการอยู่รอดของไตเป็นร้อยละ 96.4, 84, 88 และ 84.6 ตามลำดับ ($p=0.504$) โดย graft ที่ loss เกิดจาก non function ของ graft ด้วย

สาเหตุต่าง ๆ ตั้งแต่แรกผ่าตัด การเกิด acute rejection พบ 8 ราย (ร้อยละ 28.6) 2 ราย (ร้อยละ 8) 2 ราย (ร้อยละ 8) และ 1 ราย (ร้อยละ 3.8) ตามลำดับ (p=0.014) การเกิด hypercholesterolemia เป็นร้อยละ 21.4, 36, 48 และ 50 ตามลำดับ (p=0.019) การเกิดเบาหวานพบในกลุ่มที่ 1 จำนวน 1 ราย และกลุ่มที่ 4 จำนวน 2 ราย การติดเชื้อพบใกล้เคียงกันในทุกกลุ่ม จะเห็นได้ว่าอัตราการเกิด rejection แม้ว่าจะได้รับยา sirolimus ในขนาดต่ำก็มีค่าต่ำมาก (การศึกษาใน CsA [12] ที่ 6 เดือน โดยใช้ sirolimus 2 มิลลิกรัม อัตราการเกิด rejection เป็นร้อยละ 16.9 และที่ 5 มิลลิกรัม เป็นร้อยละ 12) อย่างไรก็ตามเมื่อขนาดยาสูงขึ้นอัตราการเกิดผลข้างเคียงก็สูงขึ้น และการติดตามผลยังน้อยจนเกินกว่าจะสรุปได้แน่ชัด

โดยสรุปการใช้ยา sirolimus ร่วมกับ tacrolimus น่าจะทำได้ และน่าจะสามารถลดขนาดยา sirolimus หรือ tacrolimus ลงได้ อันจะมีผลทำให้ผลข้างเคียงต่ำลง

ค. การใช้ยา sirolimus ร่วมกับ MMF

หลังจาก Groth และคณะ[28] รายงานการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยที่ได้รับยา sirolimus, AZA และ steroid ถึงร้อยละ 41 Kreis และคณะ[28] พยายามจะลดอัตราการเกิด acute rejection โดยการปรับสูตรการรักษา โดยใช้ sirolimus, MMF และ steroid ให้ระดับยา sirolimus 30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในผู้ป่วย 40 ราย และให้ CsA ควบคุมระดับยา trough เป็น 200-400 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 38 ราย ผู้ป่วยทุกคนได้รับ MMF ขนาด 2 กรัม/วัน และ steroid ไม่ใช้ antibody ในการ induction พบว่ากลุ่มที่ได้รับ sirolimus มีอัตราการเกิด rejection ร้อยละ 27.5 เทียบกับร้อยละ 18.4 โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า serum creatinine ในกลุ่ม sirolimus ต่ำกว่า คือ 1.45 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เทียบกับ 1.62 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มที่ได้รับ CsA มีอัตราการติดเชื้อ CMV กรดยูริกสูง และการสั่น (tremor) มากกว่า โดยในกลุ่มที่ได้ sirolimus มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ท้องเสีย ภาวะไขมันสูง (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia) สูงกว่า

การเกิดท้องเสียเชื่อว่าเกิดจากระดับ MPA ในเลือดสูง (ค่าเฉลี่ย AUC ของยาเมื่อให้ร่วมกับ sirolimus 42.4 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร ในขณะที่ถ้าให้ร่วมกับ CsA เป็น 31.5 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร) และการที่พบ CMV ในกลุ่ม CsA สูงกว่า ทำให้เป็นที่สนใจกันมากขึ้นว่า sirolimus อาจจะมีคุณสมบัติเกี่ยวกับ virostatic และอาจมีบทบาทเรื่องการติดเชื้อ herpes และ EBV ในอนาคต

นอกจากนั้น การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย rejection ก็มีการนำ MMF ไปใช้ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วในหัวข้อ rejection

2.5.10 ความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา

มีการสังเกตพบความแตกต่างในการใช้ยาต่าง ๆ ในระหว่างเชื้อชาติเป็นระยะเวลายาวนาน[57] เช่น ในช่วงทศวรรษที่ 1950 มีการสังเกตการใช้ขนาดยา chlorpromazine พบว่า ในประเทศอังกฤษ

ต้องใช้ขนาดยาเฉลี่ย 300 มิลลิกรัม/วัน ในสวิสแลนด์และฝรั่งเศษ ใช้ขนาดยาประมาณ 800 มิลลิกรัม/วัน และสหรัฐอเมริกาใช้ขนาดยา 4000 มิลลิกรัม/วัน มีการพบความแตกต่างมากขึ้นเรื่อย ๆ เช่น พบว่าคนเอเชียมีเอนไซม์ที่ทำให้มีการเปลี่ยนแอลกอฮอล์เป็นแอลดีไฮด์ (aldehyde) ได้เร็วกว่าชาว caucacian ทำให้มีอาการหน้าแดงหลังการดื่มสุราเพียงเล็กน้อย พบว่าคนเอเชียใช้ pethidine หรือ codeine ขนาดต่ำกว่าเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว หรือความแตกต่างในการใช้ยาทางจิตเวชหลาย ๆอย่าง ความแตกต่างดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นจากเภสัชจลนศาสตร์ของยา (การดูดซึม การเมตาบอลิสมและการกำจัดยา) และจากเภสัชกลศาสตร์ (ปฏิกิริยาของยาต่อร่างกาย)

การเมตาบอลิสมของยาโดยตับ[11] โดยทั่วไปแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ ระยะที่ 1 และระยะที่ 2 ในระยะที่ 1 จะเป็นการทำให้ยาสามารถละลายน้ำได้ (hydrophilic) โดยอาศัยปฏิกิริยา hydrolysis, reduction, oxidation ทำให้เกิดขั้ว (polar) เกิดการติดหมู่ของสารบางอย่างลงในโมเลกุลของยา ได้แก่ หมู่ amino ($-NH_2$), hydroxyl (-OH), sulhydryl (-SH), carboxyl (-COOH) เอนไซม์ที่สำคัญในปฏิกิริยาของระยะที่ 1 ได้แก่ cytochrome P enzyme (CYP) ยากว่าร้อยละ 60-80 มีการเมตาบอลิสมผ่านเอนไซม์นี้ เอนไซม์ดังกล่าวเป็นโปรตีนซึ่งอยู่ในกลุ่มเดียวกับ heme (super family) ปกติจะอยู่ใน endoplasmic reticulum ในเซลล์ต่าง ๆ ปัจจุบันพบยีนที่ควบคุม CYP มากกว่า 270 gen families โดย 18 gene families พบในคน ซึ่งแตกย่อยออกเป็นอีก 97 CYP genes genes families ในคนที่สำคัญได้แก่ CYP1, CYP2 และ CYP3

CYP1 ประกอบไปด้วย 3 ยีน ได้แก่ CYP 1A1, 1A2 และ 1B1 มีความเกี่ยวข้องกับการกำจัดสารพิษพวก polycyclic aromatic hydrocarbon และ amine ในคน ตัวที่สำคัญที่สุดคือ CYP 1A2 คิดเป็นเป็นร้อยละ 13 ของ CYP ในตับ มีส่วนในการเมตาบอลิสมของยาในกลุ่ม imipramine, caffeine และ theophylline และกระตุ้นโดยการสูบบุหรี่และการกินอาหารปิ้งย่าง

CYP2 เป็น CYP families ที่ใหญ่ที่สุดในคน ประกอบด้วย 13 subfamilies ได้แก่ CYP 2A, CYP 2B, CYP 2C, CYP 2D และ CYP 2E ซึ่งทำให้เกิด CYP 16 ยีน CYP 2C subfamily มีความสำคัญมากที่สุดในเรื่องของการเมตาบอลิสมของยา ประกอบด้วย CYP 2C8, CYP 2C9 และ CYP 2C19 CYP กลุ่มนี้คิดเป็นร้อยละ 20 ของปริมาณ CYP ทั้งหมดในตับ มีส่วนในการเมตาบอลิสมของยา proton-pump inhibitor, NSAIDs, lorsartan, phenyltoin CYP 2C19 ได้รับการศึกษามากในช่วง 20 ปีมานี้ เนื่องจากมีการพบความแตกต่างหลายแบบ (polymorphism) อันทำให้เกิดความแตกต่างในการเมตาบอลิสมในแต่ละเชื้อชาติ เช่น CYP 19*2 และ CYP 19*3 ทำให้มีการกำจัด phenyltoin ช้าลง พบในคน Caucasian เพียงร้อยละ 1-3 ในขณะที่พบในคนเอเชียถึงร้อยละ 13-23 นอกจากนั้น CYP 2C9 ก็พบว่ามีลักษณะความแตกต่างดังกล่าวโดย CYP 2C9*2 และ CYP 2C9*3 ทำให้มีการกำจัดยา warfarin และ phenyltoin ลดลง พบถึงร้อยละ 35 ใน Caucasian แต่พบเพียงร้อยละ 3 ในคนอัฟริกัน-อเมริกัน และร้อยละ 2-8 ในคนเอเชีย และเนื่องจาก CYP 2C9 มีปริมาณมากกว่า CYP 2C19 ถึง 5 เท่า

จึงมีความสำคัญมากกว่าในเรื่องการเมตาบอลิสมของยา CYP อีกชนิดหนึ่งที่มีปริมาณน้อยเพียงร้อยละ 2-4 ของปริมาณ CYP ในตับ แต่มีลักษณะความแตกต่างกันหลายชนิดมาก ได้แก่ CYP 2D6 โดยพบว่า CYP 2D6*4, CYP 2D6*5 และ CYP 2D6*7 ทำให้มีการกำจัดยาน้อย พบในคน Caucasian ร้อยละ 5-10 และในคนเอเชียร้อยละ 1 ในขณะที่ CYP 2D6*2 มีการทำลายยาเร็วมาก มีผลให้ต้องใช้ขนาดยา nortriptylene มากกว่าคนอื่นถึง 5 เท่า จึงได้ระดับยาในเลือดที่เท่ากัน

CYP3 family ประกอบด้วย 5 ยีน คือ CYP 3A4, CYP 3A5, CYP 3A7 และ CYP 3A43 เป็นเอนไซม์กลุ่มสำคัญที่สุดในการเมตาบอลิสมของยา มีปริมาณร้อยละ 30 ของ CYP ทั้งหมดในตับ และร้อยละ 70 ของปริมาณ CYP ในลำไส้ CYP 3A ถูกใช้ในการเมตาบอลิสมของยามากกว่าร้อยละ 50 ในท้องตลาด โดย CYP 3A4 เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญมากที่สุดในคน พบทั้งในเซลล์ตับและเซลล์ลำไส้ โดยพบปริมาณเอนไซม์ในลำไส้ประมาณร้อยละ 10-50 ของปริมาณที่พบในตับ CYP 3A5 มี polymorphism ประมาณร้อยละ 10-30 ของเซลล์ตับในมนุษย์ มีความสำคัญมากในการเมตาบอลิสมยานอกตับ เช่น ลำไส้ ไต และปอด ความแตกต่างของ CYP 3A ในคน บางส่วนเกิดจากลักษณะการแสดงออกและความสามารถของ CYP 3A4 เมื่อเทียบกับ CYP 3A5 สามารถสรุปความแตกต่างของเอนไซม์ CYP ที่พบบ่อยได้ดังตาราง

ตารางที่ 2.21 pharmacogenetics **ของยาในระยะที่** 1[58]

เอนไซม์	*ความแตกต่างในเชื้อชาติต่าง ๆ*	*ตัวอย่างยาที่เกิดผลกระทบ*	*ผลกระทบ*
CYP2D6	6.8%ในสวีเดน 1%ในจีน	Debrisoquin, Sparteine, Nortriptyline Codaine	เพิ่มฤทธิ์ ลดฤทธิ์
CYP2C9	3%ในอังกฤษ	Warfarin,Phenytoin	เพิ่มฤทธิ์
CYP2C19	2.7%ในอเมริกา 3.3%ในสวีเดน 14.6%ในจีน 18%ในญี่ปุ่น	Omeprazole	เพิ่มฤทธิ์
Dihydropyrimidine dehydrogenase	1% เป็น heterozygous	5-FU	เพิ่มฤทธิ์
Pseudocholinesterase	1/3500ในยุโรป	Succinylcholine	เพิ่มฤทธิ์

การเมตาบอลิสมของยาในระยะที่ 2 มีเอนไซม์ที่สำคัญหลายชนิด และมีหลายเอนไซม์ที่มีความแตกต่างกันจนเป็นเหตุให้พบความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติ ได้แก่

N-acetyltransferase (NAT) ในคนประกอบด้วย NAT1 และ NAT2 ยีน ตัวอย่างสำคัญได้แก่ การเมตาบอไลท์ยา isoniacid ในคนเอเชียพบว่าส่วนใหญ่เป็นเอนไซม์ชนิด rapid acetylator ทำให้คนเอเชียต้องการขนาดยา isoniacid ที่สูงกว่า ปริมาณการพบ slow acetylator ได้แก่ Caucasian ร้อยละ 55 อัฟริกัน-อเมริกัน ร้อยละ 41 และเอเชียร้อยละ 8-20

Methyltransferase (MT) ปัจจุบันพบ MT มากกว่า 100 ชนิดในร่างกาย ตัวที่สำคัญได้แก่ thiopurine S-methyltransferase (TPMT) ซึ่งเป็นเอนไซม์เร่งปฏิกิริยา S-methylation ของ thiopurine ซึ่งเปลี่ยนรูปมาจาก AZA ในคนที่พบปริมาณเอนไซม์ต่ำ โดยมียีน $TPMT^{L}/TPMT^{L}$ จะทำให้มี thiopurine ปริมาณสูงในร่างกายหลังรับประทานยา AZA ทำให้เกิดผลข้างเคียงสูง แม้ว่าใช้ยาในขนาดต่ำ โดยพบร้อยละ 0.3 ใน Caucasian และร้อยละ 0.04 ในคนเอเชีย

Sulfotransferase (SULT) พบว่ามี 3 ชนิดที่สำคัญ ได้แก่ SULT 1A1, SULT 2A1 ซึ่งพบมากในตับ และ SULT 1A3 ซึ่งพบมากในทางเดินอาหาร พบว่าเป็นเอนไซม์สำคัญชนิดหนึ่งที่ทำให้มีความแตกต่างของการเมตาบอไลท์ยาในแต่ละคน

Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferases (UGT) ปัจจุบันพบถึง 33 ชนิด โดยพบ 3 ชนิดในคน พบได้มากทั้งในตับ ลำไส้และในไต พบปริมาณต่ำ ๆในปอด ต่อมลูกหมากและผิวหนัง โดยเอนไซม์ UGT 1A1 มีความแตกต่างจาก genetic polymorphism มาก และพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม (mutation) ได้บ่อยที่สุด โดยพบร้อยละ 12 ใน Caucasian และร้อยละ 3 ในคนเอเชีย

สรุปความสำคัญของเอนไซม์ในระยะที่ 2 ได้ดังตารางที่ 2.22

ตารางที่ 2.22 pharmacogenetic ของเอนไซม์ในระยะที่ 2

เอนไซม์	*ความแตกต่างในเชื้อชาติต่าง ๆ*	*ตัวอย่างยาที่เกิดผลกระทบ*	*ผลกระทบ*
NAT 2	52% ในcaucasian 17%ในคนญี่ปุ่น	INH, hydralazine, procainamide	เพิ่มฤทธิ์
UGT 1A1 (TATA-box polymorphism)	10.9%ใน caucasian 4%ในจีน 1%ในคนญี่ปุ่น	Irinotecan biliverdin	เพิ่มฤทธิ์
TPMT	1/300ในcaucasian 1/2500ในคนเอเชีย	Mercaptopurine Azathiopine	เพิ่มฤทธิ์
Catachol-O-methyltransferase	25%ในcaucasian	Levodopa	เพิ่มฤทธิ์

นอกจากการเมตาบอไลท์ยาในตับทั้งสองระยะแล้ว P-glycoprotein (P-gp) เป็นอีกกลไกหนึ่งที่มีผลต่อการเมตาบอไลท์ยา โดย P-gp เป็น ATP-binding casselte (ABC) superfamily ของ transport protein และเป็นผลิตภัณฑ์ของ multidrug resistance gene (MDR) พบ P-gp ยีนในมนุษย์ 2 แบบ คือ MDR1 และ MDR3 โดย MDR1 เท่านั้นที่มีความสำคัญ โดย P-gp เป็น pump ที่นำยาออกจากเซลล์โดยใช้ ATP ที่อยู่บน apical cell ของเยื่อบุลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ ที่ biliary canalicular membrane ของเซลล์ตับ บริเวณท่อไตส่วนต้น และบริเวณ capillary endothelium ของเซลล์สมอง เป็นกลไกป้องกันการเกิดพิษในเซลล์ พบว่ามีความแตกต่างใน MDR1 พบ MDR1*2 ซึ่งทำให้การทำงานของ P-gp เพิ่มขึ้น โดยพบร้อยละ 62 ในคนยุโรป-อเมริกัน และร้อยละ 13 ในคนอัฟริกัน-อเมริกัน

P-gp สามารถขจัดได้ทั้งสารที่มีประจุบวกและไม่มีประจุ โดยสารที่ถูกกำจัดโดย P-gp สารที่กระตุ้นหรือยับยั้ง CYP 3A4/5 มักจะมีผลต่อ P-gp ด้วย ทำให้คิดว่า CYP 3A4/5 และ P-gp เป็นตัวสำคัญในการเมตาบอไลท์ยา เช่น กลไก first-pass metabolism ซึ่งเกิดขึ้นในเซลล์ตับและลำไส้ อาศัยทั้ง CYP 3A และ P-gp ในเซลล์ ยาที่มีผลกระทบจากการไกดังกล่าว เช่น CsA, tacrolimus, midazolam และ saquinavia เป็นต้น การที่ยาผ่านเข้าไปในเซลล์แล้วถูกขับออกมาด้วย P-gp แล้วถูกนำเข้าไปในเซลล์อีกครั้งหลาย ๆ รอบ ทำให้เพิ่มโอกาสที่เซลล์จะถูกเมตาบอไลท์โดย CYP 3A ได้บ่อยขึ้น และมีการทำลายยามากขึ้น

สำหรับยา sirolimus พบว่าถูกเมตาบอไลท์ด้วย CYP 3A4 (และ CYP 3A5) ในลำไส้และตับเป็นสำคัญ โดยสารที่เกิดขึ้นจากการเมตาบอลิสมไม่พบว่ามีฤทธิ์ในการรักษา ดังนั้นความแตกต่างในการเมตาบอลิสมในระยะที่ 1 ของตับ น่าจะมีความสำคัญมากกว่าระยะที่ 2 นอกจากนั้น P-gp ซึ่งออกฤทธิ์ได้กับยาหลาย ๆชนิดก็น่าจะมีความสำคัญและทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติ มีการศึกษาในยา tacrolimus ซึ่งมีเภสัชจลนศาสตร์ของยาผ่านทาง CYP 3A4, P-gp และใช้ protein receptor ตัวเดียวกับ sirolimus พบหลักฐานแสดงถึงความแตกต่างกันระหว่างเชื้อชาติ โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครคนอัฟริกัน-อเมริกันที่มีสุขภาพดี[59] จำนวน 10 ราย คนขาว 12 ราย และคนละตินอเมริกัน 12 ราย แบ่งการศึกษาเป็น 2 ช่วง สลับกัน (cross over trial) ระหว่างยาชนิดรับประทาน 5 มิลลิกรัม และยาฉีดขนาด 0.015 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดนาน 4 ชั่วโมง โดยมี wash out perioid นาน 1 สัปดาห์ และวัดค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ไม่พบความแตกต่างในการใช้ยาฉีดในอาสาสมัครทั้ง 3 กลุ่ม ส่วนความแตกต่างในการใช้ยาชนิดรับประทานแสดงในตารางที่ 2.23

ตารางที่ 2.23 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในเชื้อชาติต่าง ๆ

	African-American (95%CI)	*Caucasian(95%CI)*	*Latin-American (95%CI)*	*P*
Cmax(μg/L)	20.8(14.9-32.2)	37.8(32-48)	33(26.2-46.3)	<0.01
Tmax (hr)	1.6(1.1-2.7)	1.3(1.1-1.6)	1.3(1.1-1.6)	<0.15
AUC 0-72(μg/L/hr)	158(109-241)	254(200-394)	213(161-321)	<0.09
AUC 0-infinity	179(121-285)	293(226-462)	239(179-369)	<0.09
T1/2(hr)	25.8(20.8-33.2)	25.4(22-30)	24.8(21.8-28.9)	<0.82
CL/F(L/hr/kg)*	0.37(0.28-0.57)	0.25(0.14-0.52)	0.31(0.25-0.44)	<0.57
F(%)**	11.9(5.3-18.2)	18.8(11.4-30)	14.4(5.9-28.9)	<0.01

*CL/F = oral clearance ** F = bioavialability

พบว่าในกลุ่มคนอัฟริกัน-อเมริกันมี C_{max} ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีปริมาณยาในร่างกายน้อยกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญ และมีค่า bioavailability ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การตรวจเมตาบอไลท์ของยาที่สำคัญ (13-o-dermethyl tacrolimus) พบว่าต่ำกว่าในกลุ่มคนอัฟริกัน-อเมริกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราส่วนของยาเมื่อเทียบกับเมตาบอไลท์ของยาทั้ง 3 เชื้อชาติ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ คือร้อยละ 4.6$\pm$2, 4.9$\pm$8.4 และ 6$\pm$7 ในกลุ่มคนอัฟริกัน-อเมริกัน คนขาวและคนละตินอเมริกันตามลำดับ ดังนั้น ค่าความแตกต่างไม่ควรจะเกิดจาก first pass metabolism น่าจะเกิดจากความแตกต่างของ CYP 3A4 ในตับ ลำไส้ หรือ P-gp ในลำไส้มากกว่า อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างของ CYP 3A4*1B5 ชัดเจนระหว่างคนผิวดำและผิวขาว[60;61] กรณีของ tacrolimus จึงน่าจะเกิดจาก CYP 3A4 ที่ลำไส้มากกว่า

สำหรับยา sirolimus ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบเช่นนี้ชัดเจน แต่พบว่า ในทางคลินิกต้องใช้ขนาดยาสูงกว่าในผู้ป่วยผิวดำ จึงอาจมีความแตกต่างในทำนองเดียวกัน และยังไม่พบการศึกษาที่แสดงถึงเภสัชจลนศาสตร์ในคนเอเชียอย่างจริงจัง

วิธีการติดตามระดับของยา

มีวิธีการวัดระดับยาหลัก ๆ 3 วิธี ได้แก่ high performance liquid chromatography (HPLC) with UV or MS, immunoassay และ pharmacodynamic

1. high performance liquid chromatography (HPLC) with UV or MS

chromatography คือ วิธีการแยกสารผสมออกจากกันโดยอาศัยคุณสมบัติที่แตกต่างกันของสารนั้น ๆ ที่มีต่อ stationary phase และ mobile phase

chromatography อาจแบ่งตามชนิดของ mobile phase และ stationary phase ได้ดังนี้

	mobile phase	stationary phase
Gas chromatography		
- gas-liquid	Gas	Liquid
- gas-solid	Gas	Solid
Liquid chromatography		
-adsorption	Liquid	Solid
- partition	Liquid	Liquid
- size exclusion	Liquid	Solid
- ion-exchange	Liquid	Liquid
- bonded-phase	Liquid	Liquid
- ion-pair	Liquid	Liquid

Mobile phase ใน liquid chromatography สามารถเปลี่ยนแปลงชนิดและส่วนผสมได้มากมายหลายวิธี ในขณะที่ mobile phase ของ gas chromatography นั้นใช้เฉพาะก๊าซเฉื่อยไม่กี่ชนิด เช่น ไนโตรเจน ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้หลายวิธี นอกจากนี้ liquid chromatography ยังใช้ได้กับสารที่ทนความร้อนไม่ได้ การ recovery ของสารตัวอย่างก็ทำได้ง่ายกว่า และยังมี detector ให้เลือกได้หลายชนิดกว่าด้วย

ความแตกต่างระหว่างวิธี HPLC-UV และ HPLC-MS ในแง่หลักการอยู่ที่การตรวจจับสารที่ผ่านการกรองออกได้ โดยวิธี UV อาศัยหลักการดูดกลืนแสงของยา ถ้าดูดกลืนแสงได้มาก ก็หมายถึงมีระดับยามาก ส่วนวิธี mass spectrometry (MS) นั้น อาศัยหลักการทำให้สารที่ต้องการหาปริมาณ มีการแตกตัวเกิดประจุ หลังจากนั้นอาศัยความแตกต่างระหว่างมวลสารกับประจุ (mass to charge ratio) ที่แตกต่างกัน ความแตกต่างของเครื่อง mass spectrometry ขึ้นอยู่กับส่วนประกอบของเครื่องทั้ง 5 อย่าง ได้แก่ เครื่องฉีดสาร (sample introduction device) การทำให้สารนั้นเกิดประจุ (ionization source) การทำให้ประจุมีความแตกต่างกัน (mass analyzer) การทำให้เกิดภาวะสุญญากาศ (vacuum system) และการแปลผลข้อมูล (ion detector) เครื่องแต่ละแบบก็จะใช้หลักการแตกต่างกันไป เช่น การทำให้สารเกิดประจุ อาจใช้วิธี electron bombardment (ยิง electron เข้าไปโดยตรง) electrospray (การฉีด

สารอนุภาคเล็ก ๆ ผ่านสนามแม่เหล็ก จะทำให้มีการแยกขั้วของสารเอง) matrix assisted laser desorption (MALDI คือการใช้พลังงาน laser ส่งผ่านสารที่เป็น matrix ส่งพลังงานให้สารที่ต้องการตรวจวัดอีกต่อหนึ่ง) หรือ chemical ionization ฯลฯ ส่วนการทำให้เกิดประจุที่แตกต่างกัน (mass analysis) ก็อาจใช้วิธีการผ่านสนามแม่เหล็ก (double focusing magnetic sector) วิธี tandem mass analyzer คือการนำ ion ที่เกิดขึ้นผ่านสนามแม่เหล็ก หลังจากนั้นทำให้สารมีการแตกตัวซ้ำ แล้วผ่านสนามแม่เหล็กวัดความแตกต่างอีก ดังนั้นจะคล้ายกับการทำ MS หลาย ๆ ครั้ง ใช้สัญลักษณ์แทนว่า MS^n โดย n แทนจำนวนครั้งของการทำให้เกิด ion ใหม่ ปัจจุบันวิธี HPLC MS/MS ถือว่ามีความเที่ยงตรงสูงที่สุดในการวัดระดับยา sirolimus

กล่าวโดยสรุปพบว่า วิธีการ HPLC-UV นั้นใช้ปริมาณเลือดมากกว่า (1-2มิลลิลิตรเทียบกับ 0.5-1 มิลลิลิตร) ใช้เวลามากกว่า (33-70 นาที เทียบกับ 6-35 นาที) ตรวจหาสารได้ที่ความเข้มข้นต่ำสุดได้ที่ 0.4-2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในขณะที่วิธี HPLC-MS ค่าต่ำสุดที่วัดได้เป็น 0.25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ HPLC-UV มีความสามารถในการตรวจจับสาร (% recovery) ต่ำกว่า (ร้อยละ 35-96 เทียบกับร้อยละ 88-98) ในปัจจุบันการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้เป็นหลักในการหาระดับยา ได้แก่ วิธีการ HPLC-MS แต่ค่าใช้จ่ายในการทำสูงกว่า ดังนั้นในช่วงเริ่มต้น จึงใช้วิธีการ HPLC-UV ในการศึกษานี้

2. วิธี Immunoassay

เป็นวิธีที่ใช้รองลงมาจาก HPLC มีการใช้ในการศึกษาบางการศึกษา ใช้หลักการ microparticle enzyme immunoassay (MEIA) โดยใช้เลือด (whole blood) มาผ่านสารที่ทำให้ตกตะกอน นำ supernatant มาผสมกับ microparticle ที่มี anti-sirolimus เคลือบอยู่ จากนั้นใส่ sirolimus ที่ติดสลากด้วย alkaline phosphatase ลงไป ซึ่งจะเกิดการแย่งจับกันระหว่าง sirolimus ในเลือดและ sirolimus ที่ติดสลาก จากนั้นนำไปล้าง แล้วใส่ 4-methylumbelliferyl phosphate ลงไป สารนี้จะทำปฏิกิริยากับ phosphate enzyme ที่ติดสลากไว้ เกิดแสง fluorescent ขึ้น ถ้ามีแสงมาก หมายถึง มี sirolimus ในเลือดอยู่น้อย

Calibration range ของวิธีนี้อยู่ที่ 0-30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร โดยมีความไวเฉลี่ย 1.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ระดับต่ำที่สุดของยาที่วัดได้เป็น 3 นาโนกรัม/มิลลิลิตร การวิเคราะห์หาสาร (analytical recovery) ที่ระดับยา 5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็นร้อยละ 94.2 เป็นวิธีที่ทำง่าย ใช้ได้ง่าย เสียเวลาน้อย แต่มีข้อเสียที่สำคัญคือ มักจะได้ค่ายาเกินกว่าเป็นจริง เนื่องจาก anti sirolimus จับกับ metabolite ของ regression equation เป็น MEIA = 1.37 x HPLC-MS + 1.40 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (r=0.96) โดยเฉลี่ยค่าที่ได้มากกว่า HPLC-MS ร้อยละ 42.5$\pm$16.9 พบว่าค่าจะใกล้เคียงกันมากขึ้น เมื่อค่าที่วัดจาก HPLC-MS สูงขึ้น อาจเนื่องจากอัตราส่วนของยาต่อ metabolite มากขึ้น ปัจจุบันยังไม่สามารถนำใช้ทางคลินิกได้

3. **วิธี** pharmacodynamic

คือการศึกษาการออกฤทธิ์ของยาโดยตรง มีวิธีหลักอยู่ 2 วิธี ได้แก่ การหาความสามารถในการยับยั้ง $p70^{S6k}$/S6 phosphorylation ของยา โดยใช้ cytosol ของ mononuclear เซลล์เป็นแหล่ง $p70^{S6k}$ และ incubate ตัวอย่างเลือดร่วมกับ (gamma-^{32}p)-ATP วัดปริมาณ ^{32}p ที่ได้ออกมา

อีกวิธีหนึ่งเรียกว่า radioreceptor assay ใช้การแย่งจับกันระหว่าง [3H]-dihydro-FK506 และ sirolimus (เนื่องจากจับกับ receptor ตัวเดียวกัน) โดยสกัด immunophillin จาก immune cell โดยเลือกโปรตีนขนาด 14-52 kDa มาใช้ แต่ metabolite ของ sirolimus ก็สามารถจับกับ immunophillin ได้ประมาณร้อยละ 21-25 จากการศึกษาเปรียบเทียบวิธี radioreceptor assay โดยใช้ immunophillin 52 kDa กับวิธี HPLC-UV พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างทั้งสองวิธีเป็น radioreceptor assay = 0.92xHPLC + 0.79 มีการศึกษาพบว่า วิธีนี้ไวกว่า HPLC ในการพบพิษของยา (เกร็ดเลือดต่ำ) ในปัจจุบันยังไม่สามารถพัฒนาให้ง่ายพอที่จะใช้ทางคลินิกได้ แต่เป็นวิธีที่น่าสนใจ เนื่องจากเป็นการวัดการทำงานของยาโดยตรง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (research design)

การศึกษาแบบพรรณนา (descriptive study)

ระเบียบวิธีวิจัย (research methodology)

การศึกษาแบบพรรณนา ใช้ยาไซโรลิมุสขนาดคงที่ จัดทำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยโครงร่างการวิจัยจะต้องได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการจริยธรรมก่อนที่จะมีการเริ่มการศึกษา และมีการเขียนใบยินยอมการเข้าร่วมงานวิจัยของกลุ่มตัวอย่างทุกคนก่อนเข้าร่วมการศึกษา

ประชากร (population) **และกลุ่มตัวอย่าง** (sample)

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย (target population) คือ อาสาสมัครชาวไทยที่สุขภาพร่างกายปกติ

ประชากรตัวอย่าง (sample population) คือ อาสาสมัครชาวไทยที่สุขภาพปกติที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กลุ่มประชากรสุขภาพดี คัดเลือกจากบุคลากรหรือประชาชนทั่วไปที่สนใจ และยินดีเข้าร่วมเป็นอาสาสมัคร ที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ที่สนใจเข้าร่วมเป็นกลุ่มตัวอย่าง โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าเป็นกลุ่มตัวอย่าง (inclusion criteria)

ประชากรเพศชายและหญิง อายุระหว่าง 18-45 ปี สุขภาพปกติ มีการทำงานของไตปกติมากกว่า 1 ปี โดยถ้าเป็นผู้ป่วยหญิงจะต้องหลีกเลี่ยงการมีบุตรในช่วงที่ทำการศึกษา ค่าดัชนีมวลของร่างกาย (BMI) ระหว่าง 18-24 และผ่านการตรวจร่างกาย ตรวจเลือดค้นหาความผิดปกติของระบบต่าง ๆ (CBC, BUN, Cr, Electrolyte, LFT, Ca^{++}, PO_4,lipid profile)

เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ประชากรที่มีประวัติโรคหัวใจ โรคทางต่อมไร้ท่อ โรคทางเดินอาหาร โรคทางโลหิตวิทยา โรคตับ โรคทางสมอง และโรคทางระบบทางเดินหายใจ
2. ประชากรที่ใช้ยารับประทานหรือยาฉีดอื่น ๆ ภายใน 30 วัน ก่อนการศึกษา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาทางจิตเวช
3. ประชากรที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มยาปฏิชีวนะแมคโคลไรด์ (macrolide antibiotics) เช่น อะซิโทรไมซิน (azithromycin) คลาริโทรไมซิน (clarithromycin) และอิริโทรไมซิน (erythromycin)
4. ประชากรที่มีภาวะต่าง ๆ ที่รบกวนการดูดซึมของยา

5. ประชากรที่มีโรคเฉียบพลัน รวมถึงการติดเชื้อในทางเดินหายใจ ภายใน 2 สัปดาห์ก่อนการศึกษา

6.ผู้ป่วยหญิงที่มีโอกาสมีบุตรภายใน 1 เดือน

เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (sample technics)

Qouta sampling

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size determination)Brattstrom

นัยสำคัญทางสถิติ กำหนดให้ค่า $\alpha = 0.05$

จำนวนตัวอย่างที่ต้องการคำนวณจากสูตร

$$n = \frac{Z_{\alpha}^{2}\sigma^{2}}{\Delta^{2}}$$

จากการศึกษาของ **Brattstrom** และคณะ[13] รายงานในปี 2000 ค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟ ความเข้มข้น-เวลา (AUC_{0-24})ของอาสาสมัครที่ได้รับยาขนาด 3 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ร่างกายมีค่า 276 และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน(σ)มีค่า 125 ให้ค่าค่าความแตกต่าง = 25 เปอร์เซ็นของค่าเฉลี่ย (25/100*276 = 70) ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ประมาณ 12 คนจากสูตร

$$N = (1.96)^{2}(125)^{2} / (70)^{2} = 12$$

ในการศึกษานี้จะใช้จำนวนตัวอย่าง 10-12 คน

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

วิธีการ (procedure)

กลุ่มตัวอย่างจะได้รับยาน้ำขนาด 6 มิลลิกรัม ผสมน้ำส้ม 240 ลูกบาศก์เซนติเมตร ในเวลา 8.00 น. หลังจากนั้นจะเก็บตัวอย่างเลือดจากเส้นเลือดดำปริมาณ 5 ลูกบาศก์เซนติเมตร ก่อนให้ยาและที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาขนาด 6 มิลลิกรัม ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บในหลอดเลือดที่มี EDTA (sodium ethylenediaminetetracetic acid) และเขย่าพลิกหลอด 4-5 ครั้ง และเก็บในอุณหภูมิ –70 $^{\circ}$C จนกว่าจะได้รับการตรวจความเข้มข้นของยา

การหาค่าต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ทำได้ที่ pharmaceutical technology service center ภาควิชาเภสัชวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย การวัดระดับยาในเลือดและน้ำเลือด (whole blood and plasma) ทำตามวิธีการของฝ่ายวิจัยบริษัท Wyeth-Ayerst in Princeton นิวเจอซี โดยใช้วิธี high-performance liquid chromatography และ UV spectrometry ร่วมกับการลดความผิดพลาดของการวัดจาก secorapamycin ซึ่งเกิดจากการเมตาบอลิซึมของยา

วิธีวัดระดับยาโดยสังเขป:

1. ปิเปตเลือด 0.5 ซีซี ลงใน หลอด screw cap (Teflon-lined) ขนาด13 x 100 มิลลิลิตร
2. ใส่ standard spiking solution 75 ไมครอน ในทุกหลอดยกเว้น blank samples
3. ทำให้เข้ากันโดยใช้ Vortex
4. เติมสารละลาย 5% zinc sulphate 1 ซีซี
5. เติมสารละลาย acetone1 ซีซี
6. ปิดหลอดและทำให้เข้ากันโดยใช้ Vortex 20 วินาที
7. ปั่น 3000 รอบต่อนาทีนาน 5 นาที
8. เทส่วนใสของสารละลาย ในหลอด screw cap (Teflon-lined)
9. ใส่ 100 mM NaOH 200 ไมครอนในแต่ละหลอด และทำให้เข้ากันโดยใช้ Vortex
10. ใส่ l-chlorobutane 2 ซีซีในแต่ละหลอด.
11. ปิดหลอดและทำให้เข้ากันโดยใช้ Vortex 1 นาที
12. ปั่น 3000 รอบต่อนาทีนาน 5 นาที
13. แยกส่วน organic layer ใส่ในหลอด conical screw cap (Teflon-lined)ขนาด 10 ซีซี
14. ทำให้แห้งโดยไนโตรเจน (15 psi) ที่อุณหภูมิ 22องศาเซลเซียสนาน 30 นาที (จนแห้ง)
15. ใส่ mobile phase 150 ไมครอน ปิดหลอดและทำให้เข้ากันโดยใช้ Vortex 15 วินาที
16. ใส่ hexane 500ไมครอน ปิดหลอดและทำให้เข้ากันโดยใช้ Vortex 30 วินาที
17. ปั่น 3000 รอบต่อนาทีนาน 2 นาที
18. เทส่วนชั้น hexane ออก
19. ทำให้แห้งโดยไนโตรเจน (15 psi) ที่อุณหภูมิ 22องศาเซลเซียสนาน 1 นาที เพื่อกำจัด hexaneที่เหลือ
20. นำสารที่สกัดได้ใส่ autosampler vials

ตัวแปรในงานวิจัย

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของไซโรลิมุสในเลือด (whole blood) ถูกวัดโดยใช้วิธี noncompartmental method ความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) และเวลาที่ใช้เพื่อให้ถึงระดับความเข้มข้นสูงสุด อ่านจากค่าความเข้มข้น-เวลา ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (linear-regression) 3-4 จุดสุดท้ายของกราฟถูกใช้เพื่อหาความชันของกราฟ (Ke) ค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{1/2}$) คิดจากสูตร 0.693/Ke พื้นที่ใต้กราฟ ความเข้มข้น-เวลา (AUC_{0-24}) คิดจาก trapezoidal rule

ความปลอดภัยของยาพิจารณาจากผลข้างเคียงจากอาการแสดง การตรวจร่างกาย และผลทางห้องปฏิบัติการ โดยการตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันที่ 0 และวันที่ 7 หลังจาก

ได้รับยา การบันทึกสัญญาณชีพ ได้แก่ อุณหภูมิของร่างกาย อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ และความดันโลหิต หลังจากได้รับยา 0,0.5,1,1.5,2,2.5,3,4,6,8,12 และ 24 ชั่วโมง

การรวบรวมข้อมูล (data collection)

เก็บข้อมูลโดยผู้วิจัย

1. บันทึกข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ระยะเวลาหลังเปลี่ยนไต การตรวจร่างกายทั่วไป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC, LFT. BUN, creatinine,

2. ค่า whole blood sirolimus ในเลือดที่ 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง

3. ค่า maximal plasma concentration (C_{max}) ของ sirolimus และค่า time of maximum plasma concentration (t_{max}) ของ sirolimus สามารถดูได้จาก concentration-time data โดยตรง

การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

เก็บข้อมูลความเข้มข้นของยาในอาสาสมัครแต่ละคน คิดค่าเฉลี่ย (mean) ของความเข้มข้นสูงสุดในเลือด เวลาที่ใช้ในการเกิดความเข้มข้นสูงสุดของยา ค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา ค่าครึ่งชีวิตของยา อัตราการกำจัดยา และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าดังกล่าวของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม โดยใช้ unpaired T test

เปรียบเทียบความสัมพันธ์ของอายุ เพศ น้ำหนัก กับความเข้มข้นของยาในเลือดในแต่ละเวลา โดยใช้สถิติ linear regression สามารถสรุปเป็นตารางได้ดังนี้

ตารางที่ 3.1 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์	*วิธีการทางสถิติ*
1. ค่า maximum whole blood concentration ของ sirolimus 2. ค่า time of maximum whole blood concentration ของ sirolimus 3. ค่า minimum whole blood concentration (C_{trough}) ของ sirolimus	Mean $\pm$ SD
4. ความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการรับประทานยา sirolimus	paired t-test
5. ความสัมพันธ์ของข้อมูลพื้นฐานกับค่าเฉลี่ย AUC_{0-24} ของ sirolimus	Correlation
6. ความสัมพันธ์ของ sirolimus ณ เวลาต่างๆ กับค่า AUC_{0-24}	Linear regression analysis
7. ความสัมพันธ์ของ sirolimus มากกว่า 1 ค่าเพื่อทำนายค่า AUC_{0-24}	Stepwise linear regression analysis

ปัญหาทางจริยธรรม (ethical consideration)

อาสาสมัครต้องมีความเต็มใจที่จะเข้าร่วมโครงการ และต้องเป็นผู้ที่ผ่านเกณฑ์เท่านั้น จึงจะได้รับการคัดเลือกเป็นกลุ่มตัวอย่าง โดยจะได้รับยาเพียง 2 ขนาดเท่านั้นตลอดการศึกษา ซึ่งจากการศึกษาเดิมพบว่า ผลข้างเคียงที่พบนั้นมีน้อย ไม่รุนแรงและหายได้เมื่อหยุดยา[13]

จากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาไซโคลสปอรินและเพรดนิโซโลน (prednisolone) อยู่นั้นพบว่า สามารถให้ร่วมกันได้[14] ผลข้างเคียงที่สำคัญของยาได้แก่ ภาวะเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวต่ำ และภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวต่ำพบเฉพาะในผู้ที่ได้รับยาในขนาดสูง มีระดับยาในเลือดมากกว่า 16 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร เท่านั้น ซึ่งขนาดยาที่ใช้ศึกษาไม่สูงพอ ส่วนภาวะไขมันในเลือดสูง จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า ในการให้ยาเพียงครั้งเดียวพบผลข้างเคียงดังกล่าวในกลุ่มผู้ได้รับยาในระดับสูงกว่าผู้ได้รับยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกรณีที่กลุ่มตัวอย่างเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับยาไซโรลิมุส ผู้วิจัยจะให้การรักษาภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยแบ่งข้อมูลการวิจัยออกเป็น 5 ส่วน

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังรับประทานยา sirolimus

ส่วนที่ 3 ข้อมูลการตรวจวัดระดับ sirolimus

ส่วนที่ 4 ความสัมพันธ์ของข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการหลังรับประทานยา กับค่า AUC_{0-24}

ส่วนที่ 5 ความสัมพันธ์ของ sirolimus ณ เวลาต่างๆ และ sirolimus มากกว่า 1 จุดเวลากับค่า AUC_{0-24}

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

1.1 จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 15 ราย

1.2 เพศ : ผู้ป่วยชาย 9 คน คิดเป็นร้อยละ 60

ผู้ป่วยหญิง 6 คน คิดเป็นร้อยละ 40

1.3 อายุ : เฉลี่ย 32.6 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดย อายุสูงสุด 41 ปี และอายุต่ำสุด 20 ปี

1.4 น้ำหนัก : เฉลี่ย 64.7 กิโลกรัม ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยน้ำหนักสูงสุด 86 กิโลกรัม และน้ำหนักน้อยที่สุด 45 กิโลกรัม

1.5 ส่วนสูง : เฉลี่ย 1.6 เซนติเมตร $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดย ส่วนสูงมากที่สุด 1.7 เซนติเมตร ส่วนสูงน้อยที่สุด 1.45 เซนติเมตร

1.6 BMI (body mass index ซึ่งคำนวณจากน้ำหนัก (กก)/ส่วนสูง^2 (เมตร) : เฉลี่ย 25.12 กก/เมตร^2 $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 3.09 ค่าต่ำสุด 18.03 กก/เมตร^2 ค่าสูงสุด 32.85 กก/เมตร^2

1.7 body surface area (BSA) ซึ่งคำนวณจาก $\sqrt{\text{น้ำหนัก(กก) x ส่วนสูง(ซม) /3600}}$: เฉลี่ย 1.69 /เมตร^2 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 0.16 /เมตร^2 ค่าต่ำสุด 1.41 /เมตร^2 ค่าสูงสุด 2.02 /เมตร^2

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	*ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด*
อายุ (ปี)	3.57 ±0.34	20-41
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	64.73 ±11.39	45-86
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	160 ±70	145-170
Body mass index	25.12±4.64	18.03-32.85
Body surface area	1.69±0.16	1.41-2.02
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว	120.66±11.62	110-150
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว	78.0±7.74	70-90

ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังรับประทานยา sirolimus

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครก่อนรับประทานยา

	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	*ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด*
BUN (mg/dl)	11.13±2.94	8-17
Creatinine (mg/dl)	0.8±0.17	0.7-1.3
SGOT	22.37±6.52	15-41
SGPT	22.33±11.96	9-58
Hct	39.78±4.95	32-48
Hb	13.18±1.80	10-16
Total WBC(x 10^3)	6.95±0.79	4.7-11.3
Neutrophil(%)	55.86±7.18	40-51
Platelet (x 10^5)	2.54±0.9	2.78-3.80
Cholesterol	188.93±36.77	108-225
Triglyceride	115.86±66.36	56-325
HDL	49.93±10.32	35-69

ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการที่ทำการวัดก่อนและหลังการให้ยา 1 สัปดาห์ ได้แก่ CBC, BUN, Cr, liver function test, cholesterol, TG, HDL พบว่าผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าจะมีอาสาสมัคร 1 รายที่มีระดับยาสูงขึ้นไปถึง 40 นาโนกรัมต่อ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มิลลิลิตรก็ตาม ก็ยังไม่พบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการรวมถึงอาการของผู้ป่วย สามารถสรุปได้ว่าการให้ยาเพียงครั้งเดียว ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ ของยา

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและความดันโลหิตของอาสาสมัครหลังรับประทานยา

	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	*ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด*
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว	122±11.46	110-150
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว	78.0±7.46	70-90
BUN (mg/dl)	12.13± 3.24	7-17
Creatinine (mg/dl)	0.88±0.12	0.7-1.0
SGOT	21.60±4.89	15-34
SGPT	21.93±9.80	9-39
Hct	38.17±3.83	30.20-45.
Hb	12.85±1.32	9.7-15.0
Total WBC	7.30±1.27	5.36-10.13
Neutrophil	58.60±6.55	46-71.4
Platelet	2.64±0.95	1.62-4.57

พบว่าระดับยาสูงสุดเฉลี่ย 25.34± 6.19 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ค่าต่ำสุดและสูงสุดได้แก่ 18-40) ระยะเวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุด เฉลี่ย 1.45 ± 0.5ชั่วโมง ระดับยาต่ำสุดเฉลี่ย 4.31 ± 1.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาในเวลาต่างๆ ดังตารางที่ 4.5 ค่า AUC_{0-24} เฉลี่ย 187.9 ± 48.2

ตารางที่ 4.4 ความสัมพันธ์ของข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและความดันโลหิตก่อนและหลังการรับประทานยา (paired T test)

	P value
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว	0.334
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว	1.0
BUN (mg/dl)	0.253
Creatinine (mg/dl)	0.546
SGOT	0.466
SGPT	0.641

ตารางที่ 4.4 (ต่อ) ความสัมพันธ์ของข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและความดันโลหิตก่อนและหลังการรับประทานยา (paired T test)

	P value
Hct	0.029
Hb	0.269
Total WBC	0.306
Neutrophil	0.127
Platelet	0.749

ตารางที่ 4.5 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ของ sirolimus

	ค่าเฉลี่ย	*ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน*	*ค่าต่ำสุด*	*ค่าสูงสุด*
C0.5	10.820	48.2694	6.0	24.2
C1	21.650	5.813	11.8	30.9
C1.5	22.220	6.733	15.7	40.0
C2	19.620	6.968	13.3	38.5
C2.5	18.20	7.746	12	36
C3	17.42	7.28	10	36
C4	12.720	7.73	7.3	23.4
C6	8.540	5.508	5.4	15.9
C8	6.840	3.132	4.8	12.7
C12	5.760	2.283	4.3	10.1
C24	4.310	1.603	3.2	7.2
Cmax	25.34	6.19	18	40
Tmax(ชั่วโมง)	1.45	.50	1	3
t1/2 (ชั่วโมง)	46.05	39.28	18.63	142.71
Vd(L/Kg)	35.50	0.75	21.67	49.36
AUC_{0-24}	187.94	48.26	151.30	294.85

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ส่วนที่ 4 ความสัมพันธ์ของข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการก่อนรับประทานยา กับค่า AUC_{0-24}

ได้พยายามหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ของอาสาสมัครที่อาจจะมีผลให้เกิดความแตกต่างของปริมาณยา (AUC_{0-24}) ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างอายุ เพศ น้ำหนักส่วนสูง BSA, BMI ค่าทางห้องปฏิบัติการที่จะสามารถทำนายค่า AUC_{0-24} ได้

นอกจากนั้น ได้หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ของอาสาสมัครกับค่าความเข้มข้นของยาที่ 24 ชั่วโมงด้วย เนื่องจากเป็นค่าที่นำมาใช้ในการติดตามระดับยาผู้ป่วยในปัจจุบัน ซึ่งก็ไม่พบว่าจะมีค่าใด ๆ ที่สามารถทำนายค่า C_{24} ได้เช่นกัน

เนื่องจากในการวิจัยครั้งนี้ระดับยาที่มีความสัมพันธ์กับ AUC_{0-24} มากที่สุดได้แก่ ระดับยาที่ชั่วโมงที่ 4 จึงได้ทำการหาความสัมพันธ์ดังกล่าวกับระดับยาที่ 8 ชั่วโมงด้วย ซึ่งก็ไม่พบความ สัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4.6 ความสัมพันธ์ของข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการหลังรับประทานยา กับค่า AUC_{0-24}

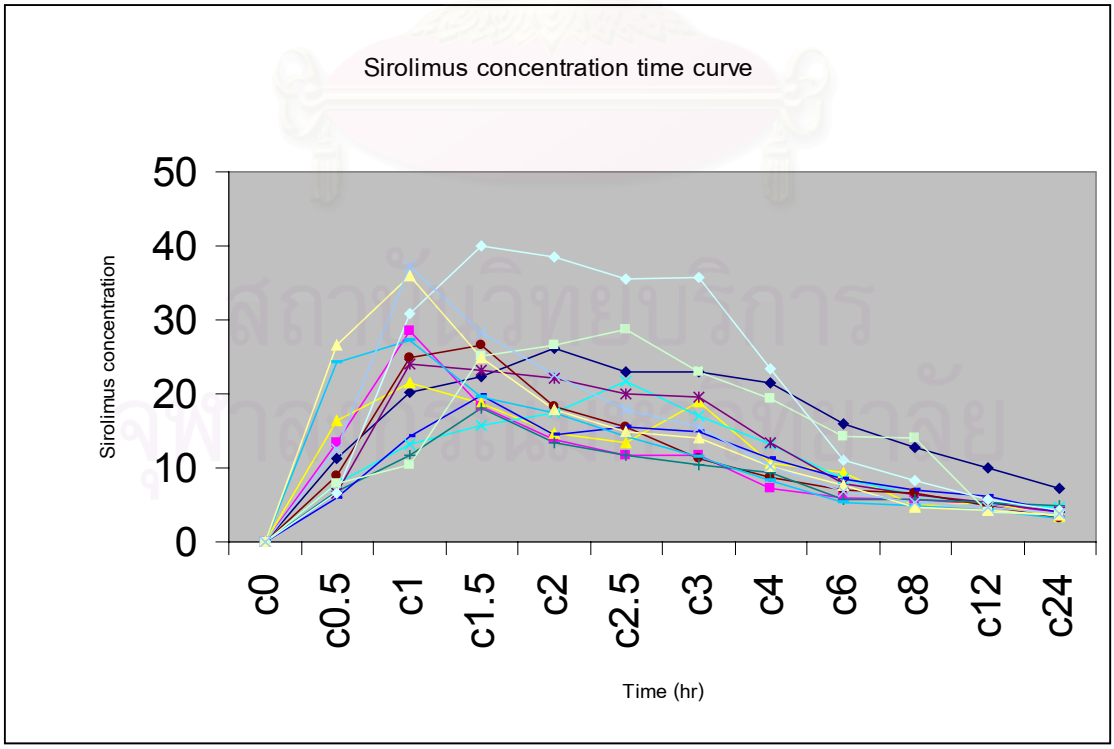
	Correlation	*P value*
Cholesterol	0.16	0.65
triglyceride	0.005	0.99
HDL	0.17	0.37
BUN (mg/dl)	0.21	0.56
Creatinine (mg/dl)	0.10	0.77
SGOT	0.027	0.94
SGPT	0.14	0.70
Hct	0.38	0.26
Hb	0.31	0.37
Total WBC	0.13	0.70
Neutrophil	0.42	0.22
Platelet	0.21	0.55

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ส่วนที่ 5 ความสัมพันธ์ของ sirolimus ณ เวลาต่างๆ และ sirolimus มากกว่า 1 จุดเวลา กับค่า AUC_{0-24}

ตารางที่ 4.7 ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ของพลาสมา sirolimus ณ เวลาต่างๆ กับค่า AUC_{0-24}

Model	*R(Pearson correlation)*	*P value*
C0.5	-.176	.605
C1	.220	.515
C1.5	.551	.079
C2	.754	.007
C2.5	.653	.029
C3	.635	.036
C4	.760	.007
C6	.476	.139
C8	.570	.067
C12	.349	.293
C24	.729	.011



รูปที่ 4.1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเข้มข้นของยาและค่า AUC0-24

ตารางที่ 4.8 ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ของ model ต่างๆ เพื่อทำนายค่า AUC_{0-24} ด้วย stepwise linear regression analysis

Model	*R*	*R square*	*SE of the estimation*	*P value*
C4	0.760	0.578	31.10656	0.007
C4, C24	0.866	0.750	25.38376	0.004
C4, C24, C1	0.964	0.929	14.45823	0.000

การเจาะระดับยาเพื่อทำนายผล AUC_{0-24} ที่ได้ค่าใกล้เคียงกันที่สุด ได้แก่ C4 และการเจาะระดับยาหลายๆ ครั้งที่ได้ค่าใกล้เคียง AUC_{0-24} และเหมาะสม น่าจะเป็นการเจาะที่ 4 และ 24 ชั่วโมง ตามตารางที่ 4.8และ 4.9 โดยสมการที่ได้จากการศึกษา ได้แก่

Auc0-24 = 5.841c4 + 107.005

= 4.099c4+ 19.360c24 +48.082

= 4.196c4+23.479c24+2.597c1-23.895

อย่างไรก็ตามสมการดังกล่าวไม่สามารถนำไปใช้ทางคลินิคได้เนื่องจากเป็นการศึกษาในคนปกติ และค่าAUC0-24 ที่ได้นั้นเกิดจากการรับประทานยาในขนาดเดียวทำให้ได้รับยาไม่เท่ากันเมื่อเทียบกับ BSA ดังแสดงในตารางที่ 4.10 อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ยขนาดยาเป็น 3.6 mg/m^2 (2.97 – 4.26)

ตารางที่ 4.9 แสดงค่าการคำนวนโดยวิธี Stepwise Linear correlation

		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
Model		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	107.005	24.909		4.296	.002
	C4	5.841	1.664	.760	3.509	.007
2	(Constant)	48.082	32.290		1.489	.175
	C4	4.099	1.548	.533	2.649	.029
	C24	19.360	8.244	.473	2.349	.047
3	(Constant)	-23.895	25.132		-.951	.373
	C4	4.196	.882	.546	4.758	.002
	C24	23.479	4.797	.574	4.895	.002
	C1	2.597	.618	.436	4.202	.004

ตารางที่ 4.10 แสดงปริมาณยาที่อาสาสมัครรับประทานเปรียบเทียบกับค่าAUC0-24, C4, C12 และC24

ID	wt	ht	bsa	dose	auc0 24	c4	c24
1	64	165	1.7126977	3.503245	294.85	21.5	7.2
2	70	158	1.7527756	3.423142	157.15	7.3	4
3	86	170	2.0152199	2.977343	169.425	10.6	3.5
4	53	170	1.582017	3.792627	175.225	13.2	4.6
5	45	158	1.4053469	4.269408	184.3	13.4	4.1
6	50.5	155	1.4745527	4.069031	176.175	11.2	3.2
7	65.5	145	1.624252	3.694008	153.85	9.4	5
8	60	165	1.6583124	3.618136	174.6	11.2	4
9	57	152	1.5513435	3.867615	151.3	8.4	3.2
10	59	170	1.6691648	3.594612	256.65	23.4	4.3
11	75	167	1.875	3.21672	221.07	19.3	3.7
12	70	157	3.434027	1.74722	170.525	10.3	3.6

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้ เป็นการใช้ยาในอาสาสมัครสุขภาพปกติ ซึ่งอาจจะมีความแตกต่างกับการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต การศึกษาในซีกโลกตะวันตก พบความแตกต่างของ parameter ต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา sirolimus ระหว่างอาสาสมัครสุขภาพปกติ และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต การศึกษาของ Brottom และคณะ[4]ทำการศึกษาในคนปกติได้รับยาขนาด 3 mg/m^2(ตารางที่2.4 ก) ได้ค่า AUC0-24 เท่ากับ 276 $\pm$ 125 ng*hr/ml เมื่อเปรียบเทียบกับ การศึกษาต่อมาโดยผู้ทำวิจัยเดิมแต่ทำการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ [8]โดยให้ยาเพียงครั้งเดียวขนาด 3 mg/m^2 ในเวลาไล่เลี่ยกัน (ไม่เว้นช่วง 4 ชั่วโมง) (ตารางที่2.4 ข.) ได้ค่า AUC0-24เท่ากับ 850-1500 ng*hr/mlอย่างไรก็ตามเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนน้อย(3 ราย)พบว่ามีการเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 2 รายใน 6 ราย แม้ว่าจะไม่มีผลทางคลินิคในผู้ป่วย ทั้ง 2 รายแต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาระยะที่ 1 เพื่อดูความเป็นพิษในคนไทยมาก่อนประกอบกับมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยาห่างกัน 4 ชั่วโมงจะได้ค่า AUC 0-24 ใกล้เคียงกับการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพปกติโดยมีการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตโดยการให้ยา sirolimus หลายๆครั้งโดยได้ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 2.7 mg/m^2 จนได้ระดับยาในเลือดคงที่ จะได้ค่า AUC 0-24 เท่ากับ317± 149 ng*hr/ml ดังแสดงในตารางที่2.5 ขและ 2.5 ค ในขณะเดียวกันมีการศึกษาการให้ยาได้แสดงการเปรียบเทียบค่าต่าง ๆ ทางเภสัชวิทยาที่ได้จากทั้ง 3 การศึกษาในตารางที่5.1

ตารางที่ 5.1 การเปรียบเทียบค่าต่างๆ ทางเภสัชวิทยาที่ได้จากทั้ง 3 การศึกษา

	อาสาสมัครสุขภาพปกติ ขนาดยา 3 mg/m2 [4]	ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ โดยได้รับยาหลายครั้ง,ให้ยาไม่พร้อมกัน ขนาดยาเฉลี่ย 2.7 mg/m2[8]	ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ โดยได้รับยาครั้งเดียว,ต่อเนื่องกัน ขนาดยา 3 mg/m2 [5]	การศึกษาในครั้งนี้ 2.9-4.2mg/m2 (ขนาดยาเฉลี่ย 3.6mg/m^2) [13]
Cmax (ng/ml)	32± 8.89	25 ± 14	49-129	25.3 ± 6.19
Tmax (hr)	0.7 ± 0.3	2.5 ± 1.4	0.5-1	1.45 ± 0.5
AUCt (ng*hr/ml)	276 ± 125	317 ± 149	850-1500	187.9 ± 48.26
T1/2(hr)	86.2±10.8	NA	56.6-74.8	46.05 ±39.28
Vd(L/Kg)	30.2±14.5	NA	NA	35.50±0.75

สาเหตุที่การศึกษาครั้งนี้เลือกที่จะทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพปกติเนื่องจากถ้ามีการพบผลข้างเคียงจากยาน่าจะไม่รุนแรงเท่ากับการเกิดในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตและ ผลการศึกษาที่ได้น่าจะพอนำมาอนุมานขนาดยาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตได้

ในการศึกษาครั้งนี้ ได้มีการควบคุมอคติที่จะเกิดขึ้นในการวัดระดับยาหลายๆ ปัจจัย ได้แก่ อาสาสมัครจะต้องงดอาหารก่อนรับประทานยาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง การคนยาจะต้องมีการคนยานานประมาณ 1 นาที (ตามข้อแนะนำในสลากยา) หลังจากรับประทานยาแล้วต้องมีการดื่มน้ำตามโดยผสมในแก้วน้ำเดิม โดยใช้น้ำ 250 มิลลิลิตรและต้องสังเกตก้นแก้วว่าไม่มียาติดเหลืออยู่ อาสาสมัคร 14 ราย รับประทานยาโดยผสมกับน้ำส้มคั้น (น้ำส้มคั้นชนิดกล่อง ยี่ห้อมาลี) โดยมีอาสาสมัครรายแรกรับประทานยากับน้ำเปล่า การเจาะตัวอย่างเลือดใช้วิธีการคา heparin lock โดยดูดเลือดโดย double syring technic ดูดเลือดหลอดแรก 5 มิลลิลิตร แล้วจึงดูดเลือดที่จะวัดระดับยา หลังจากนั้นคืนเลือดหลอดแรกให้อาสาสมัคร หลีกเลี่ยงการเจาะเลือดผิดเวลา โดยการนัดอาสาสมัครวันละ 1-2 รายเท่านั้น อาสาสมัครทุกรายเริ่มรับประทานยาในเวลา 7.00 น. เพื่อหลีกเลี่ยงความแตกต่างที่อาจจะเกิดขึ้นจากการรับประทานยาคนละเวลา เลือดที่เก็บจะได้รับการหุ้ม foil ทันที และเก็บในอุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส จนกว่าจะได้รับการส่งตรวจ ปัญหาที่สำคัญ ได้แก่การตรวจโดยวิธี HPLC-UV โดยข้อแนะนำของบริษัท Wyeth-Ayerst โดยได้รับความอนุเคราะห์ยาจากบริษัท และได้ทำวิจัยร่วมกับคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในความรับผิดชอบของนางสาว ณัฐดา อารีเปี่ยม พบว่ามีปัญหาตั้งแต่การสกัดยาจากตัวอย่าง whole blood ตัวทำละลายที่ใช้ การตั้งความเร็วในการ run HPLC ก็ยังไม่สามารถตรวจระดับยาได้อย่างถูกต้องพอจะยอมรับได้ ได้ขอคำแนะนำทางประเทศสิงคโปร์จนสามารถสรุปปัญหาใหญ่ๆได้แก่

1. อุปกรณ์ทุกชนิด เช่น pipet จะต้องใช้แล้วทิ้งเนื่องจากเกิดการเจือปนได้ง่ายมาก ทำให้ต้นทุนการวัดระดับยามีราคาแพง

2. column ที่ใช้จะต้องใช้กับยา sirolimus เท่านั้น และควรเปลี่ยนทุก 2 เดือน

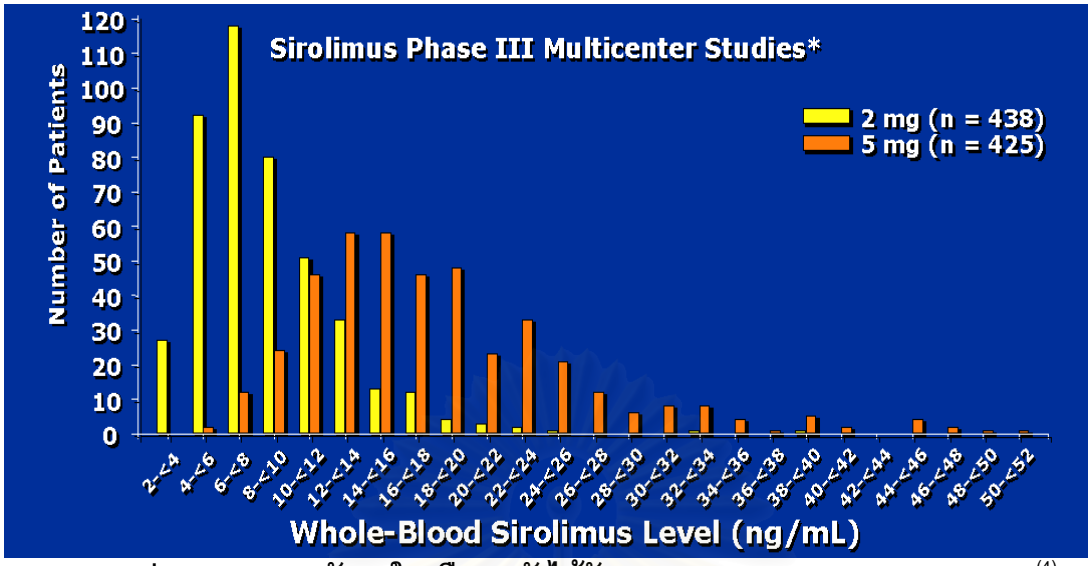
3. ควรใช้ injector แบบ Autosampler

4. อุปกรณ์ปิดหลอดทดลองต้องไม่ใช้จุกยางเนื่องจากสามารถถูกละลายด้วยตัวทำละลายที่ใช้ ควรใช้จุก Teflon ซึ่งมีราคาแพง

5. เครื่องอ่านควรใช้ระบบ computer

ขณะนี้ยังไม่สามารถตรวจวัดระดับยาได้อย่างถูกต้อง ในการวิจัยครั้งนี้จึงได้ส่งเลือดไปทำการวัดระดับยาที่ประเทศสิงคโปร์ โดยได้รับความช่วยเหลือจากบริษัทในการส่งตัวอย่างเลือด

การศึกษาในชาว Caucasian แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในขนาด 2 มิลลิกรัม เพื่อเป็น maintenance dose นั้นจะทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับยาในเลือดประมาณ 4-12 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและมีผู้ป่วยบางส่วนมีระดับยาสูงหรือต่ำกว่านี้ดังแสดงในรูป 5.1



รูป 5.1 แสดงระดับยาในเลือดหลังได้รับยา 2mg และ 5mg (maintainance)[4]

การศึกษาดังกล่าวทำในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่ไม่ใช่อาสาสมัครสุขภาพปกติในการศึกษานี้จึงเปรียบเทียบค่า AUC 0-24 ซึ่งเป็นตัวแทนปริมาณยาที่ได้รับจริงที่ดีกว่า

การศึกษาในครั้งนี้ใช้ระดับยา 3 เท่าของขนาดยาดังกล่าวคือ ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน 6 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว ซึ่งโดยปกติควรจะทำให้ระดับยาในเลือดขึ้นไปถึงระดับที่ใกล้เคียงกับระดับยาเมื่อใช้ยา maintenance dose ผลจากการศึกษาในอาสาสมัคร มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 4.3 $\pm$ 1.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นระดับยาที่ไม่เพียงพอในการป้องกันการเกิด Acute rejection ในผู้ป่วย

การเปรียบเทียบค่า AUC0-24, ระยะเวลาครึ่งชีวิตของยา กับการศึกษาต่าง ๆ ดังแสดงในตาราง 5.1 จะเห็นได้ว่าค่าต่างๆล้วนต่ำกว่าการศึกษาในต่างประเทศดังแสดงในตาราง 5.1 การที่ผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งมีค่า BSA แตกต่างกัน แต่ได้รับยาในขนาด 6 มิลลิกรัม เท่ากัน ทำให้ขนาดยาที่คิดเป็นมิลลิกรัมต่อตารางเมตร แตกต่างกัน อาจจะเป็นสาเหตุที่ระดับยาในบางรายค่อนข้างต่ำ การที่เลือกใช้ขนาดยา 6 มิลลิกรัมในการศึกษานี้ เนื่องจากเป็นขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยกลุ่ม Caucasian ตามเอกสารกำกับยาที่แนะนำ ค่าเฉลี่ยขนาดยาที่อาสาสมัครคนไทยได้รับจากการให้ยาในขนาด6มิลลิกรัมเท่ากันทุกราย เป็น 3.6mg/m^2(2.9-4.2mg/m^2)ซึ่งมากกว่า 3mg/m^2 แต่ได้ค่าต่างๆทางเภสัชวิทยาน้อยกว่า ผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าขนาดยา6มิลลิกรัมสำหรับผู้ป่วยทุกรายโดยไม่คำนึงถึงน้ำหนักตัวหรือพื้นที่ผิวร่างกายในคนไทยไม่เพียงพอให้ระดับยาขึ้นถึงขนาดที่แนะนำ(C0 5-10 ng/ml) จึงแสดงให้เห็นว่าคนไทยมีลักษณะทางเภสัชวิทยาต่างจากคน Caucasian จากการศึกษาของ Kaplan B และคณะ[8]ทำในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต (ตาราง 2.4 ข) พบว่าค่า AUC0-24 ของยาใกล้เคียงกันกับผลการศึกษาที่ทำในอาสาสมัครปกติ

ดังนั้นผลการศึกษาที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้น่าจะช่วยในการทำนายค่า AUC0-24 ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตได้บ้างโดยการเจาะเลือดที่ 4 และ 24ชั่วโมง หลังรับประทานยาซึ่งจากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าได้ค่าที่แม่นยำที่สุด

ปัญหาในการแปลผลก็อาจจะมีเนื่องจากการศึกษานี้รับประทานยาเพียงครั้งเดียว ผลจากการรับประทานยาเพียง 1 ครั้ง loading dose นั้น น่าจะให้ระดับยาที่ 24 ชั่วโมง ขึ้นไปถึงระดับที่ใกล้เคียงกับระดับยาที่สภาวะคงที่แต่ก็ไม่แน่เสมอไปการเปรียบเทียบจึงควรทำในการรับประทานยาเพียง 1 ครั้งเช่นเดียวกัน ในต่างประเทศระดับยาในเลือดน่าจะขึ้นถึง 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ซึ่งเป็นระดับยาที่ใช้ในการรักษา) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่ในคนไทยระดับยาไม่ถึงระดับดังกล่าว แต่ค่อนข้างใกล้เคียงกับระดับที่ใช้ในการรักษามาก ซึ่งอาจไม่ส่งผลให้เกิดความแตกต่างในการรักษามากนัก และถ้ามีการให้ยาในส่วน maintenance dose ต่อไป ระดับยาเมื่อถึงระดับคงที่อาจอยู่ในระดับที่ 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรก็ได้ แต่ในสูตรการรักษาที่จะหลีกเลี่ยง CsA ระดับยาดังกล่าวจะไม่เพียงพอที่จะให้ระดับ sirolimus สูงถึง 10-15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรได้ ปัญหาอีกประการได้แก่เราไม่ทราบว่าค่า ความเข้มข้นต่ำที่สุดของยา (C trough) มีความสัมพันธ์กับค่า AUC0-24 เป็นอย่างไรในการศึกษานี้พบว่าความสัมพันธ์ไม่ดีนัก(pearson correlation 0.76) และเป็นรองค่าความเข้มข้นต่ำที่ 4 ชั่วโมงหลังกินยา ปัญหาอื่น ๆ ได้แก่ การขนส่งตัวอย่างเลือดอาจจะทำให้ค่าต่าง ๆ เปลี่ยนแปลง

ได้แสดงข้อมูลขนาดยาและค่า Cmax และ Ctrough ในตารางที่ 4.10 มีผู้ป่วย 1 รายที่มีระดับยาที่สูงที่สุดสูงถึง 40 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นระดับยาที่มากและมีโอกาสเกิดความเป็นพิษของยาได้มากขึ้น การตรวจติดตามระดับยาในเลือดจึงเป็นสิ่งที่สำคัญ แม้ว่าการศึกษานี้ใช้อาสาสมัครเพียง 12 ราย การที่มีอาสาสมัครตอบสนองต่อยามากผิดปกติ 1 ราย ในคนไทยอาจพบผู้ที่ตอบสนองต่อยามากผิดปกติเป็นจำนวนมากก็ได้หรือการตอบสนองที่คิดว่ามากผิดปกตินั้นอาจเป็นระดับที่ปกติก็ได้เนื่องจากการศึกษาในประชากรกลุ่มเล็กไม่สามารถตัดสินได้ว่าข้อมูลใดเป็นการตอบสนองที่ผิดปกติ ถ้ามีการรวบรวมอาสาสมัครมากกว่านี้และการตอบสนองต่อยามากกว่าปกติแต่มีระดับยาที่จุดต่ำที่สุดมีค่าปกตินี่เองน่าจะเป็นสาเหตุให้ความสัมพันธ์ระหว่าง AUC0-24 กับ ระดับยาที่จุด4 ชั่วโมงหลังกินยาดีกว่าระดับยาที่จุด 24 ชั่วโมงหลังกินยาในการศึกษานี้

จากข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาครั้งนี้ ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อค่าความดันโลหิต ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังรับประทานยา จากการใช้ paired t-test ยกเว้นค่า Hct ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.02) อาจเนื่องมาจากการดูดเลือดโดยใช้ double syring technic บางครั้งไม่สามารถ push เลือดกลับให้อาสาสมัครได้ และการเก็บตัวอย่าเลือด 2 specimens เพื่อทำการส่งห้องปฏิบัติการในต่างประเทศและในประเทศ โดยรวมจึงถูกดูดเลือดไปค่อนข้างมาก ข้อน่าสังเกตคือ ในอาสาสมัครที่มีการตอบสนองต่อยามากกว่าปกตินั้น แม้ว่าระดับยาสูงสุดจะขึ้นไปถึงระดับ 40 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แล้วก็ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงทั้งในเรื่องความดันโลหิต

ความเข้มข้นของเม็ดเลือด การทำงานของตับ ไต และระดับไขมันในเลือด ดังตารางที่ 4.6 อาจสรุปได้ว่าขนาดของยาที่มากกว่าปกติเพียงครั้งเดียว ไม่ทำให้เกิดความผิดปกติต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นเกร็ดเลือดต่ำ ระดับไขมันในเลือดสูงดังที่ได้กล่าวมาแล้วในบทที่ 2 หรืออาจเกิดความผิดปกติแต่ความผิดปกติต่างๆ นั้นได้หายไปเองหลังจากผ่านไป 1 สัปดาห์เนื่องจากไม่มีการตรวจเลือดก่อน 1 สัปดาห์

ส่วนเวลาที่ใช้ในการทำให้ระดับยาขึ้นสู่ระดับสูงสุด (Tmax) มีค่าเฉลี่ย 1.4± 0.5 ชั่วโมง โดยมีค่าอยู่ในช่วง 1 ชั่วโมง ถึง 3 ชั่วโมง และระดับยาสูงสุดโดยเฉลี่ย 25.3± 6.19 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (โดยมีค่าอยู่ในช่วง 18 ถึง 40) ซึ่งมีความแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ ดังแสดงในตารางที่ 4.5

โดยทั่วไปปริมาณยาที่อาสาสมัครได้รับแต่ละรายนั้น ค่า AUC_{0-24} น่าจะเป็นตัวแทนที่ดีที่สุด แต่การหาค่า AUC นั้น ต้องอาศัยการเจาะเลือดหลายครั้ง ทำให้เกิดความยุ่งยาก เปลืองเงิน เปลืองเวลา และค่าใช้จ่ายไม่เหมาะสมที่จะใช้ในงานทางคลินิก ดังนั้นหากสามารถเก็บตัวอย่างครั้งเดียว หรือจำนวนครั้งน้อยลงและใกล้เคียงกับค่า AUC_{0-24} ก็จะดีที่สุด ซึ่งพบว่าค่า C4 มีความสัมพันธ์ที่ดีที่สุด (R= 0.769) ดังตารางที่4.8จะเห็นได้ว่ามีค่าค่อนข้างต่ำจะต้องอาศัยการเจาะ C24 (C0) ร่วมด้วยโดยค่าความสัมพันธ์จะเพิ่มขึ้นเป็น R =0.82 อย่างไรก็ตาม การเจาะ C4ก็ยังมีความยุ่งยากในการใช้ทางคลินิกอยู่ดี การศึกษาในต่างประเทศใช้ค่า C0 เป็นตัวแทน AUC_{0-24} ได้ดี ในการศึกษานี้ค่า AUC_{0-24} ยังมีความสัมพันธ์ที่ไปด้วยกันกับ C24 (คือ C0 ในทางคลินิก) โดยมีค่า R เป็น 0.729 ดังนั้น ถ้าจะให้เกิดความสะดวกในทางคลินิก และสะดวกในแง่การปรับใช้ผลการวิจัยจากต่างประเทศ การใช้ C0 น่าจะเป็นการเหมาะสมที่สุดในการติดตามระดับยา ในการศึกษานี้ถ้าจะพยายามหา AUC_{0-24} ด้วยการเจาะหาระดับยาในเลือดหลายครั้ง พบว่า การเจาะระดับยา 2 ครั้งน่าจะเหมาะสมเนื่องจากจะได้ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์เกิน 0.2 (R= 0.866, R^2= 0.750, SE of estimation= 625.3837, p= 0.004) โดยหากจะคำนวณสามารถใช้สมการดังนี้

Predicted AUC0-24 = 4.099c4+ 19.360c24 +48.082

แต่หากต้องการความใกล้เคียงค่า AUC_{0-24} มากกว่านี้ ก็ต้องเก็บตัวอย่างมากครั้งขึ้น ซึ่งก็จะลดความสะดวกและประหยัดลง โดยที่ความถูกต้องเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย

ส่วนในแง่ระยะเวลาครึ่งชีวิตของยา (hl) พบว่ามีค่าเฉลี่ย 46.05±39.08 ชั่วโมง โดยมีค่าอยู่ในช่วง 18.63 ถึง142.71 ชั่วโมง พบว่ามี hl สั้นกว่าการศึกษาทางตะวันตกมาก ซึ่งน่าจะเกิดขึ้นเนื่องจากความผิดพลาดในการขนส่งหรือการที่ระดับยาไม่ขึ้นไปในระดับที่ควรจะเป็นทำให้ขนาดยาที่วัดได้ต่ำลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาสาสมัคร 2 รายที่มีค่าครึ่งชีวิตของยาเพียงประมาณ 18 ชั่วโมงอันมีผลทำให้ได้ค่าครึ่งชีวิตของยาแตกต่างกันไปด้วย ดังแสดงข้อมูลขนาดยาที่รับประทานและค่า hl ที่ได้ในตารางที่5.1

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

1. การรับประทานยาขนาด 6 มิลลิกรัม loading dose นั้น จะให้ค่า C trough ค่อนข้างต่ำ ในผู้ป่วยชาวไทย โดยมีค่าเฉลี่ย 3.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ไม่ถึงค่าที่ใช้ในการรักษาคือ 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จึงอาจจะต้องการ loading dose ที่มากกว่า 6 มิลลิกรัม แม้ว่าจะใช้การ loading dose ตาม BSA แล้วก็ตาม

2. ค่า Cmax, Tmax ต่ำกว่าการศึกษาอื่น

3. ความเข้มข้น ณ จุดเวลาที่ 4 ชั่วโมง เป็นดัชนีที่ดีที่สุดในการทำนาย ค่าพื้นที่ใต้กราฟ ความเข้มข้นเวลา 0-24 ชั่วโมง (AUC_{0-24})

4. สูตรที่สร้างจากความเข้มข้น ณ จุดเวลาที่ 4และ 24 ชั่วโมงเหมาะสมที่สุดที่จะคำนวณหา AUC_{0-24} โดยใช้สูตร Predicted AUC_{0-24} = 4.099c4+ 19.360c24 +48.082

5. ค่า parameter ทางเภสัชจลนศาสตร์ของชาวไทยมีค่าต่างจากชาวตะวันตก ดังนั้นการปรับใช้ผลการวิจัยทางตะวันตกน่าจะต้องนำมาปรับใช้กับคนไทยอย่างระมัดระวังและตรวจระดับยาอย่างใกล้ชิด

ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการศึกษา

1. เนื่องจากราคาของยายังสูงมาก (1 มิลลิกรัม ราคาประมาณ 100 บาท) ในปัจจุบัน และมีแนวโน้มที่จะใช้ sirolimus ในสูตรยาที่ไม่มี CsA หรือชะลอการใช้ CsA ดังนั้น จำเป็นจะต้องใช้ขนาดยา sirolimus ที่สูงขึ้นไปอีก มีผู้ทำการศึกษาโดยใช้ยา diltiazem ร่วมไปกับยา sirolimus และสามารถเพิ่มระดับยา sirolimus ในเลือดได้ แต่การใช้ยา diltiazem อาจมีผลต่อความดันโลหิตของผู้ป่วย และไม่สะดวกในการปรับยาเพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตสูง ในปัจจุบันมีการใช้ยา ketoconazole ในขนาดต่ำมาก (1/4 – 1/16 เม็ด) ร่วมกับ CsA เพื่อเพิ่มระดับยา CsA ดังนั้นการใช้ยา sirolimus ร่วมกับ ketoconazole ขนาดต่ำ น่าจะมีประโยชน์ จึงควรมีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในการให้ยาร่วมกันต่อไป

2. การตรวจวัดระดับยาโดยวิธี HPLC-UV ในปัจจุบันยังไม่สามารถทำได้สำเร็จ คงต้องมีการพัฒนาเทคนิควิธีการต่อไป ถ้าจะมีการใช้ยาในระยะยาว เพื่อลดค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และเพื่อความรวดเร็วในการปรับขนาดยาได้ทันท่วงที

3. ในด้านการออกฤทธิ์ของยา ในทางทฤษฎีย่าส่งเสริมการเกิด tolerance แต่ในการศึกษาต่างๆ ยังไม่สามารถแสดงประโยชน์ดังกล่าวได้อย่างชัดเจน ยังเป็นหัวข้อที่น่าสนใจในการศึกษาต่อไป

รายการอ้างอิง

1. Product monograph Rapamune (sirolimus). 2003.
2. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. **J Antibiot (Tokyo)** 1975; 28(10): 721-6.
3. Napoli KL, Taylor PJ. From beach to bedside: history of the development of sirolimus. **Ther Drug Monit** 2001; 23(5): 559-86.
4. Brattstrom C, Sawe J, Jansson B, Lonnebo A, Nordin J, Zimmerman JJ et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of sirolimus (rapamycin) in healthy male volunteers. **Ther Drug Monit** 2000; 22(5): 537-44.
5. Brattstrom C, Sawe J, Tyden G, Herlenius G, Claesson K, Zimmerman J et al. Kinetics and dynamics of single oral doses of sirolimus in sixteen renal transplant recipients. **Therapeutic Drug Monitoring** 1997; 19(4): 397-406.
6. Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. **J Clin Pharmacol** 1997; 37(5): 405-15.
7. Ferron GM, Mishina EV, Zimmerman JJ, Jusko WJ. Population pharmacokinetics of sirolimus in kidney transplant patients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** 1997; 61(4): 416-28.
8. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli KL, Kahan BD. The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. **Clin Pharmacol Ther** 1998; 63(1): 48-53.
9. Yatscoff RW. Pharmacokinetics of rapamycin. **Transplant Proc** 1996; 28(2): 970-3.
10. Yatscoff RW, Faraci C, Bolingbroke P. Measurement of rapamycin in whole blood using reverse-phase high-performance liquid chromatography. **Ther Drug Monit** 1992; 14(2): 138-41.
11. Nolin TD, Frye RF, Matzke GR. Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease. **Am J Kidney Dis** 2003; 42(5): 906-25.

12. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. **Lancet** 2000; 356(9225): 194-202.

13. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. **Transplantation** 2001; 71(2): 271-80.

14. Kahan BD, Camardo JS. Rapamycin: clinical results and future opportunities. **Transplantation** 2001; 72(7): 1181-93.

15. Luan FL, Ding R, Sharma VK, Chon WJ, Lagman M, Suthanthiran M. Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis. **Kidney Int** 2003; 63(3): 917-26.

16. Andoh TF, Lindsley J, Franceschini N, Bennett WM. Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. **Transplantation** 1996; 62(3): 311-6.

17. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A et al. Sirolimus does not exhibit the nephrotoxicity associated with cyclosporine administration: Pooled data analyses of two randomized phase II trials in renal transplant recipients. **Transplantation** 2000; 69(8): S332.

18. Hong JC, Kahan BD. Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management. **Transplantation** 2000; 69(10): 2085-90.

19. Edwards C, House A, Shahinian V, Knoll G. Sirolimus-based immunosuppression for transplant-associated thrombotic microangiopathy. **Nephrol Dial Transplant** 2002; 17(8): 1524-6.

20. Barone GW, Gurley BJ, Abul-Ezz SR, Gokden N. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. **Am J Kidney Dis** 2003; 42(1): 202-6.

21. Singer SJ, Tiernan R, Sullivan EJ. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients. **N Engl J Med** 2000; 343(24): 1815-6.

22. Giessing M, Budde K. Sirolimus and lymphocele formation after kidney transplantation: an immunosuppressive medication as co-factor for a surgical problem? Nephrol Dial **Transplant** 2003; 18(2): 448-9.

23. Bererhi L, Flamant M, Martinez F, Karras A, Thervet E, Legendre C. Rapamycin-induced oligospermia. **Transplantation** 2003; 76(5): 885-6.

24. Guilbeau JM. Delayed wound healing with sirolimus after liver transplant. **Ann Pharmacother** 2002; 36(9): 1391-5.

25. Bhandari S, Eris J. Drug points: Premature osteonecrosis and sirolimus treatment in renal transplantation. **BMJ** 2001; 323(7314): 665.

26. Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler R, Marsh CL, Alpers CE et al. Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. **J Am Soc Nephrol 2003**; 14(4): 1037-45.

27. Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, Correas JM, Danel C, Mamzer-Bruneel MF et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. **Transplantation** 2001; 72(5): 787-90.

28. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation - Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. **Transplantation** 1999; 67(7): 1036-1042.

29. Stallone G, Di Paolo S, Schena A, Infante B, Battaglia M, Ditonno P et al. Addition of sirolimus to cyclosporine delays the recovery from delayed graft function but does not affect 1-year graft function. **J Am Soc Nephrol** 2004; 15(1):228-33.

30. Gonwa TA, Hricik DE, Brinker K, Grinyo JM, Schena FP. Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients after early cyclosporine elimination. **Transplantation** 2002; 74(11): 1560-7.

31. Kaplan B, Wang Z, Abecassis M, Stuart FP, Kaufman DB. Cyclosporine pharmacokinetics and risk of recurrent rejection in recipients of simultaneous pancreas/kidney transplants. **Ther Drug Monit** 1996; 18(5): 556-61.

32. Napoli KL, Wang ME, Stepkowski SM, Kahan BD. Relative tissue distributions of cyclosporine and sirolimus after concomitant peroral administration to the rat:

evidence for pharmacokinetic interactions. **Ther Drug Monit** 1998; 20(2): 123-33.

33. Kahan BD. Sirolimus: a new agent for clinical renal transplantation. **Transplant Proc** 1997; 29(1-2): 48-50.
34. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli KL, Kahan BD. Correlation between pretransplantation test dose cyclosporine pharmacokinetic profiles and posttransplantation sirolimus blood levels in renal transplant recipients. **Therapeutic Drug Monitoring** 1999; 21(1): 44-49.
35. Chrysostomou A, Walker RG, Russ GR, d'Apice AJ, Kincaid-Smith P, Mathew TH. Diltiazem in renal allograft recipients receiving cyclosporine. **Transplantation** 1993; 55(2): 300-4.
36. Bottiger Y, Sawe J, Brattstrom C, Tollemar J, Burke JT, Hass G et al. Pharmacokinetic interaction between single oral doses of diltiazem and sirolimus in healthy volunteers. **Clin Pharmacol Ther** 2001; 69(1): 32-40.
37. Jusko WJ FGMSKBZJJ. Pharmacokinetics of prednisolone during administration of sirolimus in patients with renal transplants. **J clin Pharmacol** ;36(12), 1100-1106. 2004.
38. Napoli KL, Kahan BD. Routine clinical monitoring of sirolimus (rapamycin) whole-blood concentrations by HPLC with ultraviolet detection. **Clin Chem** 1996; 42(12): 1943-8.
39. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli K, Kahan BD. A limited sampling strategy for estimating sirolimus area-under-the-concentration curve. **Clin Chem** 1997; 43 (3): 539-40.
40. Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, Podbielski J, Hussein I, Urbauer DL et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. **Clin Transplant** 2000; 14(2): 97-109.
41. Salm P, Tresillian MJ, Taylor PJ, Pillans PI. Stability of sirolimus (rapamycin) in whole blood. **Ther Drug Monit** 2000; 22(4): 423-6.
42. Holt DW, Denny K, Lee TD, Johnston A. Therapeutic monitoring of sirolimus: its contribution to optimal prescription. **Transplant Proc** 2003; 35(3 Suppl): 157S-161S.

43. Sindhi R, Webber S, Goyal R, Reyes J, Venkataramanan R, Shaw L. Pharmacodynamics of sirolimus in transplanted children receiving tacrolimus. **Transplant Proc** 2002; 34(5): 1960.

44. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. **J Clin Invest** 1955; 34(2): 327-82.

45. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. **Transplantation** 2001; 72(5): 777-86.

46. Brian J.Nankivell,et al. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. **N Eng J Med**;349(24), 2326-2333. 2003.

47. Baboolal K. A phase III prospective, randomized study to evaluate concentration-controlled sirolimus (rapamune) with cyclosporine dose minimization or elimination at six months in de novo renal allograft recipients. **Transplantation** 2003; 75(8): 1404-8.

48. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng JY, Krishnamurthi V, Mastroianni B et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: A prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporin. **Transplantation** 2002; 74(8): 1070-6.

49. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. **Transplantation** 2000; 69(7): 1252-60.

50. Hong JC, Kahan BD. Use of anti-CD25 monoclonal antibody in combination with rapamycin to eliminate cyclosporine treatment during the induction phase of immunosuppression. **Transplantation** 1999; 68(5): 701-4.

51. Hong JC, Kahan BD. A calcineurin antagonist-free induction strategy for immunosuppression in cadaveric kidney transplant recipients at risk for delayed graft function. **Transplantation** 2001; 71(9): 1320-8.

52. Mahalati K, Kahan BD. Sirolimus permits steroid withdrawal from a cyclosporine regimen. **Transplantation Proceedings** 2001; 33(1-2): 1270.

53. Hricik DE, Anton HAS, Knauss TC, Rodriguez V, Seaman D, Siegel C et al. Outcomes of African American kidney transplant recipients treated with sirolimus, tacrolimus, and corticosteroids. **Transplantation** 2002; 74(2): 189-93.

54. Hong JC, Kahan BD. Sirolimus rescue therapy for refractory rejection in renal transplantation. **Transplantation** 2001; 71(11): 1579-1584.

55. Hartwig T,et al Low-dose sirolimus and tacrolimus in kidney transplantation: first results of a single-center experience. **Transplant Proc** 2001;71: 3226-8.

56. van Hooff JP, Squifflet JP, Wlodarczyk Z, Vanrenterghem Y, Paczek L. A prospective randomized multicenter study of tacrolimus in combination with sirolimus in renal-transplant recipients. **Transplantation** 2003; 75(12): 1934-9.

57. Kitler ME. Clinical-Trials and Transethnic Pharmacology. **Drug Safety** 1994; 11(5): 378-391.

58. Weinshilboum R. Genomic medicine - Inheritance and drug response. **New England Journal of Medicine** 2003; 348(6): 529-537.

59. Mancinelli LM, Frassetto L, Floren LC, Dressler D, Carrier S, Bekersky I et al. The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: A comparison across ethnic groups. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** 2001; 69(1): 24-31.

60. Wandel C, Witte JS, Hall JM, Stein CM, Wood AJJ, Wilkinson GR. CYP3A activity in African American and European American men: Population differences and functional effect of the CYP3A4*1B 5 '-promoter region polymorphism. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** 2000; 68(1): 82-85.

61. Wandel C, Hall JM, Stein CM, Wood AJJ, Wilkinson GR. CYP3A activity is similar in African-Americans and Caucasian men. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** 2000; 67(2): 152.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ - นามสกุล อัษฎาศ์ ลีฬหวนิชกุล

ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

การศึกษา

พ.ศ. 2533 – 2539 ระดับปริญญาตรี แพทยศาสตร์บัณฑิต
จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2542 – 2545 แพทยศาสตร์บัณฑิตสาขาวิชาอายุรศาสตร์
จากคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พ.ศ. 2545 – 2547 แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคไต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย