

ผลของการทำพลาสมาเฟอเรซิสที่มีต่อระดับยาไมโคฟีโนลิกแอซิดในพลาสมาของผู้ป่วย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2561

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effects of Plasmapheresis on Mycophenolic Acid Concentrations



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 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของการทำพลาสมาเพอเรซิสที่มีต่อระดับยาไมโคฟีโนลิก แอสิดในพลาสมาของในผู้ป่วย
โดย	น.ส.สุดารัตน์ ปิยะศิริเดช
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

( )	.....	คณบดีคณะแพทยศาสตร์
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	.....	ประธานกรรมการ
	(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ)	.....
	.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
	(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย)	.....
	.....	กรรมการ
	(นายแพทย์วรพจน์ นิลรัตน์กุล)	.....
	.....	กรรมการ
	(ศาสตราจารย์ ดร.อดิศว์ ทศมรงค์พ.บ.)	.....



CHULALONGKORN UNIVERSITY

สุภารัตน์ ปิยะศิริเดช : ผลของการทำพลาสมาเฟอริซิสที่มีต่อระดับยาไมโคฟีโนลิกแอซิดในพลาสมาของผู้ป่วย . ( Effects of Plasmapheresis on Mycophenolic Acid Concentrations ) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย

ความสำคัญและที่มา: ไมโคฟีโนลิกแอซิด(mycophenolic acid, MPA) และการทำพลาสมาเฟอริซิส เป็นกระบวนการรักษาภาวะความผิดปกติจากภูมิคุ้มกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะผู้ป่วยปลูกถ่ายไต แต่ยังไม่มียาที่ชัดเจนของการทำพลาสมาเฟอริซิสที่มีผลต่อระดับไมโคฟีโนลิกแอซิด

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic)ของยาMPA โดยการวัดค่า area under the time-concentration curve ที่ 0-12 ชั่วโมง ( $AUC_{0-12}$ ) ซึ่งเป็นวิธีการที่ดีที่สุดในการตรวจติดตามระดับยาMPA ในเลือดของผู้ป่วย โดยเทียบระหว่างวันที่ทำพลาสมาเฟอริซิสและวันที่ไม่ได้ทำพลาสมาเฟอริซิส

ระเบียบวิธีวิจัย: ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ที่รับประทานยาไมโคฟีโนเลทโมฟีติล(mycophenolate mofetil, MMF) 1,000 มก./วัน และเข้ารับการรักษาดังกล่าวที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่พ.ศ.2561-2562 โดยผู้ป่วยจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดที่ 0, 1/2, 1, 2, 3, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา MMF มื้อเช้า เพื่อนำไปวัดระดับ MPA และนำค่า MPA ที่ได้ไปคำนวณหาค่า  $AUC_{0-12}$  ของยาMPA ผู้ป่วยจะได้รับการทำพลาสมาเฟอริซิสภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากที่ผู้ป่วยรับประทาน MMF มื้อเช้า โดยมีวัตถุประสงค์ของการศึกษาคือการติดตามระดับ  $AUC_{0-12}$  ของยาMPA ที่เปลี่ยนแปลงไประหว่างวันที่ทำและไม่ได้ทำพลาสมาเฟอริซิส

ผลการศึกษา: ผล  $AUC_{0-12}$  ของ MPA จำนวนทั้งสิ้น 40 AUC โดยเป็น  $AUC_{0-12}$  ในวันที่ไม่ได้ทำพลาสมาเฟอริซิสจำนวน 20 AUC และในวันที่ทำพลาสมาเฟอริซิสจำนวน 20 AUC ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตทั้งสิ้น 6 ราย ค่าเฉลี่ยของอายุผู้ป่วยคือ  $56.2 \pm 20.7$  ปี ผู้ป่วยทุกรายรับประทาน MMF 1,000 มก./วัน ติดต่อกันนานอย่างน้อย 72 ชั่วโมงก่อนเข้าร่วมการศึกษา ค่าเฉลี่ยของระดับ  $AUC_{0-12}$  ของยาMPA ในวันที่ทำพลาสมาเฟอริซิสต่ำกว่าวันที่ไม่ได้ทำพลาสมาเฟอริซิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $28.22 \pm 8.21$  และ  $36.79 \pm 10.29$  มก.ชั่วโมง/ลิตร,  $p=0.001$ ) และร้อยละการลดลงของค่า  $AUC_{0-12}$  ของยาMPA คือร้อยละ  $19.49 \pm 24.83$  ซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นการลดลงของระดับ AUC ของยาMPA ในช่วง 4 ชั่วโมงแรก ( $AUC_{0-4}$ ) โดยลดลงถึงร้อยละ  $23.96 \pm 28.12$

สรุป: การทำพลาสมาเฟอริซิสมีผลต่อการลดระดับ  $AUC_{0-12}$  ของยาMPA ในเลือดของผู้ป่วย และการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ใช้การตรวจติดตามค่า  $AUC_{0-12}$  ของยาMPA ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา MPA และทำพลาสมาเฟอริซิส โดยการศึกษาที่มีข้อสรุปที่แนะนำว่าควรปรับเพิ่มขนาดของยา MPA ในช่วงที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาดังกล่าว หรือแนะนำให้ทำพลาสมาเฟอริซิสหลังรับประทาน MPA อย่างน้อย 4 ชั่วโมง เพื่อให้ได้ระดับยา MPA ในเลือดที่เหมาะสม

สาขาวิชา อายูรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต .....

ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6074041630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: mycophenolic acid, mycophenolate mofetil, plasmapheresis, kidney transplant patient  
Sudarat Piyasiridej : Effects of Plasmapheresis on Mycophenolic Acid Concentrations . Advisor: Asst.  
Prof. Natavudh Townamchai, M.D.

Background: Mycophenolic acid (MPA) and plasmapheresis (PP) are effective immune reduction method, simultaneously used in many immunological diseases. Although PP can remove many substances from blood, the effect of PP on MPA levels is still inconclusive.

Objectives: Measuring  $AUC_{0-12}$  of MPA, which is the best indicator of MPA treatment monitoring after each PP compare with the day without PP sessions.

Methods: An observational study was conducted in kidney transplantation recipients who were taking mycophenolate mofetil (MMF) 1000 mg/day and undergoing PP at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand, during 2018 and 2019. The MPA levels were measured for  $AUC_{0-12}$  calculation on the day with and without PP sessions. Our primary outcome is the difference of  $AUC_{0-12}$  between the day with and without PP sessions.

Results: A total of 40 full  $AUC_{0-12}$ . There were 20 AUC on the day without PP in total of 6 kidney transplant patients. The mean age was  $56.2 \pm 20.7$  years. All of patients received MMF 1,000 mg/day for at least 72 hours before undergoing PP. Mean  $AUC_{0-12}$  on the day with PP was lower than the day without PP ( $28.22 \pm 8.21$  vs  $36.79 \pm 10.29$  mg x hour/L,  $p=0.001$ ) and the percentage of AUC reduction was  $19.49 \pm 24.83$  %. This was mainly the result of a decrease in  $AUC_{0-4}$  of MPA ( $23.96 \pm 28.12\%$  reduction).

Conclusions: Plasmapheresis significantly reduce the level of full  $AUC_{0-12}$  of MPA. The present study is the first to measure the full  $AUC_{0-12}$  in MPA-treated patients undergoing plasmapheresis. Our study suggests that the supplementary dose of MPA in patients undergoing PP is necessary. On the other hand plasmapheresis should be undergone at 4 hours after taking MPA.

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2018

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผศ.นพ.ณัฐวุฒิ โทวนำชัย อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำ และช่วยเหลือให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า ที่ให้คำแนะนำและข้อคิดในการทำงาน ให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ อ.นพ.สุวศิน อุดมกาญจนนันท์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำ และช่วยเหลือเรื่องข้อมูลต่างๆ

ขอขอบคุณ คณาจารย์หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่านที่ให้คำปรึกษา และข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ คุณสาธิต วัฒนานทร พยาบาลประจำหน่วยโรคไต และพยาบาลผู้ปฏิบัติงาน และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ พยาบาลประจำหอผู้ป่วย26C (พพ.3) ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือดในงานวิจัย

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคไตทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดระยะเวลาที่ทำงานวิจัยนี้

ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีทำให้งานวิจัยนี้ ลุล่วงไปด้วยดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สุดาร์ตน์ ปิยะศิริเดช

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....ค	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....ง	ง
กิตติกรรมประกาศ.....จ	จ
สารบัญ.....ฉ	ฉ
สารบัญตาราง..... 1	1
สารบัญรูปภาพ..... 2	2
บทที่ 1 บทนำ..... 3	3
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rational)..... 3	3
1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)..... 7	7
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objective)..... 7	7
1.4 สมมุติฐานของการวิจัย (Hypothesis)..... 7	7
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)..... 8	8
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ..... 8	8
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)..... 9	9
1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)..... 10	10
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application) .... 10	10
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 11	11
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... 15	15
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)..... 15	15
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)..... 15	15
เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion Criteria)..... 15	15

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion Criteria).....	15
3.3 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	16
3.4 คำสำคัญ (Key words).....	16
3.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	16
3.6 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination).....	16
3.7 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย .....	17
3.8 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection).....	23
3.9 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis).....	23
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	24
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง.....	24
4.2 ค่า MPA AUC <sub>0-12</sub> .....	26
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	33
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ .....	36
6.1 สรุปผลการวิจัย .....	36
6.2 ข้อเสนอแนะ .....	36
บรรณานุกรม .....	40
ประวัติผู้เขียน .....	42



## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ผลของการทำพลาสมาเฟอरेซิส ที่มีผลต่อยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ชนิดต่างๆ.....	14
ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มศึกษา .....	25
ตารางที่ 3 ความเข้มข้นของ MPA เวลาที่ 0, ½, 1, 2, 3, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง หลังรับประทานยา MMF .....	28
ตารางที่ 4 ระดับ MPA AUC <sub>0-12</sub> ที่ได้ระดับ 30-60 มิลลิกรัมชั่วโมง/ลิตร .....	29
ตารางที่ 5 ค่า MPA AUC <sub>0-12</sub> ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิสและวันที่ได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิส แยกในแต่ละครั้งของการทำพลาสมาเฟอरेซิส .....	31

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1MPAเมแทบอลิซึม.....	4
รูปที่ 2กรอบแนวความคิดการวิจัย .....	8
รูปที่ 3ส่วนประกอบของเลือดและพลาสมาในวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิส .....	11
รูปที่ 4 ข้อแตกต่างของ centrifugal therapeutic plasmapheresis และ membrane therapeutic plasmapheresis .....	12
รูปที่ 5รายละเอียดขั้นตอนการรับประทาน MMF, การรับประทานอาหาร และการเริ่มทำพลาสมา เฟอเรซิส .....	19
รูปที่ 6รายละเอียดขั้นตอนการเก็บตัวอย่างเลือดและการตรวจ MPA AUC0-12 ในขณะที่ผู้ป่วยเข้า รับการรักษาในโรงพยาบาล .....	20
รูปที่ 7การตรวจระดับความเข้มข้นของ MPA โดยวิธี enzymatic method.....	22
รูปที่ 8ความเข้มข้นของ MPA เวลาที่ 0, ½, 1, 2, 3, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา MMF.....	27
รูปที่ 9ระดับ MPA AUC0-12 ที่ได้ระดับ 30-60 มิลลิกรัมชั่วโมง/ลิตร.....	29
รูปที่ 10ค่า MPA AUC0-12 ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิสและวันที่ได้รับการทำ พลาสมาเฟอเรซิส แยกในแต่ละครั้งของการทำพลาสมาเฟอเรซิส .....	30
รูปที่ 11ค่า MPA AUC0-12 ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส .....	32

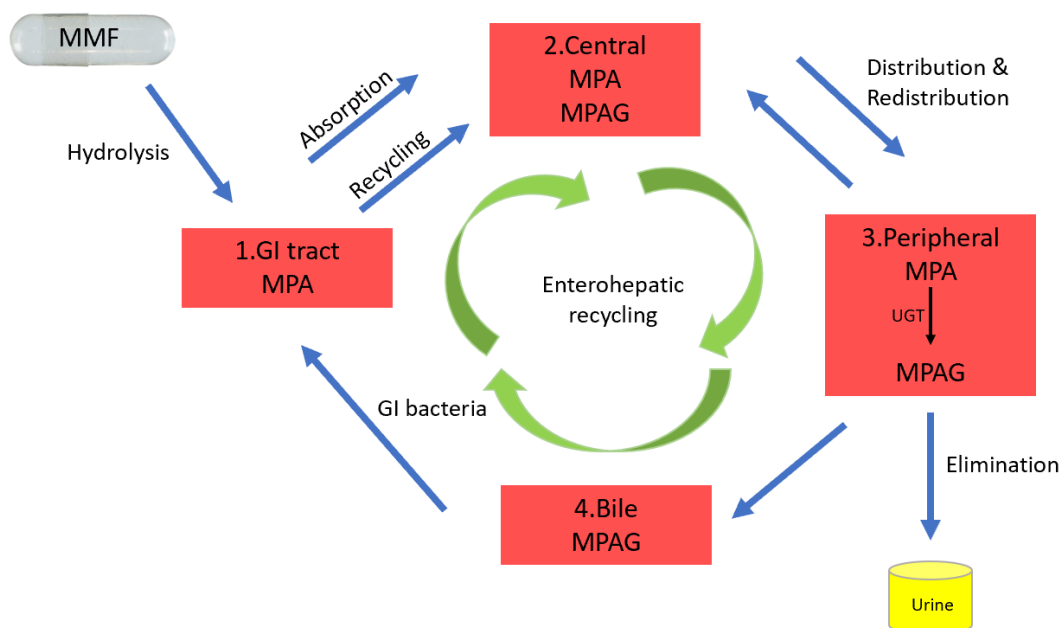
## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rational)

ในปัจจุบันการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) กลุ่ม antimetabolite คือ mycophenolic acid (MPA) เป็นยาหลักร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitors และ prednisolone<sup>2,3</sup> สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะนั้น มีใช้อย่างแพร่หลายและมีข้อมูลสนับสนุนว่าได้ประโยชน์ในเรื่องของ long term graft survival มากที่สุด<sup>2,4</sup> อีกทั้งยังมีที่ใช้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะกลุ่มโรคที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune disease) เช่น systemic lupus erythematosus(SLE), lupus nephritis (LN) โดยการรักษาด้วย MPA นั้น การรักษาที่แพร่หลายเป็นการรักษาที่เป็นลักษณะการใช้ขนาดยาคงที่ตลอดการรักษา (fixed-dosage regimen) และไม่ได้มีการตรวจติดตามระดับความเข้มข้นของ MPA ในพลาสมา แต่ปัจจุบันได้มีการศึกษามากขึ้นในเรื่องการติดตามระดับความเข้มข้นของ MPA ในพลาสมา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา MPA<sup>5</sup>

MPA ที่มีใช้ในปัจจุบันมีสองชนิดคือ mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept<sup>TM</sup>) และ enteric coated mycophenolate sodium (EC-MPS, Myfortic<sup>TM</sup>)<sup>6</sup> โดยเมแทบอลิซึมของ MMF ที่รับประทาน (รูปที่ 1) จะเกิดกระบวนการ hydrolysis ขึ้นเอง (spontaneous hydrolysis) กลายเป็น MPA ที่เป็นสารในรูปที่พร้อมออกฤทธิ์เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต และส่งไปตามอวัยวะต่าง ๆ จากนั้น MPA จะถูก metabolized โดยเอนไซม์ uridine diphosphate glucanoyltransferases (UGT) ให้เป็น primary inactive mycophenolic acid glucuronide (primary inactive MPAG) ที่ตับ จากนั้น primary inactive MPAG จากตับจะถูกขนส่งไปที่ระบบทางเดินน้ำดี ผ่าน MDR1-related protein 2 (Mrp2) transporter และถูกแบคทีเรียในระบบทางเดินอาหาร hydrolyze กลับมาเป็น MPA และบางส่วนถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ enterohepatic recirculation ต่อไป และมี primary inactive MPAG บางส่วนถูกขับออกทางปัสสาวะ



รูปที่ 1MPAเมแทบอลิซึม

### กลไกการออกฤทธิ์ของ MPA

กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของ MPA คือยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการสังเคราะห์ purine guanine ทาง de novo pathway ของ lymphocytes ซึ่งเป็นเซลล์ชนิดเดียวของร่างกายที่มีกระบวนการ purine synthesis<sup>7</sup> ดังกล่าว

### เภสัชจลนศาสตร์

ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของการบริหารยาทางปาก (oral bioavailability) ของ MPA คือ ร้อยละ 95 ในคนปกติ และลดลงเป็นร้อยละ 72 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดย MPA จะกระจายตัวอยู่ในพลาสมาร้อยละ 99.99 และกระจายอยู่ในเนื้อเยื่อเพียงร้อยละ 0.01 โดย MPA ที่อยู่ในพลาสมา จะจับกับโปรตีนอัลบูมินถึงร้อยละ 97-98 ของระดับ MPA ทั้งหมด<sup>8</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมิน

ในเลือดที่ต่ำผิดปกติระดับ MPA ที่ตรวจวัดได้จากพลาสมาอาจมีค่าต่ำกว่าความเป็นจริง และหากผู้ป่วยไม่ได้รับการปรับขนาดยาที่รับประทาน อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากระดับยา MPA ที่สูงเกินไปได้<sup>9-11</sup> โดยผลข้างเคียงรุนแรงที่พบได้ในผู้ป่วย คือมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukocytopenia) และมีอาการแทรกซ้อน คือติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะตับวาย ซึ่งวิธีการตรวจระดับ MPA ในพลาสมานั้น ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้การตรวจหาระดับยาที่ 0 ชั่วโมงก่อนการรับประทานยาเพียงจุดเดียว (concentration time level at 0 hour,  $C_0$ ) แต่ควรใช้เป็นการวัดระดับพื้นที่ใต้กราฟของเวลาและความเข้มข้นของยา หรือ area under the time-concentration curve (AUC) ซึ่งเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการตรวจติดตามระดับ MPA ในพลาสมาของผู้ป่วย โดยต้องเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยหลังรับประทาน MPA ชั่วโมงที่ 0 นาที, 30 นาที, 1 ชั่วโมง, 2 ชั่วโมง, 3 ชั่วโมง, 4 ชั่วโมง, 6 ชั่วโมง, 8 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง<sup>12</sup> หลังรับประทานยามื้อเช้า ( $C_0, C_{1/2}, C_1, C_2, C_3, C_4, C_6, C_8$  และ  $C_{12}$ ) เพื่อนำมาคำนวณหาค่า  $AUC_{0-12}$ ต่อไป โดยใช้ Trapezoidal rule ในการคำนวณ

#### การตรวจติดตามระดับความเข้มข้นของยาในการรักษา

ในการตรวจวัดความระดับความเข้มข้นของยา MPA ในเลือดของผู้ป่วยนั้น มีการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการบริหารยา MMF ระหว่าง fixed dose regimen และ concentration controlled regimen ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นหลัก การศึกษาของ Silva T. และคณะ ปีพ.ศ.2549<sup>13</sup> ศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในเด็กและผู้ใหญ่ จำนวนทั้งสิ้น 901 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับการบริหารยาแบบ fixed dose MMF regimen คือ รับประทาน MMF 1 กรัมต่อวัน จำนวน 452 รายและกลุ่มที่ได้รับการบริหารยาแบบ concentration controlled MMF regimen จำนวน 449 ราย และผู้ป่วยในกลุ่ม concentration controlled MMF regimen จะได้รับการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของ MPA ในพลาสมาโดยใช้ค่า  $AUC_{0-12}$  และมีการปรับขนาดของยา MMF ที่รับประทาน ให้  $AUC_{0-12}$  อยู่ระหว่าง 30-60 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการเกิด

ภาวะ acute rejection, graft loss ในผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารยาทั้งสองกลุ่ม แต่ในกลุ่มที่ได้รับการบริหารยาแบบ concentration controlled MMF regimen นั้นจะเกิดผลข้างเคียงจากการรับประทาน MMF น้อยกว่า โดยผลข้างเคียงที่พบ คือ ภาวะโลหิตจาง(anemia), ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ(leukocytopenia), ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ(thrombocytopenia), ท้องเสีย(diarrhea) และน้ำหนักลดผิดปกติ ต่อมาได้มีการศึกษาของ Gaston R.S.และคณะ ปีพ.ศ.2552<sup>14</sup> ทำศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจำนวน 720 ราย ซึ่งได้รับยา MMF ร่วมกับยากลุ่ม calcineurin inhibitor (CNIs ; cyclosporine หรือ tacrolimus) ติดตามการรักษา 2 ปี แบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่ม กลุ่มแรกคือกลุ่ม concentration controlled MMF regimen โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้รับประทาน MMF ร่วมกับยาCNIs (tacrolimus หรือ cyclosporin) ที่ลดขนาดของยาจากขนาดยาปกติ (reduced-level CNIs cyclosporine) ติดตามระดับความเข้มข้นยา MPA โดยใช้ค่า AUC ที่ 0, 1/2 และ 2 ชั่วโมงตามลำดับ และมีการปรับขนาดของ MMF ที่รับประทาน เพื่อให้ AUC<sub>0-2</sub> มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 26 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานร่วมกับยาคyclosporin และ AUC<sub>0-2</sub> มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 38 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานร่วมกับยา tacrolimus จำนวน 243 ราย กลุ่มที่สองคือ concentration-controlled MMF regimenดังเช่นในผู้ป่วยกลุ่มแรก ร่วมกับการรับประทานยาร่วมกับยาCNIs (tacrolimus หรือ cyclosporin) ในขนาดยาปกติ (standard-level CNIs) จำนวน 237 ราย และกลุ่มที่สาม fixed-dose MMF regimen คือ รับประทานยา MMF 1 กรัม/วัน ร่วมกับ standard-level CNIs จำนวน 240 ราย จากการศึกษาพบว่า ในกลุ่มแรกคือกลุ่ม concentration-controlled MMF regimen ร่วมกับ reduced-level CNIs สามารถลดอัตราการเกิดการรักษาล้มเหลว (treatment failure) ใน 1 ปีแรกหลังผู้ป่วยเข้ารับการปลูกถ่ายอวัยวะได้มากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยจากคุณสมบัติของ MPA ดังที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่า ในกรณีที่ต้องการตรวจระดับ MPA ในพลาสมา หากตรวจโดยใช้ค่า AUC<sub>0-12</sub> จะสัมพันธ์กับระดับ MPA ในพลาสมามากกว่าการใช้วิธีตรวจระดับค่าความเข้มข้นของยาที่ 0 ชั่วโมงก่อนรับประทานยามื้อเช้า (concentration time level at 0 hour, C<sub>0</sub>) แต่ข้อด้อยของการใช้ค่า AUC<sub>0-12</sub> คือจำนวนครั้งของการเก็บตัวอย่างเลือดที่จำเป็นต้องเก็บในหลายช่วงเวลา ทำให้เกิดความยากลำบากในการเก็บตัวอย่างเลือด ดังนั้นการตรวจ

ติดตามการใช้ยา MPA ด้วยค่า  $AUC_{0-12}$  ในปัจจุบัน อาจพิจารณาในผู้ป่วยเฉพาะรายเช่น ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะในช่วงหลังปลูกถ่ายสัปดาห์แรกจนถึง 1-2 เดือน, ผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการรักษา, ผู้ป่วยที่ได้รับผลข้างเคียงหรือผลแทรกซ้อนจากการใช้ยา MPA เช่น ภาวะโลหิตจาง(anemia), ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ(leukocytopenia), ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia), ท้องเสีย(diarrhea) และน้ำหนักลดผิดปกติ หรือในผู้ป่วยที่ใช้ยาไม่สม่ำเสมอหรือรับประทานยาไม่ถูกขนาด<sup>15</sup>

ซึ่งทางผู้วิจัยคาดว่าการศึกษาในครั้งนี้จะนำมาวิจัยในเรื่องผลของพลาสมาเฟอเรซิส ที่มีผลลดระดับ MPA เพื่อปรับขนาดของยาที่รับประทานก่อนและหลังการทำพลาสมาเฟอเรซิส เพื่อให้ได้ระดับยาที่เหมาะสมต่อไป

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

การทำพลาสมาเฟอเรซิส ในผู้ป่วยที่รับประทานยา MMF ( Cellcept™) จะลดระดับความเข้มข้นของ MPA  $AUC_{0-12}$  ในพลาสมาของผู้ป่วยได้หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objective)

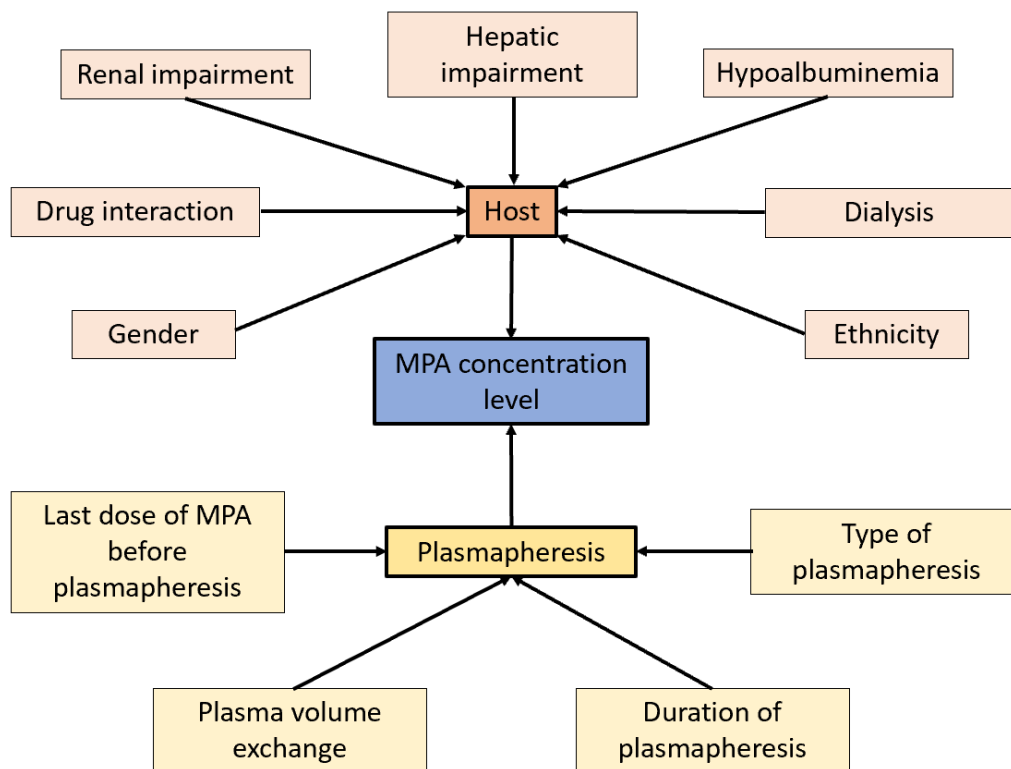
**วัตถุประสงค์หลัก** ศึกษาว่าหลังการทำพลาสมาเฟอเรซิสจะลดระดับ MPA  $AUC_{0-12}$  ในพลาสมา

**วัตถุประสงค์รอง** ศึกษาปัจจัยอื่นที่มีผลต่อระดับระดับความเข้มข้นของยา MPA  $AUC_{0-12}$  ในพลาสมา เช่น ปริมาณพลาสมาที่ถูกแยกออกในการรักษาแต่ละครั้ง, เวลาที่รับประทานยา

## 1.4 สมมุติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

หลังการทำพลาสมาเฟอเรซิส ระดับของ MPA  $AUC_{0-12}$  ในพลาสมาของผู้ป่วยจะลดลง

### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



รูปที่ 2 กรอบแนวความคิดการวิจัย

### 1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

รูปแบบการวิจัย (Research design) การวิจัยทางคลินิกเชิงพรรณนา (Observational descriptive study)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตที่รพ.จุฬาลงกรณ์ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี  
 รับประทานยา MMF และเข้ารับการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิส ที่เข้ารับการรักษาใน  
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



### ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

ผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไต อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี รับประทานยา MMF และเข้ารับการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิส ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### จำนวนประชากรตัวอย่าง (sample size)

จำนวนครั้งของพลาสมาเฟอเรซิส จำนวน 9 ครั้ง

### การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ระดับความเข้มข้นของยาMPA ในพลาสมา โดยเครื่องมือที่ใช้ในการวัดโดยวิธีการ enzymatic method

## 1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

**หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)** การศึกษานี้ดำเนินการโดยเคารพสิทธิและศักดิ์ศรีของผู้ป่วย ผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลจากผู้วิจัยอย่างเพียงพอในการตัดสินใจเข้าร่วมโครงการวิจัย การเข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมโครงการไม่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยตามวิธีมาตรฐาน นอกจากนั้นการศึกษานี้ยังดำเนินการโดยถือว่า ความลับของผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง

### หลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Benefit/Non-maleficence)

การศึกษานี้ได้ถูกออกแบบให้เกิดประโยชน์สูงสุด และมีความเสี่ยงน้อยที่สุด จากการศึกษาถึงจะไม่เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยโดยตรง แต่ก็เชื่อประโยชน์กับผู้ป่วยในทางอ้อมคือ ผลการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลในการพัฒนาเทคโนโลยีและคุณภาพการรักษาผู้ป่วยที่รับประทานยา MMF และเข้ารับการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิสให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัยนี้ได้แก่ การเจาะเลือดเพื่อนำไปตรวจวัดระดับ MPA ในพลาสมา ซึ่งการวิจัยนี้จะมีการเจาะเลือดอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย อาจทำให้เกิดความเจ็บ หรือทำให้เกิดรอยช้ำ (รอยสีดำและเขียวคล้ำ) ตรงตำแหน่งที่เจาะเลือด, ภาวะโลหิตจางจากการสูญเสียเลือด อาการเหล่านี้จะได้รับการสังเกตอย่างใกล้ชิด และจะมีการดำเนินการรักษาอย่างเหมาะสมหากอาการเหล่านั้นเกิดขึ้น

เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยมีความปลอดภัย หากมีอันตรายจากการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะเป็นผู้ดูแลค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาโดยใช้เงินกองทุนของหน่วยโรคไต รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

**หลักความยุติธรรม(Justice)** การศึกษานี้ดำเนินการอย่างเท่าเทียมกัน โดยกำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าและออกจากการศึกษาที่ชัดเจนและมีสิทธิเข้าร่วมโครงการวิจัยอย่างเท่าเทียมกัน การศึกษานี้ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาจากบริษัทยา และไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใดๆ มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

### 1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา MPA ในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและเข้ารับการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิส แต่อาจยังไม่ครอบคลุมถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งอาจต้องอาศัยการศึกษาต่อ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่เพียงพอและสามารถนำไปใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ปลูกถ่ายอวัยวะได้

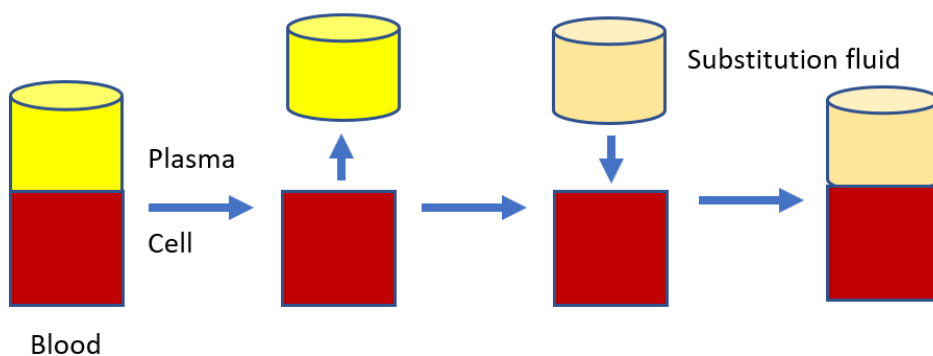
### 1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้ คือเรื่องผลของพลาสมาเฟอเรซิสที่จะลดระดับ MPA ในพลาสมาของผู้ป่วย เพื่อปรับขนาดของยา MPA ที่รับประทานก่อนและหลังการทำพลาสมาเฟอเรซิส ผลการศึกษาจากงานวิจัยนี้อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงคำแนะนำวิธีการบริหารยา MPA ในช่วงที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิส เพื่อให้ได้ระดับยาที่เหมาะสมต่อไป

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

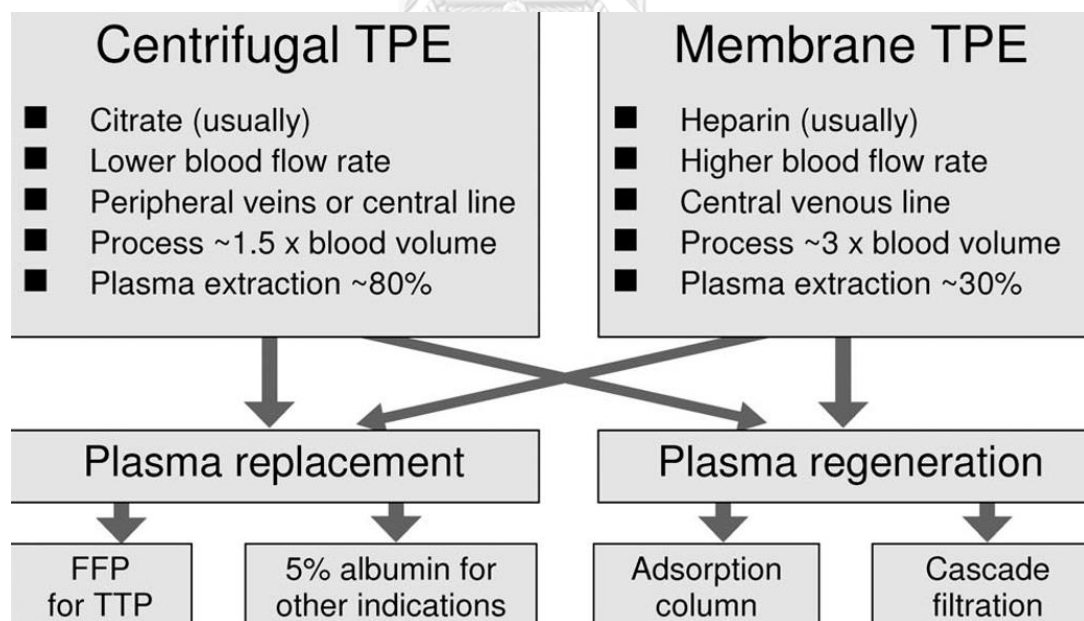
พลาสมาเฟอเรซิส<sup>1</sup> (synonym: therapeutic plasmapheresis and therapeutic plasma exchange, TPE) คือกระบวนการที่นำเลือดทั้งหมดของผู้ป่วย (whole blood) มาผ่านเข้าสู่เครื่องขจัดแยกพลาสมาแบบใช้แรงเหวี่ยง (centrifugal therapeutic plasmapheresis) หรือเครื่องขจัดแยกพลาสมาแบบใช้ตัวกรอง (membrane therapeutic plasmapheresis) เพื่อแยกพลาสมา (plasma) และส่วนประกอบเม็ดเลือด (blood cell) ออกจากกัน โดยจะคืนส่วนประกอบเม็ดเลือดกลับสู่ผู้ป่วย และเติมสารทดแทนพลาสมา (substitution fluid) เข้าสู่ผู้ป่วย สารทดแทนพลาสมาสามารถเลือกใช้ได้หลายชนิด เช่น fresh frozen plasma (FFP), สารละลายที่มีส่วนผสมของอัลบูมินที่มีความเข้มข้นร้อยละ 5, 8 และ 12 ตามลำดับหรือ colloidal solution อื่นๆ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ส่วนประกอบของเลือดและพลาสมาในวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิส

ประสิทธิภาพของ centrifugal therapeutic plasmapheresis และ membrane therapeutic plasmapheresis นั้นไม่ต่างกัน หลักการคือต้องการกำจัดแอนติบอดีที่เป็นสาเหตุของการกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติในร่างกาย รวมไปถึง antigen-antibody complexes, alloantibodies, paraproteins, low molecular weight lipoproteins, endogenous toxin

และ exogenous poison เช่น ยาหรือพิษจากเห็ดพิษ เป็นต้น แต่ทั้งสองวิธีมีข้อแตกต่างกันคือ (รูปที่ 4) วิธีการ centrifugal therapeutic plasmapheresis จะสามารถแยกพลาสมาออกจากสารประกอบของเลือดทั้งหมด จนมีค่าความเข้มข้นของเลือด(hematocrit) ได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 โดยในการทำ centrifugal therapeutic plasmapheresis 1 ครั้ง หากต้องการขจัดแยกพลาสมาให้ได้ปริมาตร 1.2 เท่าของปริมาตรพลาสมาทั้งหมดในร่างกายของผู้ป่วย จะต้องกำหนดค่าของปริมาตรเลือดทั้งหมดที่ผ่านกระบวนการพลาสมาเฟอเรซิส 1.5 เท่าของปริมาตรเลือดทั้งหมด (blood volume) ส่วนวิธี membrane therapeutic plasmapheresis มีข้อจำกัดของความสามารถขจัดแยกพลาสมาออกจากสารประกอบของเลือดทั้งหมดได้เพียงร้อยละ 30-50 ดังนั้นในความต้องการการแยกกำจัดพลาสมาในปริมาตรที่เท่ากับวิธี centrifugal therapeutic plasmapheresis ต้องกำหนดค่าของปริมาตรเลือดทั้งหมดที่ผ่านกระบวนการพลาสมาเฟอเรซิสโดยวิธี membrane therapeutic plasmapheresis เพิ่มขึ้นเป็น 3-4 เท่าของปริมาตรเลือดทั้งหมด



รูปที่ 4 ข้อแตกต่างของ centrifugal therapeutic plasmapheresis และ membrane therapeutic plasmapheresis <sup>1</sup>

กลุ่มผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายอวัยวะหรือผู้ป่วยในกลุ่มโรคที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune disease) ในหลายๆกรณี ต้องได้รับการรักษาโดยการทำพลาสมาเฟอเรซิส ซึ่งภายหลังจากการทำพลาสมาเฟอเรซิสนั้นจะทำให้ระดับความเข้มข้นของยาหลายๆชนิดในพลาสมาของผู้ป่วยลดลงประมาณ ร้อยละ 78 ของสารละลายที่อยู่ในพลาสมา ต่อการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิส 1 ครั้ง (ปริมาตรของพลาสมาที่แลกเปลี่ยนออกมาจากร่างกายประมาณ 1.5 เท่าของปริมาตรพลาสมาทั้งหมดในร่างกาย) (ตารางที่1) โดยเฉพาะยาที่มีความสามารถในการจับกับโปรตีนอัลบูมินในเลือด (protein bound) สูง และมีการกระจายตัวของยาในเนื้อเยื่อ (volume of distribution, Vd) ต่ำ จะถูกกำจัดออกได้มากที่สุด<sup>16</sup> ซึ่ง MPA มีคุณสมบัติจับกับโปรตีนอัลบูมินในเลือดสูง แต่มี Vd ระดับปานกลางคือ 4 ลิตร/กิโลกรัม จากข้อมูลดังกล่าวมาข้างต้น โดยหลักการแล้วการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิส จะสามารถกำจัดโปรตีนอัลบูมินออกประมาณร้อยละ 10 ของระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือดทั้งหมด และอาจจะมีผลทำให้ระดับ MPA ลดลงหลังการรักษา

ตารางที่ 1 ผลของการทำพลาสมาเฟอเรซิส ที่มีผลต่อยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ชนิดต่างๆ

Drug class, drug	PK characteristics: plasma protein binding; $V_d$	Drug removal	Time from last dose (hours)	No. exchanges/ volume removed (l)	Reference; study type	Recommendation
Basiliximab	N/A; 4.8–8 l <sup>17</sup>	Yes; 65% of circulating drug removed based on blood concentration reduction after a 20-mg dose	>4	N/A	case report (n = 1) <sup>18</sup>	Likely removed; administer after TPE*
Cyclosporine	90–98%, 13 l/kg	No; 0.2–0.3% of total dose (single 150- or 250-mg oral dose)  No (whole blood exchange)	2  ~10	3 × 3.5  N/A	case report (n = 1) <sup>19</sup>  case report (n = 1) <sup>20</sup>	Not removed by TPE; however, likely removed by protracted whole blood exchange sessions
Prednisone	90–95%, 0.6–0.7 l/kg	No; 0.83% (prednisone) + 0.74% (prednisolone) of total prednisone dose (50–60 mg/day at steady state)	0.42–1.16	1 × 2–2.34	case report (n = 2) <sup>21</sup>	Not removed by TPE if given under similar conditions
Tacrolimus	75–99%, 0.85–65 l/kg <sup>3</sup>	No	1	1 × 1.5 plasma volume and 1 × 2	case report (n = 2)	Not removed by TPE; however, likely removed by protracted whole blood exchange sessions (similar to cyclosporine)
Rituximab	N/A; 3.1 l <sup>22</sup>	Yes; pre-TPE level were reduced by a median of 65% (range 45–72%)	N/A	15 (median; range: 5–21) × 1–1.5 plasma volume	phase II study (n = 16) <sup>23</sup>	Likely removed; administer after TPE

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยทางคลินิกเชิงพรรณนา (Observational descriptive study)

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

##### ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

**ประชากรเป้าหมาย (Target population):** ผู้ป่วยที่ อายุมากกว่า 18 ปี ที่รับประทานยา MMF และเข้ารับการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิส เข้ารับการรักษานในรพ.จุฬาลงกรณ์

**ประชากรตัวอย่าง (Sample population):** ผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไต อายุมากกว่า 18 ปี ที่รับประทานยา MMF และเข้ารับการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิส ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1. เป็นผู้ป่วยก่อนหรือหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต
2. อายุของผู้เข้าร่วมการศึกษา  $\geq 18$  ปี
3. รับประทานยาคดภูมิ mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept™) ขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งรับประทานวันละสองครั้งทุก 12 ชั่วโมง โดยเริ่มรับประทานอย่างน้อย 72 ชั่วโมงก่อนเข้ารับการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิส
4. มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิส
5. ระดับอัลบูมินในเลือด  $\geq 2$  กรัม/เดซิลิตร

##### เกณฑ์การคัดออก (Exclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในเลือดหรือในระบบต่างๆของร่างกาย

### 3.3 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะต้องได้รับยา MMF ก่อนเข้ารับการรักษาโดยวิธีพลาสมาเฟอเรซิสอย่างน้อย 72 ชั่วโมงก่อนเข้ารับการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิส

### 3.4 คำสำคัญ (Key words)

Mycophenolic acid, plasmapheresis, therapeutic plasma exchange, drug removal by plasmapheresis

### 3.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

1. พลาสมาเฟอเรซิส (Plasmapheresis) หมายถึง การขจัดพลาสมาออกจากส่วนประกอบของเลือด
2. ระดับ MPA ในพลาสมา (MPA level concentration) หมายถึง ระดับของยา MPA ที่อยู่ในพลาสมา หน่วยเป็น มิลลิกรัม/ลิตร
3. AUC<sub>0-12</sub> (Area under the time-concentration curve) หมายถึง ระดับ MPA ในพลาสมา ในระยะเวลา 0-12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา MMF ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ trapezoidal rule หน่วยเป็น มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร

### 3.6 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination)

โดยใช้สูตร

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

เมื่อ กำหนดให้ SD. ( $\sigma$ ) = 25  
Delta ( $\Delta$ ) = 20



$$\alpha = 0.01 - 0.05$$

$$\beta = 0.1 - 0.2$$

อ้างอิงจากการทบทวนวรรณกรรมของ Maldonado AQ และคณะ<sup>24</sup> ในการทำพลาสมาเฟอเรซิส ทั้งสิ้น 2 ครั้ง

$$N = 19$$

### 3.7 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

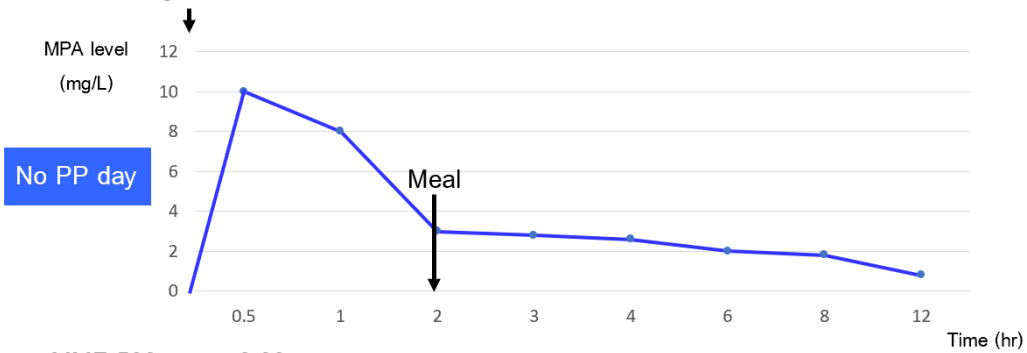
เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา MPA โดยใช้ค่า  $AUC_{0-12}$  ในผู้ป่วยก่อนหรือหลังปลูกถ่ายไต ที่เข้ารับการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิสในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับประโยชน์ ความเสี่ยง และขั้นตอนในการทำวิจัยนี้ พร้อมขอคำยินยอมจากผู้ป่วย และให้ลงชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

#### รายละเอียดขั้นตอน (Treatment protocol)

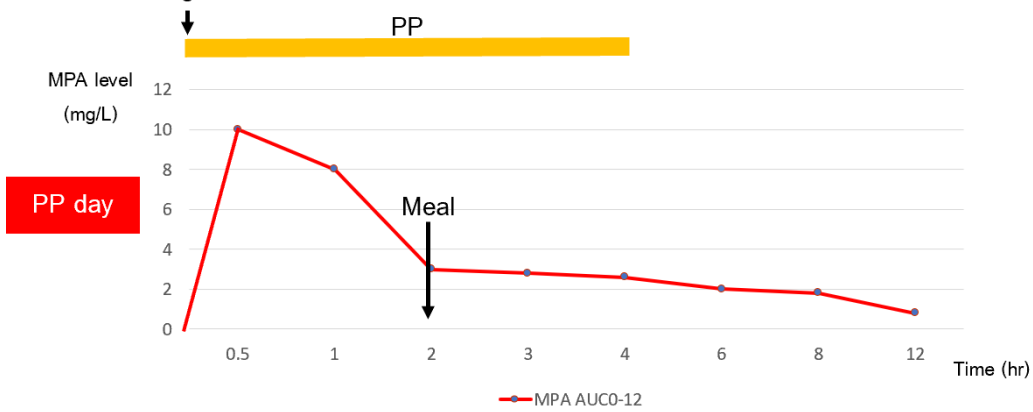
- ผู้ป่วยก่อนหรือหลังปลูกถ่ายไต ที่รับประทานยา MMF 1,000 มิลลิกรัม/วันแบ่งให้ 500 มก.ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลานานอย่างน้อย 72 ชั่วโมงก่อนที่จะเข้ารับการรักษาด้วยวิธีการพลาสมาเฟอเรซิส โดยรับประทานเวลา 8.00น.และ 20.00น. ของทุกวันทั้งก่อนและขณะที่เข้ารับการรักษาในรพ.
- ผู้ป่วยจะรับประทานอาหารห่างจากมื้อการรับประทาน MMF อย่างน้อย 2 ชั่วโมง
- ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิสภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากการรับประทานยามื้อเช้า
- Protocol ของการทำพลาสมาเฟอเรซิส คือ
  - เครื่องสำหรับการทำพลาสมาเฟอเรซิส ชื่อทางการค้า Plasauto EZ
  - ใช้ตัวกรองที่มีขนาดรูตัวกรอง 0.3 ไมโครเมตร

- ใช้ความเร็วของการไหลเวียนเลือด 150 มิลลิลิตร/นาที
  - ใช้โปรตีนอัลบูมินที่มีความเข้มข้นร้อยละ 5 มาเป็นสารทดแทนพลาสมา โดยทดแทนในปริมาณเท่ากับพลาสมาที่ถูกขจัดออกในการทำพลาสมาเฟอरेซิสละครั้ง
  - จำนวนครั้งของการทำพลาสมาเฟอरेซิสขึ้นกับข้อบ่งชี้ทางคลินิกของผู้ป่วยและดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษา
- ในทุกวันขณะที่เข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดครั้งละ 3 มิลลิลิตร โดยจะเก็บเลือดที่ชั่วโมงที่ 0 (ก่อนรับประทาน MMF ที่เวลา 8.00น.), 30 นาที, 1 ชั่วโมง, 2 ชั่วโมง, 3 ชั่วโมง, 4 ชั่วโมง, 6 ชั่วโมง, 8 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง รวมประมาณ 80 มิลลิลิตร (กรณีทำพลาสมาเฟอरेซิส 1 ครั้ง), 130 มิลลิลิตร (กรณีทำพลาสมาเฟอरेซิส 2 ครั้ง), 185 มิลลิลิตร (กรณีทำพลาสมาเฟอरेซิส 3 ครั้ง) และ 240 มิลลิลิตร (กรณีทำพลาสมาเฟอरेซิส 4 ครั้ง) ในทุกวันขณะที่รักษาตัวอยู่ในภายในโรงพยาบาลทั้งในวันที่ได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิส และวันที่ไม่ได้ทำพลาสมาเฟอरेซิส (รูปที่ 5, 6)

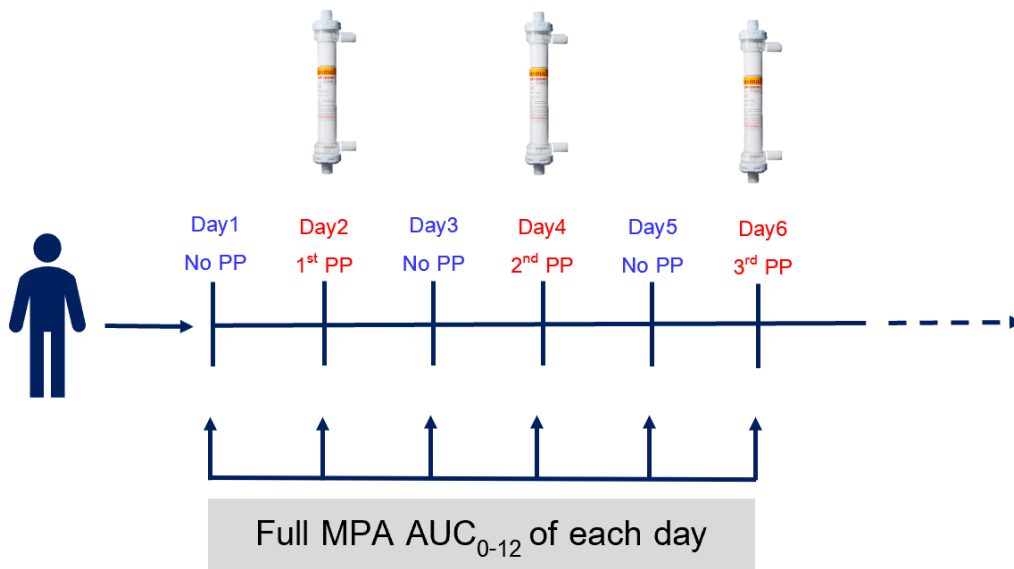
MMF 500 mg at 8.00 a.m.



MMF 500 mg at 8.00 a.m.



รูปที่ 5 รายละเอียดขั้นตอนการรับประทาน MMF, การรับประทานอาหาร และการเริ่มทำพลาสมาเฟอเรซิส

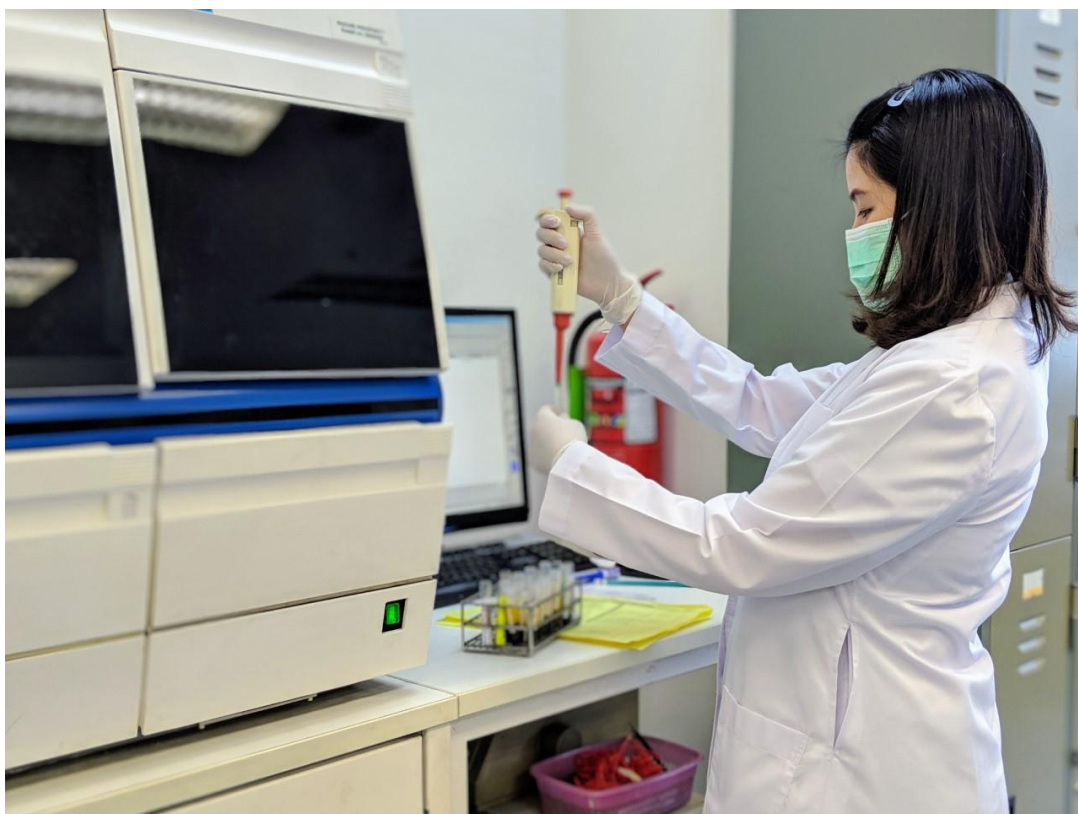


รูปที่ 6 รายละเอียดขั้นตอนการเก็บตัวอย่างเลือดและการตรวจ MPA AUC<sub>0-12</sub>  
 ในขณะที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

### การวิเคราะห์ตัวอย่าง (Sample analysis)

- นำตัวอย่างเลือดไปปั่นแยกส่วนของพลาสมา โดยใช้เครื่องปั่นแยกที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ความถี่ 2000 รอบต่อนาที เป็นระยะเวลา 15 นาที
- จากนั้นส่งตรวจระดับความเข้มข้นของ MPA ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากการเก็บตัวอย่าง โดยวิธี enzymatic method ชื่อทางการค้า Roche diagnostic (รูปที่ 7) เพื่อมานำมาคำนวณค่า  $AUC_{0-12}$  โดยใช้วิธีคำนวณแบบ trapezoidal rule





รูปที่ 7 การตรวจระดับความเข้มข้นของ MPA โดยวิธี enzymatic method

### 3.8 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

- เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคไตและศูนย์ความเป็นเลิศด้านปลูกถ่ายอวัยวะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ผู้เก็บข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัยและผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

### 3.9 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

#### การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน

สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงอยู่ในรูปค่าเฉลี่ยเลขคณิตและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่ได้มีการกระจายตัวแบบปกติ จะแสดงเป็นรูปค่าเฉลี่ยมัธยฐาน  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ จะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละโดยใช้โปรแกรม SPSS 22 ในการวิเคราะห์ข้อมูล สรุปว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ  $p\text{-value} < 0.05$

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

จากการศึกษาในการทำพลาสมาเฟอเรซิสจำนวนทั้งสิ้น 20 ครั้ง และตรวจติดตามค่า MPA AUC<sub>0-12</sub> จำนวน 40 AUC แบ่งเป็น 20 AUC ในวันที่ผู้ป่วยได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส และ 20 AUC ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 6 ราย เป็นเพศหญิง 1 รายและเพศชาย 5 ราย อายุเฉลี่ย  $56.2 \pm 20.7$  (ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ปี สาเหตุของการเกิดโรคไตวายเรื้อรังก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยทุกรายนั้นเป็นชนิดไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วย 2 รายเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคไตที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดและบริจาคไตขณะที่ยังมีชีวิต และผู้ป่วย 4 รายเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต ผู้ป่วยมีค่าอัตราการกรองของไตเฉลี่ย  $39.96 \pm 10.07$  (ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิลิตร/นาที/1.73ม<sup>2</sup> มีระดับค่าอัลบูมินในเลือดเฉลี่ย  $3.8 \pm 0.4$  (ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยทุกรายมีข้อบ่งชี้ในการทำพลาสมาเฟอเรซิสจากสาเหตุแอนติบอดีกระตุ้นการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธสิ่งปลูกถ่ายเฉียบพลัน (acute antibody mediated rejection, ABMR) จำนวนครั้งเฉลี่ยของการทำพลาสมาเฟอเรซิสคือ  $3.5 \pm 1.2$  (ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ครั้ง และมีปริมาตรของการแลกเปลี่ยนพลาสมาแต่ครั้งเฉลี่ย  $4,041 \pm 749$  (ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิลิตร ดังแสดงในตารางที่ 2

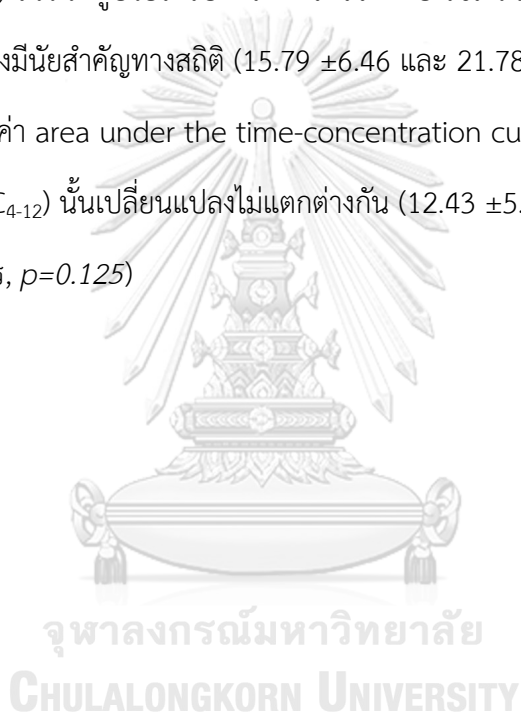


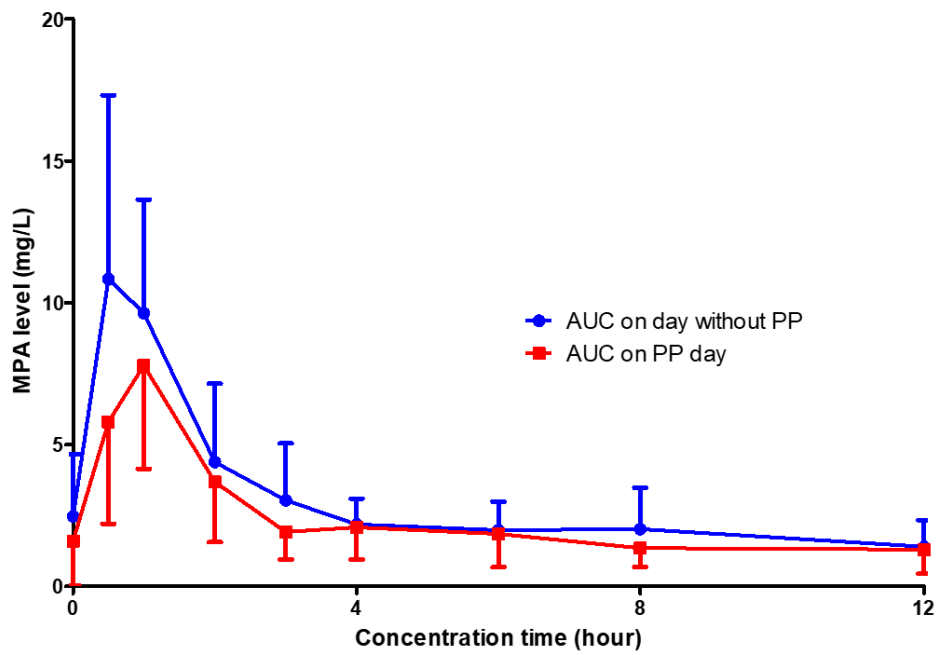
ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มศึกษา

Characteristic	
Age, year (mean±SD)	56.2 ±20.7
Male (%)	5/6, 83
Cause of ESRD (%), unknown	6/6, 100
Bodyweight, kg (mean±SD)	62.2 ±12.4
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (mean±SD)	36.96 ±10.07
Serum albumin, mg/dL (mean±SD)	3.8 ±0.4
Hemoglobin, mg/dL (mean±SD)	10.3 ±1.4
Type of kidney transplant (%)	
Deceased donor kidney transplantation	4/6, 67
Living donor kidney transplantation	2/6, 33
Type of plasmapheresis (%)	
Conventional plasmapheresis	6/6, 100
Indication for plasmapheresis (%)	
ABMR	6/6, 100
Plasma volume per session, ml (mean ±SD)	4,041 ±749
Number of session (mean ±SD)	3.5 ±1.2

#### 4.2 ค่า MPA AUC<sub>0-12</sub>

ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของ MPA AUC<sub>0-12</sub> ในวันที่ผู้ป่วยได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิส นั้นต่ำกว่าวันที่ไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $28.22 \pm 8.21$  และ  $36.79 \pm 10.29$  มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร,  $p=0.001$ ) (รูปที่ 8) มีร้อยละของการลดลงของ MPA AUC<sub>0-12</sub> เปรียบเทียบระหว่างวันที่ได้รับการทำและไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิสลดลงร้อยละ  $19.49 \pm 24.83$  (ตารางที่ 3) และค่า area under the time-concentration curve ที่ 0, ½, 1, 2, 3 และ 4 ชั่วโมง (MPA AUC<sub>0-4</sub>) ในวันที่ผู้ป่วยได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิสนั้นต่ำกว่าวันที่ไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $15.79 \pm 6.46$  และ  $21.78 \pm 5.66$  มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร,  $p<0.001$ ) ในขณะที่ค่า area under the time-concentration curve ในช่วงเวลาที่ 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง (MPA AUC<sub>4-12</sub>) นั้นเปลี่ยนแปลงไม่แตกต่างกัน ( $12.43 \pm 5.02$  และ  $15.00 \pm 7.56$  มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร,  $p=0.125$ )





รูปที่ 8 ความเข้มข้นของ MPA เวลาที่ 0, ½, 1, 2, 3, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง

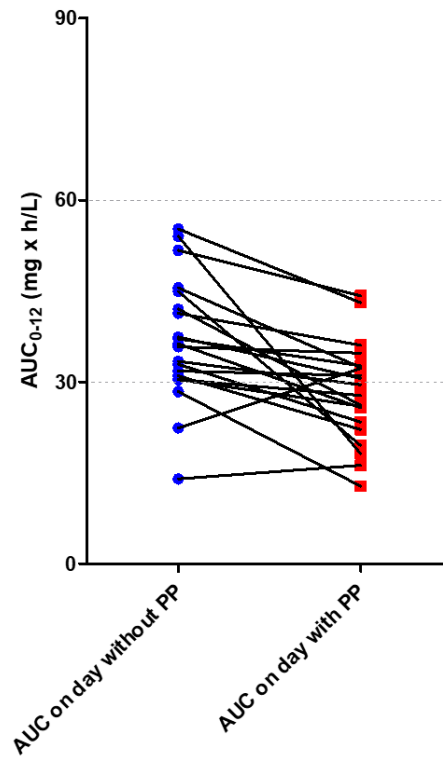
หลังรับประทานยา MMF

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 3 ความเข้มข้นของ MPA เวลาที่ 0, ½, 1, 2, 3, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง  
หลังรับประทานยา MMF

Parameters	Day without plasmapheresis	Plasmapheresis day	p-value
AUC <sub>0-12</sub>	36.79 ±10.29	28.22 ±8.21	<i>p</i> = 0.001
AUC reduction (%) <sub>0-12</sub>	19.49 ±24.83		-
AUC <sub>0-4</sub>	21.78 ±5.66	15.79 ±6.46	<i>p</i> < 0.001
AUC reduction (%) <sub>0-4</sub>	23.96 ±28.12		-
AUC <sub>4-12</sub>	15.00 ±7.56	12.43 ±5.02	<i>p</i> = 0.125
First AUC <sub>0-12</sub>	41.66 ±10.66	32.26 ±9.42	<i>p</i> = 0.001
First AUC <sub>0-12</sub> reduction (%)	22.86 ±6.99		-

ข้อมูลของเรื่องระดับ MPA AUC<sub>0-12</sub> ในผู้ป่วย ที่ได้ระดับยาที่เหมาะสมในการรักษา คือ 30-60 มิลลิกรัม ชั่วโมง/ลิตร จากการศึกษาพบว่า ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิสจำนวน 20 AUC จะได้ระดับ MPA AUC<sub>0-12</sub> ที่อยู่ในเกณฑ์คือ 17 AUC คิดเป็นร้อยละ 85 และหากในวันที่ผู้ป่วยได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส ระดับ MPA AUC<sub>0-12</sub> ที่อยู่ในเกณฑ์จะลดลงเหลือเพียง 9 AUC จากทั้งสิ้น 20 AUC ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส โดยคิดเป็นร้อยละ 45 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*=0.008) (รูปที่ 9)(ตารางที่4)



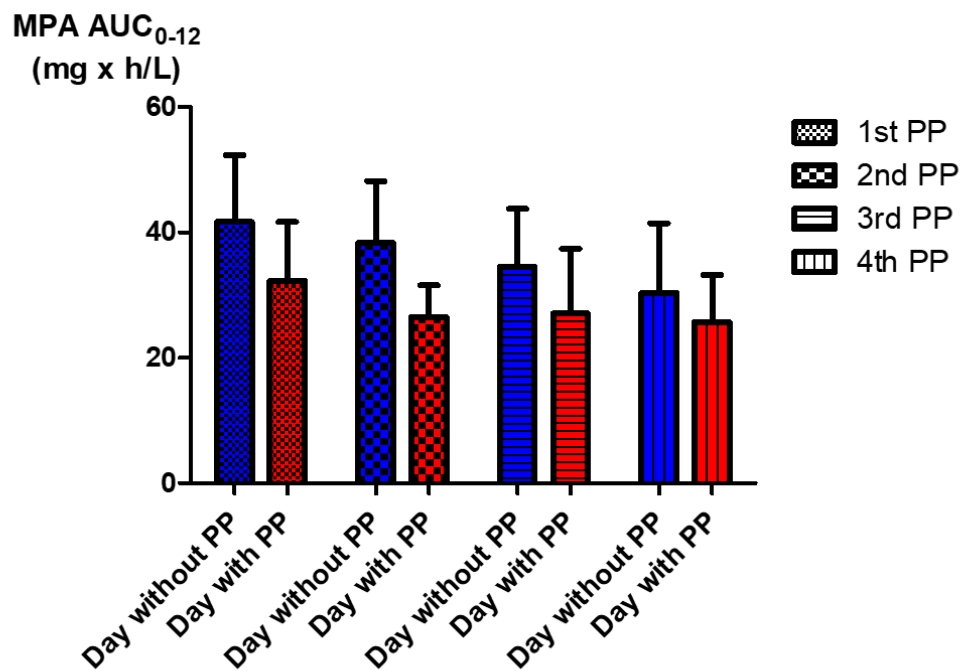
รูปที่ 9 ระดับ MPA AUC0-12 ที่ได้ระดับ 30-60 มิลลิกรัมชั่วโมง/ลิตร



ตารางที่ 4 ระดับ MPA AUC0-12 ที่ได้ระดับ 30-60 มิลลิกรัมชั่วโมง/ลิตร

Parameters	Day without plasmapheresis	Plasmapheresis day	p-value
Target AUC 30-60 mg x hr / L	17 of 20 (85%)	9 of 20 (45%)	$p = 0.008$

โดยจากผลการศึกษาค่า MPA AUC<sub>0-12</sub> เปรียบเทียบระหว่างวันที่ผู้ป่วยได้รับการทำ และไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิสนั้น หากจำแนกข้อมูลแยกแต่ละครั้งที่ทำพลาสมาเฟอเรซิส ตามลำดับตั้งแต่ครั้งที่ 1-3 ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส 3 ครั้ง หรือครั้งที่ 1-4 ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส 4 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบค่า MPA AUC<sub>0-12</sub> นั้น พบว่าในทุกครั้งที่ผู้ป่วย ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส ระดับ MPA AUC<sub>0-12</sub> ในวันที่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิสจะลดต่ำกว่าวันที่ไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส ในทุกครั้งของการรักษา(รูปที่ 9)(ตารางที่ 5)

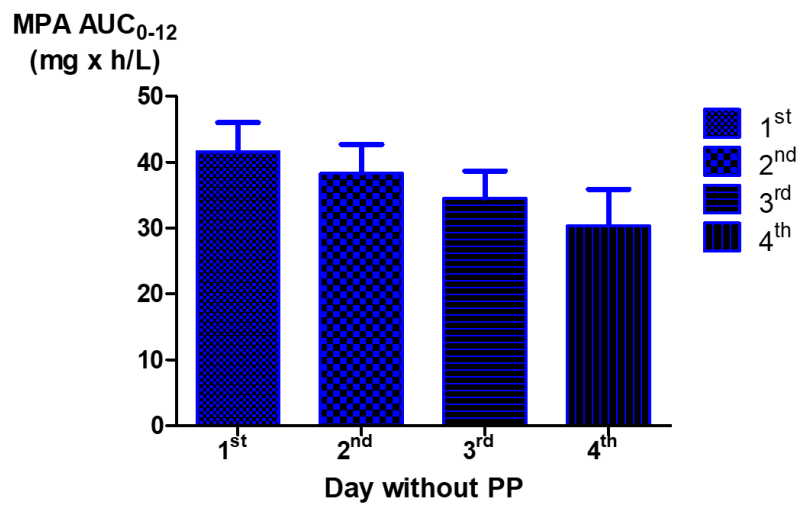


รูปที่ 10 ค่า MPA AUC<sub>0-12</sub> ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิสและวันที่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส แยกในแต่ละครั้งของการทำพลาสมาเฟอเรซิส

ตารางที่ 5 ค่า MPA AUC<sub>0-12</sub> ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิสและวันที่ได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิส แยกในแต่ละครั้งของการทำพลาสมาเฟอरेซิส

	AUC <sub>0-12</sub> without PP	AUC <sub>0-12</sub> with PP
1 <sup>st</sup> session	41.66 ±10.66	32.26 ±9.42
2 <sup>nd</sup> session	38.31 ±9.86	26.53 ±5.03
3 <sup>rd</sup> session	34.54 ±9.24	27.07 ±10.33
4 <sup>th</sup> session	30.36 ±11.10	25.73 ±7.47

นอกจากนั้นในการศึกษา ยังพบว่าค่า MPA AUC<sub>0-12</sub> ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิส นั้น จะมีค่าเฉลี่ยลดลงเรื่อยๆในแต่ละครั้งที่ผ่านไปของการทำพลาสมาเฟอरेซิสคือ มีค่า 41.66 ±10.66 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิกรัมชั่วโมง/ลิตร หลังการทำพลาสมาเฟอरेซิสครั้งแรก, 38.31 ±9.86 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิกรัมชั่วโมง/ลิตร หลังการทำพลาสมาเฟอरेซิสครั้งที่2, 34.54 ±9.24 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิกรัมชั่วโมง/ลิตร หลังการทำพลาสมาเฟอरेซิสครั้งที่3 และ 30.36 ±11.10 (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มิลลิกรัมชั่วโมง/ลิตรหลังการทำพลาสมาเฟอरेซิสครั้งสุดท้าย (รูปที่ 10)(ตารางที่ 5)



รูปที่ 11 ค่า MPA AUC<sub>0-12</sub> ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิส





## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาผลของการทำพลาสมาเฟอरेซิสที่มีต่อระดับยา MPA โดยการใช้ค่า MPA AUC<sub>0-12</sub> ในการตรวจติดตามระดับ MPA ในพลาสมาของผู้ป่วยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ที่รับประทานยา MMF 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และได้รับการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอरेซิส และจากการศึกษานี้พบว่าหลังการทำพลาสมาเฟอरेซิส ระดับ MPA AUC<sub>0-12</sub> นั้นลดลงเมื่อเทียบกับวันที่ผู้ป่วยไม่ได้ทำพลาสมาเฟอरेซิส โดยระดับ MPA AUC<sub>0-12</sub> นั้นลดลงประมาณร้อยละ 20 (รูปที่ 8) (ตารางที่ 3) โดยที่ช่วงเวลามีผลมากที่สุดที่ระดับ MPA AUC ลดลงคือในช่วง 0-4 ชั่วโมงแรกหลังรับประทานยา MMF และผู้ป่วยได้รับการทำพลาสมาเฟอरेซิส

และพบว่าในช่วงที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยวิธีการพลาสมาเฟอरेซินั้น จะทำให้ระดับยา MPA AUC<sub>0-12</sub> ลดลงเรื่อยๆขณะที่เข้ารับการรักษา ทำให้wfhระดับยาที่เหมาะสมคือ 30-60 มิลลิกรัม ชั่วโมง/ลิตร นั้นลดลงในวันที่ไม่ได้ทำพลาสมาเฟอरेซิส

แต่การศึกษาหลายการศึกษาถึงผลของการทำพลาสมาเฟอरेซิส ที่มีผลต่อกลุ่มยากดภูมิคุ้มกันนั้น กลับพบว่่ายังไม่มีข้อมูลของระดับยา MPA ที่มากพอ มีรายงานผลการศึกษาเพียง 1 การศึกษา ของ Maldonado AQ และคณะ<sup>24</sup> ที่ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ได้รับยา MPA ผู้ป่วยรายที่ 1 เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 63 ปี วินิจฉัยว่าเป็น myasthenia grevis รับประทานยา MMF 2,500 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 30 วัน ก่อนเข้ารับการรักษาโดยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิส และผู้ป่วยรายที่สองเป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 55 ปี เป็นผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่เกิดภาวะ recurrent focal segmental glomerulosclerosis ที่วินิจฉัยหลังปลูกถ่ายไตมา 9 เดือน รับประทานยา EC-MPS 720 มิลลิกรัม/วัน และเข้ารักษาโดยการทำพลาสมาเฟอเรซิส ผลการศึกษาพบว่าหากปริมาตรของพลาสมาที่ใช้แลกเปลี่ยนน้อยกว่า 3 ลิตรต่อการทำพลาสมาเฟอเรซิส 1 ครั้ง จากการคำนวณพบว่า MPA จะถูกขจัดออกประมาณ 10.5-12.0 มิลลิกรัมหลังจากการทำพลาสมาเฟอเรซิส 1 ครั้ง ซึ่งคิดเทียบเป็นปริมาณ ร้อยละ 0.5 ของขนาดยาที่รับประทานในแต่ละวันหรือร้อยละ 2.5 ของ MPA ที่สะสมอยู่ในร่างกาย และพบความสัมพันธ์ของระยะเวลาการรับประทานยาครั้งสุดท้ายก่อนทำพลาสมาเฟอเรซิส

ถ้าน้อยกว่า 4 ชั่วโมง จะมีผลทำให้ระดับ MPA ในเลือดลดลงประมาณร้อยละ 10 ซึ่งอาจไม่มีผลต่อระดับยาในเลือด แต่เนื่องจากปริมาณข้อมูลเป็นการศึกษาจากผู้ป่วยเพียง 2 ราย และการวัดระดับ MPA เป็นเพียงการใช้ระดับยา 2 จุดก่อนและหลังทำพลาสมาเฟอเรซิสซึ่งไม่สอดคล้องกับระดับ MPA ในพลาสมาของผู้ป่วย และการคำนวณ MPA ที่ถูกขจัดออกเป็นการใช้ระดับยาที่ตรวจวัดจากของเสียพลาสมาซึ่งระดับ MPA ที่วัดได้อาจจะมีค่าน้อยกว่า MPA ที่ถูกขจัดออกมาจริงเนื่องจาก MPA ที่สลายไปและ MPA บางส่วนอาจค้างค้ำอยู่ที่บริเวณตัวกรอง (dialyzer) และสายส่งเลือด (blood line)

จากผลการศึกษา ระดับ MPA  $AUC_{0-12}$  ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการทำพลาสมาเฟอเรซิสนั้น มีระดับของ MPA  $AUC_{0-12}$  ที่ลดลงเรื่อยๆ อาจอธิบายได้จากการที่ระดับ MPA  $AUC_{0-12}$  จะเข้าสู่ภาวะคงที่ในกระแสเลือด ใช้เวลาประมาณ 72 ชั่วโมง ดังนั้นการทำพลาสมาเฟอเรซิสที่มีระยะเวลาระหว่างการทำพลาสมาเฟอเรซิสที่ประมาณ 24 ชั่วโมง อาจทำให้ระดับ MPA  $AUC_{0-12}$  ที่ตรวจวัดได้นั้นมีค่าต่ำลง

การใช้ยา MPA ร่วมกับวิธีการรักษาด้วยการทำพลาสมาเฟอเรซิสนั้น โดยมากมักจะกระทำในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันที่ออกฤทธิ์มากและรุนแรง เพราะฉะนั้นจึงต้องการการรักษาที่จะสามารถกดภูมิคุ้มกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ นั่นหมายรวมถึงการใช้ขนาดของยา MPA ที่มากขึ้นร่วมด้วย ซึ่งจากผลของการศึกษานี้ พบว่าหากผู้ป่วยที่รับประทานยา MPA และจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิสนั้น หากในช่วงของการรักษาไม่ได้มีการปรับเพิ่มขนาดของยา MPA อาจส่งผลทำให้ประสิทธิภาพของการกดภูมิคุ้มกันนั้นแย่งลง และส่งผลให้การรักษานั้นล้มเหลวได้

การศึกษานี้พบว่า หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิสภายใน 4 ชั่วโมง หลังการหารับประทานยามื้อเช้า ระดับ MPA  $AUC_{0-12}$  นั้นลดลงถึงร้อยละ 20 ซึ่งการปรับเพิ่มขนาดของยา MMF ที่รับประทานในช่วงการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิสประมาณร้อยละ 20 ควรจะมีผลทำให้ระดับ MPA  $AUC_{0-12}$  นั้นได้ระดับที่เหมาะสมมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึง MPA  $AUC_{0-12}$  ว่าหลังจากที่ปรับเพิ่มขนาดของ MMF ในช่วงที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยวิธีพลาสมาเฟอเรซิส ว่าได้ระดับยาที่เพิ่มขึ้นอยู่ในระดับที่เหมาะสมหรือไม่ หรืออีกกรณีหนึ่งคือการ

ปรับเปลี่ยนเวลาการเริ่มต้นทำพลาสมาเฟอเรซิส ให้นานเกินกว่า 4 ชั่วโมงหลังจากการรับประทานยา  
มือเช้า อาจจะมีผลกระทบน้อยลงต่อระดับ MPA AUC<sub>0-12</sub>



## บทที่ 6

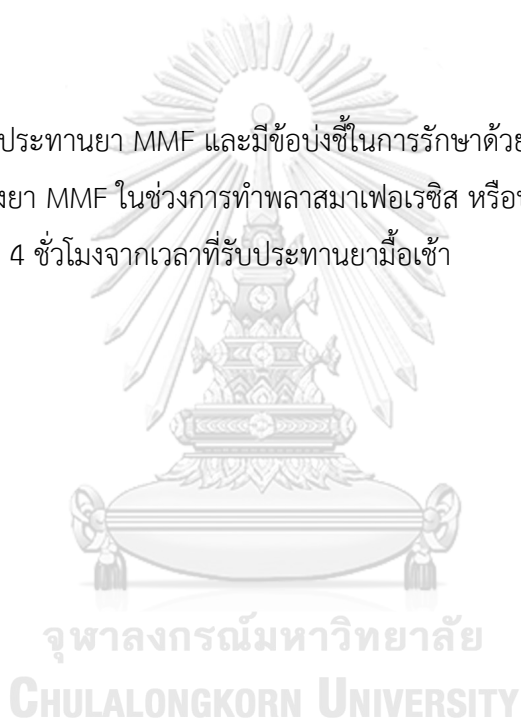
### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### 6.1 สรุปผลการวิจัย

หลังการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิส ระดับ MPA  $AUC_{0-12}$  นั้นลดลง โดยเฉพาะหากเริ่มการทำพลาสมาเฟอเรซิสใน 4 ชั่วโมงแรกหลังรับประทานยามี้อเช้า

#### 6.2 ข้อเสนอแนะ

ในผู้ป่วยที่รับประทานยา MMF และมีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยวิธีการทำพลาสมาเฟอเรซิสนั้น ควรปรับเพิ่มขนาดของยา MMF ในช่วงการทำพลาสมาเฟอเรซิส หรือปรับเปลี่ยนเวลาการเริ่มทำพลาสมาเฟอเรซิสหลัง 4 ชั่วโมงจากเวลาที่รับประทานยามี้อเช้า



1. Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. *Journal of clinical apheresis*. 2011;26(5):230-8.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(26):2715-29.
3. Jacobson P, Uberti J, Davis W, Ratanatharathorn V. Tacrolimus: a new agent for the prevention of graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1998;22(3):217.
4. Gonzalez-Molina M, Ruiz-Esteban P, Burgos D, Rodriguez M, Cabello M, Gutierrez E, et al., editors. Mycophenolate mofetil and tacrolimus reduce mortality after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation proceedings*; 2012: Elsevier.
5. Jeong H, Kaplan B. Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(1):184-91.
6. Lamba V, Sangkuhl K, Sanghavi K, Fish A, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway. *Pharmacogenetics and genomics*. 2014;24(1):73.
7. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the German study group on mycophenolate mofetil therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(3):759-68.
8. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clinical pharmacokinetics*. 2007;46(1):13-58.
9. Jacobson P, Long J, Rogosheske J, Brunstein C, Weisdorf D. High unbound mycophenolic acid concentrations in a hematopoietic cell transplantation patient

with sepsis and renal and hepatic dysfunction. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(12):977-8.

10. Atcheson BA, Taylor PJ, Kirkpatrick CM, Duffull SB, Mudge DW, Pillans PI, et al. Free mycophenolic acid should be monitored in renal transplant recipients with hypoalbuminemia. *Therapeutic drug monitoring*. 2004;26(3):284-6.

11. Mudge DW, Atcheson BA, Taylor PJ, Pillans PI, Johnson DW. Severe toxicity associated with a markedly elevated mycophenolic acid free fraction in a renal transplant recipient. *Therapeutic drug monitoring*. 2004;26(4):453-5.

12. Kiang TK, Ng K, Ensom MH. Multiple regression analysis of factors predicting mycophenolic acid free fraction in 91 adult organ transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring*. 2013;35(6):867-71.

13. van Gelder T, Silva HT, de Fijter H, Budde K, Kuypers D, Tyden G, et al. A Prospective, Randomised Study Comparing Fixed Dose Vs Concentration Controlled Mmf Regimens For De Novo Patients Following Renal Transplantation (the Fdccc Trial). *Transplantation*. 2006;82(1):343.

14. Gaston R, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw L, Angelis M, et al. Fixed-or Controlled-Dose Mycophenolate Mofetil with Standard-or Reduced-Dose Calcineurin Inhibitors: The Opticcept Trial. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(7):1607-19.

15. Shaw LM, Figurski M, Milone MC, Trofe J, Bloom RD. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(5):1062-72.

16. Ibrahim RB, Liu C, Cronin SM, Murphy BC, Cha R, Swerdlow P, et al. Drug Removal by Plasmapheresis: An Evidence-Based Review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;27(11):1529-49.

17. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab. *Drugs*. 2003;63(24):2803-35.

18. Okechukwu CN, Meier-Kriesche H-U, Armstrong D, Campbell D, Gerbeau C, Kaplan B. Removal of basiliximab by plasmapheresis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;37(1):E11-E.
19. Balogun RA, Sahadevan M, Sevigny J, Kaplan AA. Impact of therapeutic plasma exchange on cyclosporine kinetics during membrane-based lipid apheresis. *American journal of kidney diseases*. 2001;37(6):1286-9.
20. Leitner GC, Hiesmayr M, Hoecker P, Jilma B. Therapeutic approaches in the management of oral cyclosporine A intoxication. *Transplantation*. 2003;75(10):1764-5.
21. Stigelman JW, Henry D, Talbert R, Townsend R. Removal of prednisone and prednisolone by plasma exchange. *Clinical pharmacy*. 1984;3(4):402-7.
22. Merrill J, Buyon J, Furie R, Latinis K, Gordon C, Hsieh H, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011;20(7):709-16.
23. McDonald V, Scully M, Mackie JJ, Manns K, Machin SJ. The Effect of Plasma Exchange on Rituximab Levels and Response to Rituximab in Patients with Acute Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). *Am Soc Hematology*; 2008.
24. Maldonado AQ, Davies NM, Crow SA, Little C, Ojogho ON, Weeks DL. Effects of plasmapheresis on mycophenolic acid concentrations. *Transplantation*. 2011;91(1):e3-e4.

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Sudarat Piyasiridej
วัน เดือน ปี เกิด	30 March 1985
สถานที่เกิด	Sakonlakhon
วุฒิการศึกษา	Nephrology unit Department of internal medicine Chulalongkorn university
ที่อยู่ปัจจุบัน	1730/5 Prempreeda road Muang Sakonnakhon



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY