

รายงานผลการวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

ผลของยาดีลไทอะเซ็มและภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5  
ต่อระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

Effect of diltiazem and CYP3A5 genetic polymorphisms  
on tacrolimus concentrations in Thai kidney transplant recipients

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

This research is funded by Chulalongkorn University; Government Budget

รายงานผลการวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

ผลของยาดีลไทอะเซมและภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5  
ต่อระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

Effect of diltiazem and CYP3A5 genetic polymorphisms  
on tacrolimus concentrations in Thai kidney transplant recipients

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจาก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
This research is funded by Chulalongkorn University; Government Budget



## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยา และเปรียบเทียบสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในสภาวะคงที่ที่มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ tacrolimus อยู่ในเป้าหมาย 6-8 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในเดือนที่ 6 ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับและไม่ได้รับยา diltiazem ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน

**ผู้ป่วยและวิธีดำเนินการวิจัย:** การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง มีผู้รับการปลูกถ่ายไตชาวไทย 102 คน ที่รับประทานยาทาโครลิมัสวันละ 2 ครั้งเข้าร่วมในการศึกษาเข้าร่วมในการศึกษา ข้อมูลของผู้ป่วยที่เวลา 6 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไตถูกรวบรวม ผู้ป่วยได้รับการตรวจภาวะพหุสัญญาณของยีน CYP3A5 แล้วจัดแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มคือ 1) CYP3A5 expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน 2) CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem 3) CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน และ 4) CYP3A5 non-expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem

**ผลการศึกษา:** ค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนรับประทานยาในมือเข้าต่อขนาดยาระหว่างกลุ่มพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวันมีค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนรับประทานยาในมือเข้าต่อขนาดยาสูงที่สุด และสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ที่เหลืออีก 3 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกันของกลุ่มอื่น ๆ และไม่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ มีสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยา tacrolimus ในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.503$ )

**สรุป:** ในระยะคงที่หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่เป็น CYP3A5 non-expressers และได้รับยา diltiazem ในขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวันสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา diltiazem อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบผลของยา diltiazem ในขนาดเดียวกันนี้ใน CYP3A5 expressers

## Abstract

**Objective:** To compare tacrolimus trough concentration to dose ratio (C<sub>0</sub>/Dose) and proportions of patients within a target therapeutic range at 6 months after transplantation among Thai adult kidney transplant recipients receiving tacrolimus twice-daily between those receiving and not receiving diltiazem 240 mg/d.

**Patients and Methods:** In this retrospective study, 102 adult Thai kidney transplant recipients who received oral twice daily tacrolimus were participated. Trough tacrolimus concentrations were determined and relevant laboratory data were collected on month 6 post-transplantation. All patients were genotyped and classified in to 4 groups: 1) CYP3A5 expressers receiving diltiazem 240 mg/d, 2) CYP3A5 expressers who had not received diltiazem, 3) CYP3A5 non-expressers receiving diltiazem 240 mg/d, and 4) CYP3A5 non-expressers who had not received diltiazem.

**Results:** The means morning tacrolimus C<sub>0</sub>/Dose were significantly different among groups (ANOVA,  $p < 0.001$ ). CYP3A5 non-expressers receiving diltiazem 240 mg/d had the highest mean of C<sub>0</sub>/Dose, which was significantly higher than those of the other three groups ( $p < 0.001$ ). No significant differences between the means of C<sub>0</sub>/Dose among the others were observed. Proportions of patients whose tacrolimus trough levels were within the therapeutic target were comparable among groups ( $p = 0.503$ ).

**Conclusions:** In stable Thai kidney transplant recipients. The mean trough tacrolimus concentration to dose ratio of CYP3A5 non-expressers who received diltiazem 240 mg/d was significantly higher than non-expressers who did not receive diltiazem. The effect of the same dose of diltiazem was not observed among CYP3A5 expressers.

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นอย่างสูงที่ได้ให้การสนับสนุน  
ทุนอุดหนุนการวิจัย ทำให้สามารถดำเนินการการศึกษาวิจัยได้จนสำเร็จลุล่วง

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา จนการศึกษาสำเร็จได้ด้วยดี

และขอขอบคุณ คณาจารย์แพทย์ เกสัชกร พยาบาล เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ของ  
โรงพยาบาลศิริราชทุกท่านที่ได้ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกต่าง ๆ ในการเก็บข้อมูลและ  
ดำเนินการวิจัยอย่างดียิ่ง

## รายนามคณะผู้ดำเนินการวิจัย

### 1. ผู้วิจัยหลัก

- รองศาสตราจารย์ ภาณุ.ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
โทรศัพท์ 02-218-8403  
Email address : [somratai.r@chula.ac.th](mailto:somratai.r@chula.ac.th), somratai@gmail.com

### 2. ผู้วิจัยร่วม

- รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อรรถพงษ์ วงศ์วิวัฒน์  
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
- เกสัชกรหญิง อีรดา สุขสมบูรณ์  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สถาบันที่ร่วมทำการวิจัย

1. คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2. คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ระยะเวลาดำเนินโครงการ

1 ตุลาคม 2560 – 30 กันยายน 2561

## สาขาที่ทำการวิจัย

เภสัชจลนศาสตร์ของยากดภูมิคุ้มกัน

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ii
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	iii
กิตติกรรมประกาศ	iv
รายนามคณะผู้ดำเนินการวิจัย	v
สถาบันที่ร่วมทำการวิจัย	v
ระยะเวลาดำเนินโครงการ	v
สาขาที่ทำการวิจัย	v
สารบัญ	vi
ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	1
วัตถุประสงค์ของการศึกษา	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
ระเบียบวิธีวิจัย	10
• เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง	10
• ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	11
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	12



	หน้า
ผลการวิจัย	13
• ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา	13
• ข้อมูลภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5	17
• ผลการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus	18
• ความดันโลหิตของผู้ป่วยในการศึกษา	22
อภิปรายผลการศึกษา	23
สรุปผลการศึกษา	25
ข้อเสนอแนะ	25
รายการเอกสารอ้างอิง	26

## 1) บทนำ

### ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข เนื่องจากส่งผลกระทบต่อทั้งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและมีอัตราการเสียชีวิต ตลอดจนค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยสูงมาก เมื่อโรคดำเนินไปจนกระทั่งไตเสื่อมลงมากไม่สามารถทำงานเพื่อควบคุมสถานะของร่างกายให้ดำรงชีวิตอยู่ได้ ผู้ป่วยจะต้องอาศัยการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) เพื่อยืดอายุขัย

การปลูกถ่ายไตเป็นวิธีหนึ่งในการบำบัดทดแทนไต และเป็นทางเลือกที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวาง ในปัจจุบันว่าเป็นการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุด เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และผู้ป่วยมีอายุยืนยาวที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิต เพื่อป้องกันการปฏิเสธไต โดยต้องอาศัยการตรวจติดตามและปรับระดับยากดภูมิคุ้มกันให้พอดีกับสถานะของผู้ป่วยแต่ละราย ในประเทศไทย มีจำนวนของผู้ป่วยทั้งที่ได้เข้ารับการปลูกถ่ายไตและรอคอยการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นมาเป็นลำดับ

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients ได้แนะนำให้เลือกยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors (CNIs) ได้แก่ cyclosporine หรือ tacrolimus โดยให้พิจารณาใช้ร่วมกันกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นอีก 1 หรือ 2 ชนิดสำหรับป้องกันการปฏิเสธอวัยวะหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต<sup>1</sup> ในปี พ.ศ.2557 สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยรายงานว่ ร้อยละ 82 ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับยา tacrolimus ในวันที่ออกจากโรงพยาบาล<sup>2</sup>

ยา tacrolimus เป็น calcineurin inhibitor ที่มีฤทธิ์สูงในการกดภูมิคุ้มกัน จึงมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันและรักษาปฏิกิริยาปฏิเสธไต ทำให้เป็นที่นิยมใช้อย่างกว้างขวางทั่วโลก แต่ยา tacrolimus มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สูง เมื่อใช้ยาในขนาดเท่ากันปริมาณยาที่ไปถึงตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์จะแตกต่างกันไปได้อย่างมาก ทั้งในผู้ป่วยรายเดียวกัน (intraindividual variability) และระหว่างผู้ป่วยแต่ละราย (interindividual variability)<sup>3, 4</sup> การมีระดับยา tacrolimus สูงหรือต่ำเกินไปทำให้เกิดอันตรายรุนแรงได้ กล่าวคือ การมีระดับยา tacrolimus ในเลือดสูงเกินไปอาจก่อให้เกิดพิษจากยา เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาส เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และมะเร็ง เป็นต้น ในทางกลับกัน การมีระดับยาในเลือดไม่เพียงพอก็อาจนำไปสู่การเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะ การสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่าย และ การเสียชีวิตได้เช่นกัน การติดตามและปรับระดับยาในเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมายที่ต้องการจึงเป็นสิ่งสำคัญ ทั้งนี้เพื่อป้องกันความ

ล้มเหลวในการปลูกถ่ายไต ลดโอกาสในการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ซึ่งทำให้เกิดอันตรายรุนแรงต่อผู้ป่วย และลดภาระค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลลง

ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อระดับยา tacrolimus มีหลายประการทั้งปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางพันธุศาสตร์ เนื่องจาก หลังการรับประทานยา ตัวยา tacrolimus จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและถูกเปลี่ยนแปลงผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยอาศัยระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A5 เป็นสำคัญ ภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) ของยีน CYP3A5 เป็นปัจจัยทางพันธุศาสตร์สำคัญที่ส่งผลให้มีการกำจัดยา tacrolimus แตกต่างกัน โดยในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนแบบ CYP3A51/1 หรือ CYP3A51/3 เรียกว่า CYP3A5 expressers จะต้องการยาในขนาดสูงกว่าผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนแบบ CYP3A53/3 ซึ่งเรียกว่า CYP3A5 non-expressers<sup>5</sup> ประชากรที่มีเชื้อชาติต่าง ๆ มีสัดส่วนของประชากรที่มีการแสดงออกของยีนเหล่านี้ไม่เท่ากัน สำหรับประชากรของประเทศในแถบเอเชียได้รวมถึงประชากรไทยมีสัดส่วนของจำนวน CYP3A5 expressers ต่อ CYP3A5 non-expressers ประมาณหนึ่งต่อหนึ่ง<sup>6, 7</sup> ผู้ป่วยที่เป็น CYP3A5 expressers จะต้องการใช้ยา tacrolimus ในขนาดสูงกว่า CYP3A5 non-expressers ถึงสองเท่าโดยประมาณ จึงจะทำให้ได้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายเดียวกัน อีกทั้งต้องใช้ระยะเวลาทานกว่า CYP3A5 non-expressers จึงจะมีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมาย<sup>6</sup>

ได้มีการรายงานว่ พบอุบัติการณ์การปฏิเสธไตในช่วงแรกหลังปลูกถ่ายไตได้สูง ในกรณีที่ได้รับบริจาคไตมีอายุน้อย ได้รับไตจากผู้บริจาคที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกันทางสายเลือด หรือระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ไม่ถึงเป้าหมายในช่วง 7 วันแรกหลังปลูกถ่ายไต (ระดับความเข้มข้นต่ำสุดในเลือดก่อนการรับประทานยาต่ำกว่า 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)<sup>8, 9</sup> และมีรายงานผลการศึกษายืนยันว่าผู้ป่วยกลุ่ม CYP3A5 expressers มีค่าเฉลี่ยระดับยา tacrolimus ต่ำในช่วง 3 วัน<sup>10</sup> และ 7 วันแรกหลังปลูกถ่ายไต<sup>11</sup> ไม่เข้าสู่เป้าหมาย และทำให้เกิดการปฏิเสธไตได้เร็วกว่ากลุ่ม CYP3A5 non-expressers<sup>10</sup> ในปัจจุบัน จึงมีผู้นำข้อมูลทางพันธุกรรมมาใช้กำหนดขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยการปรับขนาดเริ่มต้นตาม CYP3A5 genotype จะทำให้ยาเข้าสู่เป้าหมายในช่วง 3 วันแรกหลังปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาในขนาดเริ่มต้นปกติ<sup>12</sup> นอกไปจากจากนั้นยังมีรายงานว่ CYP3A5 polymorphism ยังทำให้ความต้องการขนาดยา tacrolimus แตกต่างกัน ทั้งในระยะ induction phase (3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต) และระยะ maintenance phase (3-12 เดือนหลังปลูกถ่ายไต)<sup>13</sup>

ในประเทศไทย มีจำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้น<sup>2, 14</sup> ทำให้ค่าใช้จ่ายในส่วนของค่ายาควบคุมคุ้มกันเพิ่มขึ้นไปด้วย ค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งมีมูลค่าสูงอยู่แล้ว ก็จะมีสูงมากขึ้นไปอีก การพิจารณาเลือกให้ยาที่มีอันตรกิริยาต่อยาควบคุมคุ้มกัน เพื่อเพิ่มระดับยาควบคุมคุ้มกันในกระแสเลือดอย่าง

เหมาะสม จึงน่าจะช่วยลดขนาดยา tacrolimus ได้ด้วย อีกทั้งลดค่าใช้จ่ายด้านยาและการรักษาโรคของประเทศลงได้ด้วย

การใช้ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา tacrolimus ไปอยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์จะทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ การพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีอันตรกิริยาต่อยา tacrolimus เพื่อเพิ่มระดับยา tacrolimus ในกระแสเลือดอย่างเหมาะสม จะช่วยลดขนาดยา tacrolimus และลดค่าใช้จ่ายด้านยาลงได้ KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients แนะนำให้เลือกใช้ยาด้านเชื้อรา ketoconazole หรือยาลดความดันโลหิต diltiazem ร่วมกับยาในกลุ่ม CNI<sup>1</sup> ทั้งนี้การใช้ยา ketoconazole จะลดปริมาณการใช้ยา tacrolimus ได้มากกว่า diltiazem<sup>1</sup> โดยการใช้ยา ketoconazole ในขนาด 100 ถึง 200 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ tacrolimus จะลดขนาดการใช้ tacrolimus ลงได้ประมาณร้อยละ 60<sup>15-17</sup> อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยหยุดใช้ยา ketoconazole อย่างรวดเร็ว อาจส่งผลให้ระดับยา tacrolimus ลดลงอย่างรวดเร็ว จนอาจมีปฏิกิริยาปฏิเสธไตเกิดขึ้นตามมาได้ แต่ไม่พบปัญหานี้ในกรณีของยา diltiazem<sup>1</sup>

อันตรกิริยาของ tacrolimus และ diltiazem เกิดจากการที่ยา diltiazem สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A หลายชนิด<sup>18</sup> ผลในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้จะสัมพันธ์กับขนาดของยา diltiazem (concentration-dependent)<sup>19,20</sup> พบว่า diltiazem สามารถยับยั้ง CYP3A4 และ CYP3A5 ใน microsomes ในตับของมนุษย์ได้ประมาณร้อยละ 41-50 โดยมีผลทางคลินิกด้วย<sup>21</sup> ในการศึกษาทางคลินิกโดยให้ยา tacrolimus ร่วมกับ diltiazem ในขนาด 90 ถึง 180 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา 12 ชั่วโมงหลังให้ยา (area under the concentration-time curve over 12 hours after drug administration AUC<sub>0-12</sub>) ของ tacrolimus เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 50-170<sup>20, 22-23</sup> นอกจากนี้มีรายงานว่า การใช้ tacrolimus ร่วมกับ diltiazem ในระยะยาว (2 ปี) โดยใช้ diltiazem ในขนาดเฉลี่ย 213.95 มิลลิกรัมต่อวัน ก็ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย (graft survival) อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (patient survival) และความดันโลหิต เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ยา diltiazem ร่วมด้วย<sup>24</sup>

มีรายงานผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยา diltiazem ในขนาด 90 มิลลิกรัมต่อวัน ทำให้ระดับความเข้มข้นต่ำสุดในเลือดต่อขนาดยา tacrolimus (C<sub>0</sub>/dose) ของผู้ป่วยกลุ่ม CYP3A5 expressers ในวันที่ 7 หลังการปลูกถ่ายไตสูงกว่ากลุ่ม CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับ diltiazem อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.001)<sup>22</sup> และส่งผลให้ความต้องการใช้ขนาดยา tacrolimus ลดลงประมาณร้อยละ 20<sup>22</sup> แต่ไม่พบความแตกต่างนี้ในผู้ป่วยกลุ่ม CYP3A5 non-expressers เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับ diltiazem ร่วมด้วย<sup>22-23</sup> และเมื่อกำหนดขนาดยาเริ่มต้นของ tacrolimus ตามภาวะพหุ

สัณฐานของยีนที่ตรวจล่วงหน้าก่อนการปลูกถ่ายไตร่วมกับให้ diltiazem (90 มิลลิกรัมต่อวัน) จะทำให้ผู้ป่วยมีระดับความเข้มข้นต่ำสุดในเลือดของ tacrolimus เข้าสู่เป้าหมายหลังได้รับยาในขนาดเริ่มต้นได้ร้อยละ 100<sup>22-23</sup>

ในงานคลินิกปฏิบัติ พบว่ามีการใช้ยา diltiazem ในขนาด 120 มิลลิกรัม วันละ 2 เวลา เพื่อควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต แต่ในปัจจุบันยังขาดข้อมูลผลของการใช้อันตรกิริยาคู่นี้เพื่อประโยชน์ในการเพิ่มระดับยา tacrolimus ในเลือดอย่างเหมาะสม เพื่อช่วยลดขนาดและค่ายา tacrolimus ในประชากรผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะชาวไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะยาว ซึ่งจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตต่อไป

### **วัตถุประสงค์ของการวิจัย**

เพื่อศึกษาผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 และการใช้ยา diltiazem ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวันต่อระดับยา tacrolimus ในเลือดในระยะคงที่ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

#### **วัตถุประสงค์หลัก**

เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยา ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับและไม่ได้รับยา diltiazem ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน ทั้งที่เป็น CYP3A5 expressers และ non-expressers

#### **วัตถุประสงค์รอง**

เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในสถานะคงที่ที่มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ tacrolimus อยู่ในเป้าหมาย 6-8 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในผู้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา diltiazem ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน ทั้งที่เป็น CYP3A5 expressers และ non-expressers

### **สมมุติฐานของโครงการวิจัย**

1. ผลของการให้ diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวันต่อ C<sub>0</sub>/dose ของ tacrolimus ในระยะคงที่หลังปลูกถ่ายไตไม่แตกต่างกัน ระหว่าง CYP3A5 expressers และ non-expressers
2. ผลของการให้ diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวันต่อสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ tacrolimus ที่อยู่ในช่วงเป้าหมายในระยะคงที่หลังปลูกถ่ายไตไม่แตกต่างกัน ระหว่าง CYP3A5 expressers และ non-expressers

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ผลจากการศึกษาจะทำให้เกิดความเข้าใจที่เพิ่มขึ้นเกี่ยวกับผลกระทบของยีน *CYP3A5* ที่มีต่อระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วย ในระยะคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไต
2. เข้าใจผลกระทบของการใช้ยา diltiazem ที่มีต่อระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วย ในระยะคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไต
3. ทราบขนาดยา tacrolimus ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ที่อยู่ในสภาวะคงที่ ในกรณีที่ไม่ได้รับหรือได้รับยา diltiazem ร่วมด้วย และสามารถนำไปใช้ในการพิจารณาให้ยา diltiazem ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน tacrolimus เพื่อช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยาในระบบสาธารณสุขระยะยาว โดยรักษาระดับความเข้มข้นของยาในเลือดเข้าสู่เป้าหมายที่ต้องการในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ ภายหลังการปลูกถ่ายไต ลดโอกาสการเกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาและพิษจากยา อันเป็นการช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้งลดภาระการดูแลผู้ป่วยของญาติและบุคลากรทางการแพทย์

## 2) งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

อันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus และ diltiazem เกิดจากการที่ diltiazem สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ *CYP3A* ชนิดต่าง ๆ ผ่านกลไก metabolic intermediate complex (MIC) ทำให้เกิดการยับยั้งแบบ quasi-irreversible inhibition<sup>18</sup> และฤทธิ์ในการยับยั้งขึ้นกับขนาดของ diltiazem (concentration-dependent)<sup>20</sup> จากการสืบค้นข้อมูลรายงานผลการศึกษา เรื่องอันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus และ diltiazem ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ พบรายงานการศึกษาทางคลินิกในผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต จำนวน 4 การศึกษา ดังนี้

ในปี พ.ศ.2545 Jones และคณะ<sup>19</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตหรือตับชาวออสเตรเลียจำนวน 4 คน เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 2 คน และปลูกถ่ายตับ 2 คน ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยได้รับ tacrolimus ในขนาดคงที่มาอย่างน้อย 3 เดือน โดยไม่ได้รับ diltiazem ร่วมด้วย จากนั้นจึงได้รับ tacrolimus ร่วมกับ diltiazem โดยปรับเพิ่มขนาดขึ้นจนถึง 180 มิลลิกรัมต่อวันในช่วง 2 สัปดาห์ (ให้ diltiazem ขนาด 0, 10, 20, 30, และ 60 มิลลิกรัมในมือเช้า ก่อนเพิ่มเป็นขนาด 60 และ 90 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) เป้าหมายระดับ  $C_0$  ของ tacrolimus คือ 5-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร พบว่า  $AUC_{0-12}$  ของ tacrolimus เพิ่มขึ้น เมื่อได้รับ diltiazem ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน (จากร้อยละ -7 เป็น 26 และร้อยละ -8 เป็น 67 ในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับ diltiazem ขนาด 10

มิลลิกรัม และเมื่อเพิ่มขนาดยา diltiazem จนถึง 180 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า AUC<sub>0-12</sub> เพิ่มขึ้นร้อยละ 48 และ 177 ตามลำดับ อนึ่ง ผู้วิจัยไม่ได้ส่งตรวจภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5

ต่อมาในปี พ.ศ.2547 Kothari และคณะ<sup>24</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 96 คน ที่ได้รับยา tacrolimus, mycophenolate mofetil ร่วมกับ prednisolone มีผู้ป่วยได้รับยา diltiazem 64 คน และไม่ได้ diltiazem 32 คน ขนาดเฉลี่ยของ diltiazem ที่ใช้ในการศึกษานี้คือ 213.95 มิลลิกรัมต่อวัน ที่เวลา 2 ปีไม่พบความแตกต่างของระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) ( $117.7 \pm 41$  และ  $128.4 \pm 43$  ไมโครโมล/ลิตร), ค่าการขจัดครีเอตินิน (creatinine clearance) ( $74.8 \pm 24$  และ  $70.5 \pm 26$  มิลลิลิตร/นาที), อัตรารอดของไต (graft survival) (ร้อยละ 96.9 และ 100), อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วย (patient survival) (ร้อยละ 98.4 และ 100), ความดันโลหิต (mean arterial pressure, MAP) ( $97.3 \pm 10$  และ  $94.1 \pm 8$  มิลลิเมตรปรอท) และอาการข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับ tacrolimus (ร้อยละ 23.4 และ 15.6) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ diltiazem ตามลำดับ

มีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะพหุสัณฐานของยีน ร่วมกับการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากันเพื่อปรับขนาดยาให้ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับยาในขนาดเริ่มต้นที่เหมาะสม จนมีระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus เข้าสู่เป้าหมายในช่วงเวลาต้องการ 2 การศึกษา ดังนี้

ปี พ.ศ.2554 Li และคณะ<sup>22</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อเปรียบเทียบ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus เมื่อได้รับหรือไม่ได้รับ diltiazem ระหว่าง CYP3A5 expressers กับ CYP3A5 non-expressers ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวจีน 144 คน ที่ได้รับ tacrolimus, mycophenolate mofetil และ prednisolone มีเป้าหมายระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ tacrolimus ในเลือดอยู่ระหว่าง 5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ผู้ป่วย 48 คนได้รับ diltiazem ขนาด 30 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (รวม 90 มิลลิกรัมต่อวัน) ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการตรวจภาวะพหุสัณฐานของยีน และจำแนกออกเป็น 4 กลุ่ม คือ 1) CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem (กลุ่ม Ex) มี 46 คน 2) CYP3A5 expressers ที่ได้รับยา diltiazem (กลุ่ม Ex+dil) มี 26 คน 3) CYP3A5 non-expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem (กลุ่ม Nonex) มี 50 คน 4) CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem (กลุ่ม Nonex+dil) มี 22 คน พบว่าในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยในกลุ่ม Ex มี C<sub>0</sub>/dose ต่ำกว่ากลุ่ม Nonex ( $70.8 \pm 33.4$  และ  $130.1 \pm 75.5$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ต่อ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ,  $p < 0.001$ ) และกลุ่ม Ex+dil มี C<sub>0</sub>/dose ต่ำกว่ากลุ่ม Nonex+dil ( $105.3 \pm 50.9$  และ  $134.9 \pm 43.7$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ต่อ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ,  $p = 0.012$ ) นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะในกลุ่ม CYP3A5 expressers ก็พบความแตกต่างของ C<sub>0</sub>/dose ในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไต ของกลุ่มที่ไม่ได้รับและกลุ่มที่ได้รับยา diltiazem ( $70.8 \pm 33.4$  และ  $105.3 \pm 50.9$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ต่อ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ,  $p = 0.001$ ) แต่ไม่พบความแตกต่าง

นี้เมื่อเปรียบเทียบกับเฉพาะใน non-expressers ระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้รับและกลุ่มที่ได้รับยา diltiazem ( $130.1 \pm 75.5$  และ  $134.9 \pm 43.7$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ต่อ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ,  $p=0.201$ )

ในการศึกษาเดียวกันนี้ Li และคณะ<sup>22</sup> ได้รายงานข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ ในผู้ป่วย 66 คนที่ได้ยาครบ 14 วัน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มเช่นกัน คือ 1) Ex จำนวน 21 คน 2) Ex+dil จำนวน 22 คน 3) Nonex จำนวน 15 คน และ 4) Nonex+dil อีก 8 คน โดยตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อทดสอบทางเภสัชจลนศาสตร์จำนวน 10 จุด (ก่อนรับประทานยา และที่ 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9 และ 12 ชั่วโมงหลังรับประทาน tacrolimus) พบว่า AUC<sub>0-12</sub>/dose ของ tacrolimus ในกลุ่ม Ex+dil สูงกว่ากลุ่ม Ex ร้อยละ 38.2 ( $p=0.001$ ) ส่วนกลุ่ม Nonex+dil มี AUC<sub>0-12</sub>/dose สูงกว่ากลุ่ม Nonex เพียงร้อยละ 18.5 ( $p=0.014$ )

นอกจากทำการศึกษาย้อนหลังและการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์แล้ว Li และคณะ<sup>22</sup> ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพิ่มเติมด้วย เพื่อพิสูจน์ผลการให้ diltiazem ร่วมกับ tacrolimus ตามภาวะพหุสัณฐานของยีน โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 32 คน เป็น CYP3A5 expressers และ non-expressers อย่างละ 16 คน แบ่งผู้ป่วยโดยการสุ่มออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 8 คน คือ 1) CYP3A5 expressers ได้รับยา tacrolimus ในขนาดเริ่มต้น 0.050-0.075 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยไม่ได้รับยา diltiazem (Ex+ standard dose) 2) CYP3A5 expressers ได้รับยา tacrolimus ในขนาดเริ่มต้นตาม CYP3A5 genotype และการได้รับยา diltiazem ขนาด 90 มิลลิกรัมต่อวันโดยอาศัยสมการที่พัฒนาขึ้นใน ส่วนการศึกษาย้อนหลังในการศึกษาเดียวกันนี้ (Ex+ equation) 3) CYP3A5 non-expressers ได้รับยา tacrolimus ในขนาดเริ่มต้น 0.050-0.075 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยไม่ได้รับยา diltiazem (Nonex+ standard dose) และ 4) CYP3A5 non-expressers ได้รับยา tacrolimus ในขนาดเริ่มต้นตาม CYP3A5 genotype และการได้รับยา diltiazem 90 มิลลิกรัมต่อวัน โดยอาศัยสมการที่พัฒนาขึ้นใน ส่วนการศึกษาย้อนหลัง (Nonex+ equation)

ผลการศึกษาแบบไปข้างหน้าแสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยของ C<sub>0</sub> หลังได้รับขนาดยาเริ่มต้น ในกลุ่ม Ex+ equation สูงกว่ากลุ่ม Ex+ standard dose ( $6.85 \pm 1.47$  และ  $4.03 \pm 1.58$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ,  $p=0.012$ ) ร้อยละของระดับความเข้มข้นของยาที่อยู่นอกเป้าหมาย (<5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ในกลุ่ม Ex+ equation ต่ำกว่ากลุ่ม Ex+ standard dose (ร้อยละ 0 และ 75 ตามลำดับ,  $p=0.002$ ) จำนวนครั้งในการปรับขนาดยา tacrolimus เพื่อให้ระดับยาในเลือดเข้าถึงเป้าหมาย (5-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ในกลุ่ม Ex+ equation ต่ำกว่ากลุ่ม Ex+ standard dose (0 และ  $1.13 \pm 0.83$  ครั้ง ตามลำดับ,  $p=0.004$ ) และยังพบว่ากลุ่ม Ex+ equation มีความต้องการขนาดยา tacrolimus เพื่อให้เข้าสู่เป้าหมาย ต่ำกว่ากลุ่ม Ex+ standard dose ร้อยละ 19.7 ( $0.063 \pm 0.004$  และ  $0.075 \pm 0.012$  มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม



ตามลำดับ,  $p=0.009$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของ  $C_0$  หลังได้รับขนาดยาเริ่มต้น ระหว่างกลุ่ม Nonex+ equation และ Nonex+ standard dose ( $7.60\pm 1.63$  และ  $7.26\pm 0.79$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ,  $p=0.815$ ) ร้อยละของระดับความเข้มข้นของยาที่อยู่นอกเป้าหมาย (ร้อยละ 12.5 และ 0 ตามลำดับ,  $p=0.301$ ) จำนวนการปรับขนาดยา tacrolimus เพื่อให้ถึงเป้าหมาย ( $0.13\pm 0.35$  และ 0 ครั้ง ตามลำดับ,  $p=0.317$ ) และความต้องการขนาดยา tacrolimus เพื่อให้เข้าสู่เป้าหมาย ( $0.054\pm 0.007$  และ  $0.060\pm 0.005$  มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ,  $p=0.093$ )

จากผลการศึกษาดังกล่าวเห็นได้ว่าการให้ diltiazem ในขนาด 90 มิลลิกรัมต่อวัน และปรับขนาดการให้ยาขนาดเริ่มต้นในผู้ป่วยกลุ่ม CYP3A5 expressers ช่วยลดความต้องการยา tacrolimus ลงประมาณร้อยละ 20 และช่วยให้ผู้ป่วยมีระดับความเข้มข้นของ tacrolimus อยู่ในช่วงเป้าหมายหลังได้รับยาในขนาดเริ่มต้นได้

ในปี พ.ศ.2556 Chen และคณะ<sup>23</sup> (ผู้วิจัยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มที่ทำการศึกษาก่อนหน้า) ได้รายงานผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus เมื่อใช้ร่วมกับ diltiazem ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวจีน 120 คนที่ได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต มี CYP3A5 expressers 62 คน และ non-expressers 58 คน ทุกคนได้รับ thymoglobulin, methylprednisolone ตามด้วย tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil และ prednisolone โดยให้ยา tacrolimus ในขนาดเริ่มต้นเท่ากับ 0.06 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไต กำหนดเป้าหมายของ  $C_0$  ของ tacrolimus เท่ากับ 5-8 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และหลังจาก 3 เดือนไปแล้ว กำหนดเป้าหมายไว้ที่ 4-6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับหรือไม่ได้รับ diltiazem ขนาด 30 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 4 กลุ่มคือ 1) CYP3A5 expressers no diltiazem (Ex) จำนวน 31 คน 2) CYP3A5 expressers+diltiazem (Ex+dil) จำนวน 31 คน 3) CYP3A5 non-expressers no diltiazem (Nonex) จำนวน 29 คน และ 4) CYP3A5 non-expressers+diltiazem (Nonex+dil) จำนวน 29 คน เก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายจำนวน 10 จุดเวลาคือ ก่อนการรับประทานยา tacrolimus และที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดด้วยวิธี LC-MS/MS ในวันที่ 14, เดือนที่ 6 และเดือนที่ 18 หลังปลูกถ่ายไต

ในวันที่ 14 หลังการปลูกถ่ายไต  $C_0$  ของ tacrolimus ของกลุ่ม Ex, Ex+dil, Nonex, และ Nonex+dil เท่ากับ  $6.6\pm 0.7$ ,  $6.7\pm 0.8$ ,  $7.2\pm 1.0$  และ  $6.8\pm 0.9$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ( $p=0.083$ ) คำนวนค่า  $C_0/\text{dose}$  ได้เท่ากับ  $71.8\pm 11.0$ ,  $104.9\pm 10.8$ ,  $133.3\pm 122.9$  และ  $149.3\pm 23.7$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ต่อ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ ( $p=0.606$ ) และ  $AUC_{0-12}/\text{dose}$  ของ tacrolimus เท่ากับ  $1,491.6\pm 302.7$ ,  $2,084.4\pm 376.9$ ,  $2,535.7\pm 463.8$  และ  $2,994.6\pm 579.8$  นาโนกรัมชั่วโมงต่อ

มิลลิลิตร ต่อ มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ตามลำดับ ( $p=0.753$ ) อย่างไรก็ตาม พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม Ex มีความต้องการขนาดยา tacrolimus สูงกว่ากลุ่ม Ex+dil, Nonex, และ Nonex+dil คือ  $0.09\pm 0.02$  เทียบกับ  $0.06\pm 0.01$ ,  $0.06\pm 0.02$ , และ  $0.05\pm 0.01$  มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ตามลำดับ ( $p=0.017$ ) เมื่อพิจารณาจำแนกกันตามภาวะพหุสัมพันธ์ของยีน พบว่ากลุ่ม ex ต้องการขนาดยา tacrolimus ในขนาดสูงกว่ากลุ่ม ex+dil ( $0.09\pm 0.02$  และ  $0.06\pm 0.01$  มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ตามลำดับ,  $p=0.001$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม Nonex และ Nonex+dil ( $0.06\pm 0.02$  และ  $0.05\pm 0.01$  มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ตามลำดับ,  $p=0.237$ ) นอกจากนี้ พบว่า Ex จะมีความต้องการขนาดยา tacrolimus สูงกว่า Nonex ( $0.09\pm 0.02$  และ  $0.06\pm 0.02$  มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ตามลำดับ,  $p=0.003$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ex+dil และ Nonex+dil

จากข้อมูลที่ได้ Chen และคณะ<sup>23</sup> ได้สร้างสมการ (regression equation) และเสนอแนะให้ใช้ยา tacrolimus ด้วยขนาดเริ่มต้น 0.08 และ 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับ CYP3A5 expressers ที่ได้รับและไม่ได้รับ diltiazem ร่วมด้วยตามลำดับ สำหรับกลุ่ม CYP3A5 non-expressers ควรให้ยาในขนาดเริ่มต้น 0.05 และ 0.06 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อได้รับและไม่ได้รับ diltiazem ตามลำดับ

และ Chen และคณะ<sup>23</sup> ได้ทำการศึกษาส่วนที่สองในผู้ป่วย CYP3A5 expressers 33 คน แบ่งผู้ป่วยโดยการสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 11 คนคือ 1) CYP3A5 expressers ได้รับ tacrolimus เริ่มต้นขนาด 0.08 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ร่วมกับ diltiazem (Ex+dil) 2) CYP3A5 expressers ได้รับ tacrolimus เริ่มต้นขนาด 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ไม่ได้รับยา diltiazem (Ex) และ 3) CYP3A5 expressers ได้รับ tacrolimus เริ่มต้นขนาด 0.06 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ไม่ได้ยา diltiazem (Ex+ standard dose) ในวันที่ 3 หลังการปลูกถ่ายไต พบว่ากลุ่ม Ex+ standard dose มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดในเลือดต่ำกว่า Ex+dil และ Ex ( $4.1\pm 1.2$  เทียบกับ  $6.9\pm 1.0$  และ  $6.1\pm 1.1$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ,  $p<0.001$ ) และกลุ่ม Ex+ standard dose ยังมีร้อยละของระดับความเข้มข้นของยาที่ต่ำกว่าเป้าหมาย 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร สูงกว่า Ex+dil และ Ex (ร้อยละ 72.7 เทียบกับ 0 และ 9.1 ตามลำดับ,  $p<0.001$ ) อย่างไรก็ตาม ที่ 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไต ไม่พบความแตกต่างของ biopsy-proven acute rejection (BPAR) ในกลุ่มที่ 1, 2, และ 3 (ร้อยละ 9.1, 0, และ 18.2 ตามลำดับ,  $p=0.756$ )

จากผลการศึกษาสองส่วนข้างต้นแสดงให้เห็นว่า diltiazem 90 มิลลิกรัมต่อวันลดความต้องการขนาดยา tacrolimus ที่ทำให้ระดับยาในเลือดเข้าสู่เป้าหมายในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย CYP3A5 expressers

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าบางศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะในประเทศไทยมีการใช้ยา diltiazem ในขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ยังไม่พบรายงานการศึกษาผลของการใช้ diltiazem ในขนาดดังกล่าว ต่อระดับยา tacrolimus ในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

### 3) วิธีดำเนินการศึกษาวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective study)

#### ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช

#### กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช ได้รับยารับประทาน tacrolimus วันละ 2 ครั้ง และมีคุณสมบัติเป็นไปตามเกณฑ์เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย ดังต่อไปนี้

#### เกณฑ์คัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ต่อไปนี้จะถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมในการศึกษา

- 1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- 2) ปลูกถ่ายไตครั้งแรก มีสถานะคงที่ โดยได้รับปลูกถ่ายไตมาไม่น้อยกว่า 6 เดือนก่อนถึงวันที่ศึกษา
- 3) ได้รับยารับประทาน tacrolimus วันละ 2 ครั้ง ในขนาดคงที่ เป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือนก่อนถึงวันที่ทำการศึกษา
- 4) ได้รับยา mycophenolate mofetil หรือ mycophenolate sodium เป็น antiproliferative agent
- 5) ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา และลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

#### เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

- 1) ปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าหนึ่งอวัยวะ
- 2) ปลูกถ่ายไตข้ามหมู่เลือด (ABO incompatible)
- 3) ได้รับยา diltiazem ในขนาดอื่น ๆ นอกเหนือจากขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน
- 4) ได้รับยา anti-thymocyte globulin เป็น induction therapy
- 5) ได้รับยาที่มีผลต่อระดับยา tacrolimus ในเลือดผ่านทางกรกระตุ้นหรือยับยั้งเมตาบอลิซึมของ CYP3A4/5 หรือ p-glycoprotein อย่างมีนัยสำคัญ (ยกเว้นการใช้ยา methylprednisolone, prednisolone, และ omeprazole)

- 6) มีประวัติ cirrhosis, มี liver enzyme สูงกว่าค่าตัวบนปกติ (upper limit normal) มากกว่า 3 เท่า (AST>100 ยูนิต/ลิตร และ ALT>120 ยูนิต/ลิตร) หรือเป็น hepatitis C virus infection
- 7) ข้อมูลในเวชระเบียน หรือในระบบคอมพิวเตอร์ไม่ครบถ้วน

#### ขั้นตอนการดำเนินการศึกษาวิจัย

- 1) คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2550 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2558 ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของงานเปลี่ยนอวัยวะ โรงพยาบาลศิริราชจะได้รับเชิญให้เข้าร่วมในการศึกษา และเริ่มเก็บข้อมูลหลังจากที่ผู้ป่วยลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมในการศึกษาด้วยความสมัครใจแล้ว
- 2) รวบรวมข้อมูลต่างๆ เช่น อายุ, น้ำหนัก, ประเภทของการปลูกถ่ายไต, ค่าฮีโมโกลบิน, ค่าอัลบูมิน, ค่าครีเอตินิน, ประวัติการเกิดการปฏิเสธไต, อัตราการรอดของไต เป็นต้น จากแฟ้มข้อมูลผู้ป่วยประจำงานเปลี่ยนอวัยวะ เวชระเบียนและระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล แล้วบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
- 3) ในวันที่ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด เก็บตัวอย่างเลือด (whole blood) จำนวน 5 มิลลิลิตร เก็บในหลอด ethylenediaminetetraacetate acid (EDTA) tube ไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ก่อนนำไปปั่นแยกในวันเดียวกัน และเก็บตัวอย่างเลือด (buffy coat) ไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำไปวิเคราะห์ ภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 (CYP3A5 genotyping)
- 4) บันทึกข้อมูลจากแบบบันทึกข้อมูลลงในระบบคอมพิวเตอร์ และตรวจสอบข้อมูลที่บันทึกในแบบบันทึกข้อมูลแบบกระดาษกับแบบบันทึกข้อมูลคอมพิวเตอร์ โดยการตรวจสอบด้วยสายตา (visual check) และตรวจสอบช่วงขอบเขตค่าความเป็นจริงของข้อมูล (logical range check) เพื่อยืนยันว่าข้อมูลทุกค่าอยู่ในช่วงที่สมเหตุสมผล และไม่มีข้อมูลสูญหาย

#### 5) วิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 21.0 กำหนดนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่  $\alpha = 0.05$

#### 6.1 การวิเคราะห์ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

6.1.1 ข้อมูลเชิงคุณภาพ แสดงข้อมูลเป็นความถี่ สัดส่วน และร้อยละ

6.1.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ แสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยควอไทล์ (interquartile range, IQR) ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล

#### 6.2 การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงเปรียบเทียบ

6.2.1 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มใช้สถิติ ANOVA และทดสอบแบบจับคู่พหุคูณ (multiple comparison test) โดยใช้ Tukey test หรือ Dunnett test ตามความเหมาะสม

6.2.2 การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพ ใช้ chi-square test

## 7) สรุปผลการศึกษา

### เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
2. วัสดุอุปกรณ์เก็บตัวอย่างเลือด
3. เครื่องมือ และอุปกรณ์
  - 3.1 หลอดเก็บเลือดที่มีสารกันเลือดแข็งชนิด EDTA (EDTA tube)
  - 3.2 MagNA Pure Compact Instrument (Roche Diagnostic, USA)
  - 3.3 MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I ประกอบด้วย Reagent cartridge (Proteinase K, Lysis Buffer, MGPs, Wash Buffer I II III, และ Elution Buffer), Tip tray และ MagNA Pure tube & cap
  - 3.4 NanoDrop 2000 Spectrophotometer Instrument (Thermo Fisher Scientific, USA )
  - 3.5 Autopipette และ Micropipette Tips ขนาด 10, 100 และ 200 ไมโครลิตร
  - 3.6 MicroAmp Fast Optical 96-well Reaction Plates และ Optical adhesive films
  - 3.7 Eppendorf® tubes ขนาด 2 มิลลิลิตร
  - 3.8 Plate centrifuge instrument (Thermology Co., Ltd.)
  - 3.9 Spin down instrument (Thermology Co., Ltd.)
  - 3.10 Storage tube and rack
4. สารเคมี
  - 4.1 TaqMan® Genotyping Master Mix 1 ml
  - 4.2 TaqMan® Drug Metabolism Genotyping assay (CYP3A5\*3 : rs776746 188 uL 20x)
  - 4.3 TaqMan® Universal PCR
  - 4.4 Distilled water
  - 4.5 Tris-EDTA (TE) buffer

#### 4) ผลการวิจัย

##### 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

###### 4.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดในภาพรวม

มีผู้ได้รับการปลูกถ่ายไตที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 102 คน ผู้ป่วยทั้งหมดมีเชื้อชาติไทย เป็นหญิง 43 คน (ร้อยละ 42.2) และชาย 59 คน (ร้อยละ 57.8) มีอายุอยู่ในช่วงระหว่าง 20 ปี ถึง 62 ปี (ค่าเฉลี่ย  $42.75 \pm 10.38$  ปี) และมีข้อมูลพื้นฐานทั่วไปดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 102 คน

ข้อมูลพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	พิสัย (range)
เพศชาย จำนวน (ร้อยละ)	59 (57.8)	
อายุ (ปี)	$42.8 \pm 10.4$	20-62
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	$62.1 \pm 11.9$	38.0-95.0
ส่วนสูง (เมตร)	1.64 (1.57, 1.70)	1.40-1.80
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	$23.4 \pm 3.8$	16.9-36.0
ขนาดยา tacrolimus (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.07 (0.049, 0.106)	0.02-0.19
ขนาดยา tacrolimus (มิลลิกรัม/วัน)	4.75 (2.50, 6.62)	1.00-13.00
ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	$7.65 \pm 2.22$	2.3-14.8
eGFR (CKD-EPI) (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)	$56 \pm 19$	11-109
ระดับครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.42 (1.23, 1.71)	0.67-5.74
Hemoglobin (กรัม/เดซิลิตร)	$12.8 \pm 2.0$	8.1-17.3
Hematocrit (ร้อยละ)	$40.1 \pm 6.5$	24.90-55.40
Albumin (กรัม/เดซิลิตร)	4.4 (4.1, 4.6)	3.3-5.1
Total bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.3 (0.2, 0.5)	0.1-2.4
direct bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.12 (0, 0.17)	0-0.5
AST (ยูนิต/ลิตร)	18 (14, 24)	3-123
ALT (ยูนิต/ลิตร)	19 (14, 30)	5-127

หมายเหตุ รายงานข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

#### 4.1.2 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยจำแนกตามการได้รับหรือไม่ได้รับยา diltiazem

ในจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 102 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับ diltiazem 240 มิลลิกรัม ต่อวัน จำนวน 66 คน (ร้อยละ 64.7) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ diltiazem จำนวน 36 คน (ร้อยละ 35.3) และมีข้อมูลพื้นฐานต่างๆ เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มตามการได้รับหรือไม่ได้รับยา diltiazem

ข้อมูลพื้นฐาน	ได้รับ diltiazem (n=66)	ไม่ได้รับ diltiazem (n=36)	p- value
เพศชาย จำนวน (ร้อยละ)	39 (59.1)	20 (55.6)	
อายุ (ปี)	41.4±10.4	45.3±10.0	0.073
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	62.7±11.3	60.9±13.0	0.476
ส่วนสูง (เมตร)	1.65 (1.57, 1.70)	1.62±0.07	0.738
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	23.6±3.8	23.0±3.8	0.413
ขนาดยา tacrolimus (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.07±0.048	0.09±0.04	0.173
ขนาดยา tacrolimus (มิลลิกรัม/วัน)	4.50 (2.50, 6.50)	5.03±2.25	0.448
ระดับยา tacrolimus ในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	7.68 ± 2.21	7.58 ± 2.26	0.829
eGFR (CKD-EPI) (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)	57±20	54±18	0.476
ระดับครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.42 (1.21, 1.78)	1.43 (1.22, 1.71)	0.743
Hemoglobin (กรัม/เดซิลิตร)	12.8±2.0	12.9±2.1	0.896
Hematocrit (ร้อยละ)	40.0±6.3	40.2±6.8	0.864
Albumin (กรัม/เดซิลิตร)	4.4 (4.1, 4.6)	4.4±0.4	0.583
Total bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.3 (0.2, 0.4)	0.4 (0.3, 0.5)	0.244
direct bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.12 (0.06, 0.17)	0.11 (0, 0.17)	0.396
AST (ยูนิต/ลิตร)	18 (14, 24)	18 (14, 25)	0.230
ALT (ยูนิต/ลิตร)	22 (15, 30)	17 (11, 30)	0.925

หมายเหตุ รายงานข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

#### 4.1.3 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยจำแนกตามภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5

ผลการตรวจภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 102 คน พบว่ามี CYP3A5 expressers จำนวน 57 คน (ร้อยละ 55.9) และผู้ป่วยที่มี CYP3A5 non-expressers จำนวน 45 คน (ร้อยละ 44.1) ได้แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 2 กลุ่มย่อยจำแนกตามการแสดงออกของยีน CYP3A5 ไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา โดยแบ่งตามภาวะพหุสัณฐานของ CYP3A5

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่ม expressers (n=57)	กลุ่ม non-expressers (n=45)	p-value
เพศชาย จำนวน (ร้อยละ)	39 (68.4)	20 (44.4)	
อายุ (ปี)	43.3±10.4	42.1±10.4	0.580
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	64.1±11.7	59.5±11.8	0.048
ส่วนสูง (เมตร)	1.65 (1.59, 1.70)	1.61±0.08	0.141
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	23.9±3.8	22.8±3.9	0.152
ขนาดยา tacrolimus (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.10±0.04	0.05 (0.03, 0.07)	<0.001
ขนาดยา tacrolimus (มิลลิกรัม/วัน)	5.91±2.21	3.00 (2.00, 4.75)	<0.001
ระดับยา tacrolimus ในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	7.45± 1.90	7.90±2.57	0.315
eGFR (CKD-EPI) (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)	58±17	54±22	0.372
ระดับครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.43 (1.23, 1.67)	1.43 (1.14, 1.86)	0.325
Hemoglobin (กรัม/เดซิลิตร)	12.9±1.9	12.8±2.2	0.848
Hematocrit (ร้อยละ)	40.5±5.9	40.1±7.2	0.949
Albumin (กรัม/เดซิลิตร)	4.4±0.4	4.5 (4.2, 4.7)	0.433
Total bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.4 (0.3, 0.5)	0.3 (0.2, 0.4)	0.864
direct bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.14 (0.09, 0.19)	0.10 (0, 0.16)	0.555
AST (ยูนิต/ลิตร)	20 (16, 27)	16 (13, 24)	0.207
ALT (ยูนิต/ลิตร)	22 (15, 31)	17 (13, 26)	0.834

หมายเหตุ รายงานข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)



4.1.4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 และการได้รับยา diltiazem

ได้แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มจำแนกตามภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 และการได้รับยา diltiazem ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน ไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา โดยแบ่งตามภาวะพหุสัณฐานของ CYP3A5

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่ม expressers (n=57)		กลุ่ม non-expressers (n=45)	
	ได้รับ diltiazem (n=42)	ไม่ได้ diltiazem (n=15)	ได้รับ diltiazem (n=24)	ไม่ได้ diltiazem (n=21)
เพศ จำนวน (ร้อยละ)	28 (66.7)	11 (73.3)	11 (45.8)	9 (42.9)
อายุ (ปี)	41.9±10.1	47.2±10.7	40.6±11.2	43.9±9.5
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	64.6±12.2	62.8±10.4	59.4±8.3	59.6±14.7
ส่วนสูง (เมตร)	1.65 (1.59, 1.70)	1.63±0.07	1.61±0.08	1.62±0.07
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	23.5 (21.3, 26.5)	23.5±3.0	22.9±3.5	22.6±4.4
ขนาดยา tacrolimus (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.09±0.04	0.10±0.04	0.04±0.19	0.07±0.04
ขนาดยา tacrolimus (มิลลิกรัม/วัน)	5.80±2.22	6.23±2.23	2.25 (1.5, 3.5)	4.16±1.87
ระดับยา tacrolimus ในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	7.56± 1.86	7.15± 2.05	7.90± 2.76	7.90± 2.39
eGFR (CKD-EPI) (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)	59±19	53±9	53±21	55±23
ระดับครีเอทีนินในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.42 (1.13, 1.68)	1.47±8.27	1.38 (1.24, 1.97)	1.43 (1.09, 1.81)
Hemoglobin (กรัม/เดซิลิตร)	12.8±1.8	13.1±2.1	12.9±2.4	12.7±2.1
Hematocrit (ร้อยละ)	39.9±5.7	40.5±6.5	40.2±7.4	40.1±7.1
Albumin (กรัม/เดซิลิตร)	4.3±0.4	4.4±0.4	4.6 (4.1, 4.7)	4.4±0.3
Total bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.3 (0.2, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)	0.3 (0.2, 0.4)	0.3 (0.2, 0.5)
direct bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.14 (0.10, 0.18)	0.12 ±0.09	0.10 (0, 0.18)	0.10 (0, 0.15)
AST (ยูนิต/ลิตร)	21±7	21 (14, 38)	16 (13, 23)	17 (14, 25)
ALT (ยูนิต/ลิตร)	23 (16, 30)	25±22	20 (14, 27)	15 (12, 26)

หมายเหตุ รายงานข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

## 4.2. ข้อมูลภาวะพหุสัณฐานของ CYP3A5

### 4.2.1 ความชุกของ allele ที่ทำการศึกษา

ผู้ป่วยจำนวน 102 คน ผลการตรวจภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ด้วยวิธี TaqMan ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษามีการแสดงออกของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 แบบ CYP3A5\*1/\*1 จำนวน 9 คน (ร้อยละ 8.8), CYP3A5\*1/\*3 จำนวน 48 คน (ร้อยละ 47.1) และ CYP3A5\*3/\*3 จำนวน 45 คน (ร้อยละ 44.1) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ความชุกของ genotype ที่ตรวจพบ และการจำแนกกลุ่มตามภาวะพหุสัณฐานของยีน

Genotype	ความชุกของ genotype (จำนวน (ร้อยละ))	Phenotype	ความชุกของ phenotype (จำนวน (ร้อยละ))
CYP3A5 *1/*1	9 (8.8)	CYP3A5 expressers	57 (55.9)
CYP3A5 *1/*3	48 (47.1)		
CYP3A5 *3/*3	45 (44.1)	CYP3A5 non-expressers	45 (44.1)

คำนวณความชุกของ allele ได้ดังนี้

$$- CYP3A5*1 = 0.088 + \frac{1}{2}(0.471) = 0.324$$

$$- CYP3A5*3 = 0.441 + \frac{1}{2}(0.471) = 0.676$$

กำหนด ให้ p แทน CYP3A5\*1 allele และ q แทน CYP3A5\*3 allele

ดังนั้น คำนวณค่าที่คาดหวัง (expected) ของแต่ละ genotype ได้ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ความชุกของ CYP3A5 allele ตามกฎ HW

จีโนไทป์	ค่าที่สังเกตได้จริง (คน)	ค่าที่คาดหวัง (คน)
CYP3A5*1/*1	9	$0.1050 \times 102 = 10.71 \approx 11$
CYP3A5*1/*3	48	$0.4380 \times 102 = 44.68 \approx 45$
CYP3A5*3/*3	45	$0.4570 \times 102 = 46.61 \approx 46$
รวม (คน)	102	

หมายเหตุ ความชุกที่คาดหวังของ CYP3A5\*1/\*1 =  $(p^2) = (0.324)^2 = 0.1050$ ; CYP3A5\*1/\*3 =  $2pq = 2(0.324)(0.676) = 0.4380$ ; CYP3A5\*3/\*3 =  $(q^2) = (0.676)^2 = 0.4570$

ทำการทดสอบการกระจายของ *CYP3A5* allene ตามกฎ HW และมีสมมติฐานดังนี้  
 สมมติฐานหลัก ( $H_0$ ) : ประชากรที่สู่มาวีเคราะห์ allene อยู่ในสมดุคตามกฎ HW  
 สมมติฐานรอง ( $H_a$ ) : ประชากรที่สู่มาวีเคราะห์ allene ไม่อยู่ในสมดุคตามกฎ HW  
 ผลการคำนวณได้ ค่าไคสแควร์ (Chi square) = 0.585 ,  $p = 0.746$  (ยอมรับสมมติฐานหลัก) จึงสรุปได้ว่า ประชากรที่นำมาทดสอบแอลลีน *CYP3A5* อยู่ในสภาวะสมดุคตามกฎ HW และพบความถี่ของแอลลีน *CYP3A5*\*1 เท่ากับร้อยละ 32.4 และความถี่ของแอลลีน *CYP3A5*\*3 เท่ากับร้อยละ 67.6

#### 4.3 ผลการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus

4.3.1 ระดับความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ที่เวลา 6 เดือนหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต

ในกลุ่มผู้ป่วย *CYP3A5* expressers มีผู้ป่วย 42 คน (ร้อยละ 73.7) รับประทาน diltiazem ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนในกลุ่มผู้ป่วย *CYP3A5* non-expressers มีผู้ป่วย 24 คน (ร้อยละ 53.3) รับประทาน diltiazem ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน ดังแสดงในตารางที่ 7 ผลการทดสอบทางสถิติพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับที่เวลา 6 เดือนหลังปลูกถ่ายไตมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) ดังแสดงในตารางที่ 8 และได้แสดงผลการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยรายคู่ (multiple comparison) ไว้ในตารางที่ 9 - 12

ตารางที่ 7 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา diltiazem ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวันและไม่ได้รับยา diltiazem จำแนกตามภาวะพหุสัณฐานของยีน *CYP3A5* ในผู้ป่วย 102 คน

	<i>CYP3A5</i> expressers จำนวน (ร้อยละ)	<i>CYP3A5</i> non-expressers จำนวน (ร้อยละ)
ได้รับ diltiazem	42 (73.7)	24 (53.3)
ไม่ได้รับ diltiazem	15 (26.3)	21 (46.7)

ตารางที่ 8 ขนาดยาและระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วย 102 คนจำแนกตามภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 และการได้รับยา diltiazem ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน

	CYP3A5 expressers (n=57)		CYP3A5 non-expressers (n=45)		p-value*
	ได้รับ diltiazem (n=42)	ไม่ได้รับ diltiazem (n=15)	ได้รับ diltiazem (n=24)	ไม่ได้รับ diltiazem (n=21)	
Dose (มิลลิกรัม/วัน)	5.80±2.22	6.23±2.23	2.25 (1.50,3.50)	4.17±1.87	<0.001
Dose (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.092±0.036	0.103±0.042	0.044±0.019	0.073±0.037	<0.001
C0 (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	7.56±1.86	7.15±2.05	7.90±2.76	7.90±2.39	0.711
C0/dose (นาโนกรัม/มิลลิลิตร ต่อ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	79.32 (69.14, 111.72)	74.00 (53.54, 85.00)	179.63 (147.95, 269.64)	115.89 (82.57, 167.85)	<0.001
Dose/C0 (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ต่อ นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	0.013 (0.009, 0.014)	0.015±0.008	0.006±0.005	0.010±0.004	<0.001

หมายเหตุ รายงานค่าด้วยค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์);

\*เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย analysis of variance

ตารางที่ 9 ผลการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของขนาดยาต่อวันเป็นรายคู่

กลุ่มที่	ผลต่างของค่าเฉลี่ยของขนาดยาต่อวัน			คู่ที่มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกัน (Tukey test, p < 0.05)
	2	3	4	
1	0.44	3.15	1.63	(1,3) , (1,4)
2		3.59	2.07	(2,3) , (2,4)
3			1.52	

หมายเหตุ กลุ่มที่ 1, CYP3A5 expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 2, CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem; กลุ่มที่ 3, CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 4, CYP3A5 non-expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem

ตารางที่ 10 ผลการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของขนาดยาต่อกิโกรัมต่อวันเป็นรายคู่

ผลต่างของค่าเฉลี่ยของขนาดยาต่อกิโกรัมต่อวัน				คู่ที่มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกัน (Dunnett test, $p < 0.05$ )
กลุ่มที่	2	3	4	
1	0.011	0.048	0.018	(1,3)
2		0.059	0.030	(2,3)
3			0.029	(3,4)

หมายเหตุ กลุ่มที่ 1, CYP3A5 expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 2, CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem; กลุ่มที่ 3, CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 4, CYP3A5 non-expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem

ตารางที่ 11 ผลการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อกิโกรัมต่อวันเป็นรายคู่

ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ C0/Dose (นาโนกรัม/มิลลิลิตร ต่อ มิลลิกรัม/กิโกรัม/วัน)				คู่ที่มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกัน (Tukey test, $p < 0.05$ )
กลุ่มที่	2	3	4	
1	10.63	106.93	35.01	(1,3)
2		117.58	45.64	(2,3)
3			71.92	(3,4)

หมายเหตุ กลุ่มที่ 1, CYP3A5 expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 2, CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem; กลุ่มที่ 3, CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 4, CYP3A5 non-expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem

ตารางที่ 12 ผลการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อเป็นรายคู่

ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ Dose/C0 (มิลลิกรัม/กิโกรัม/วัน ต่อ นาโนกรัม/มิลลิลิตร)				คู่ที่มีค่าเฉลี่ยแตกต่างกัน (Tukey test, $p < 0.05$ )
กลุ่มที่	2	3	4	
1	0.003	0.006	0.003	(1,3)
2		0.009	0.006	(2,3) , (2,4)
3			0.003	

หมายเหตุ กลุ่มที่ 1, CYP3A5 expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 2, CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem; กลุ่มที่ 3, CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน; กลุ่มที่ 4, CYP3A5 non-expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem

4.3.2 สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ tacrolimus อยู่ในเป้าหมาย

พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้จำนวน 40 คน (ร้อยละ 39.2) ที่มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนรับประทานยาที่เวลา 6 เดือนหลังปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วงเป้าหมายที่กำหนดไว้คือ 6-8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ดังแสดงในตารางที่ 13 และได้แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus อยู่ในช่วงเป้าหมายจำแนกตามภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 การได้รับและไม่ได้รับยา diltiazem ไว้ในตารางที่ 14

ตารางที่ 13 จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดที่เวลา 6 เดือนในช่วงต่างๆ

ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือด	จำนวนคน (ร้อยละ)
ต่ำกว่า 6 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	22 (21.6)
อยู่ในช่วงเป้าหมาย (6-8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	40 (39.2)
สูงกว่า >8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	40 (39.2)

ตารางที่ 14 จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดที่เวลา 6 เดือนในช่วงเป้าหมายจำแนกตามภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 การได้รับและไม่ได้รับ diltiazem

ระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมาย	CYP3A5 expressers (n=57)		CYP3A5 non-expressers (n=45)		p-value
	ได้รับ diltiazem (n=42)	ไม่ได้รับ diltiazem (n=15)	ได้รับ diltiazem (n=24)	ไม่ได้รับ diltiazem (n=21)	
อยู่	19 (45.2)	5 (33.3)	8 (33.3)	8 (38.1)	0.503
ไม่อยู่	23 (54.8)	10 (66.7)	16 (66.7)	13 (61.9)	

หมายเหตุ แสดงข้อมูลเป็นจำนวน (ร้อยละ)

#### 4.4 ความดันโลหิตของผู้ป่วยในการศึกษา

ได้แสดงค่า systolic blood pressure (SBP) และ diastolic blood pressure (DBP) รวมทั้ง อัตราชีพจร (pulse rate) ของผู้ป่วยที่เวลา 6 เดือนหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตไว้ในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ความดันโลหิตและอัตราชีพจรของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 102 คน

	CYP3A5 expressers		CYP3A5 non-expressers	
	ได้รับ diltiazem (n=42)	ไม่ได้รับ diltiazem (n=15)	ได้รับ diltiazem (n=24)	ไม่ได้รับ diltiazem (n=21)
SBP	120.50 (111.75, 136.50)	127.87 ± 15.33	129.26 ± 20.48	132 (120, 139)
DBP	70.38 ± 10.60	74.73 ± 8.48	73.52 ± 12.32	79.10 ± 12.91
PR	86.22 ± 6.82	95.60 ± 8.02	81.67 ± 14.46	93.14 ± 8.24

หมายเหตุ SBP, systolic blood pressure (มิลลิเมตรปรอท); DBP, diastolic blood pressure (มิลลิเมตรปรอท); PR, pulse rate (ครั้ง/นาที)

All p-value > 0.05 (เปรียบเทียบระหว่าง 4 กลุ่ม, ANOVA)

## 5) อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษารวบรวมข้อมูลย้อนหลังเพื่อประเมินผลของการใช้ยา diltiazem ในขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ต่อระดับยา tacrolimus ในเลือด ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยจำนวน 102 คน ในระยะคงที่ที่เวลา 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา tacrolimus ชนิดเม็ดรับประทานวันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้มีลักษณะของข้อมูลพื้นฐานทั่วไปคล้ายคลึงกับลักษณะประชากรผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในคลินิกหลังปลูกถ่ายอวัยวะ มีการแสดงออกของยีน CYP3A5 จัดแบ่งออกได้เป็นกลุ่ม CYP3A5 expressers จำนวน 57 คน คิดเป็นร้อยละ 55.9 และกลุ่ม CYP3A5 non-expressers จำนวน 45 คน คิดเป็นร้อยละ 44.1 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมในการศึกษา โดยมีผู้ป่วย 66 คน คิดเป็นร้อยละ 64.7 ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 36 คน คิดเป็นร้อยละ 35.3 ไม่ได้รับยา diltiazem

เมื่อแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 4 กลุ่มคือ 1) CYP3A5 expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน 2) CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem 3) CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน และ 4) CYP3A5 non-expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem และทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนรับประทานยาในมือเข้าต่อขนาดยาระหว่างกลุ่มพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 คือ CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวันมีค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนรับประทานยาในมือเข้าต่อขนาดยาสูงที่สุด รองลงมาคือผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 ได้แก่ CYP3A5 non-expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem ร่วมด้วย ตามมาด้วยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 คือ CYP3A5 expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 คือ CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับยา diltiazem ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนรับประทานยาในมือเข้าต่อขนาดยาสูงที่สุดค่อนข้างใกล้เคียงกันมาก ผลการทดสอบแบบจับคู่พหุคูณพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนรับประทานยาในมือเข้าต่อขนาดยาสูงที่สุดของผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น CYP3A5 non-expressers ที่ได้รับยา diltiazem 240 มิลลิกรัมต่อวัน (กลุ่มที่ 3) สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ที่เหลืออีก 3 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกันของกลุ่มอื่น ๆ ทั้ง 3 กลุ่ม

ความแตกต่างประมาณ 2 เท่าของค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนรับประทานยาในมือเข้าต่อขนาดยา ระหว่าง CYP3A5 expressers กับ non-expressers ซึ่งไม่ได้รับยา diltiazem ในการศึกษานี้ยืนยันถึงอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ที่มีรายงานในประชากรกลุ่มต่าง ๆ มาก่อนหน้านี้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากประชากรชาวเอเชียมีส่วนของประชากรที่



เป็น CYP3A5 non-expressers ที่สูงกว่าชาวผิวขาวมาก ขนาดยา tacrolimus ที่ต้องการใช้เพื่อให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาตามต้องการจึงมักจะแตกต่างกันอย่างมากจากที่มีรายงานในประชากรชาวผิวขาว

เป็นที่น่าสนใจว่า ในการศึกษาที่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาใน CYP3A5 non-expressers ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและกลุ่มที่ไม่ได้รับยา diltiazem ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาใน CYP3A5 expressers ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและกลุ่มที่ไม่ได้รับยา diltiazem แสดงให้เห็นว่าอิทธิพลของการใช้ยา diltiazem ในขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวันไม่ส่งผลกระทบต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาของ CYP3A5 expressers แต่มีส่งผลกระทบต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาของ CYP3A5 non-expressers อันอาจเป็นอาจเป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของโปรตีนชนิดอื่นนอกเหนือไปจาก CYP3A5 ซึ่งยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ผลการศึกษาในการศึกษานี้แตกต่างจากผลการศึกษาของ Li และคณะ<sup>22</sup> ซึ่งแสดงถึงอิทธิพลของการใช้ยา diltiazem ต่อ C<sub>0</sub>/dose ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยกลุ่ม CYP3A5 expressers ในวันที่ 7 หลังการปลูกถ่ายไตซึ่งพบว่าค่า C<sub>0</sub>/dose สูงกว่ากลุ่ม CYP3A5 expressers ที่ไม่ได้รับ diltiazem อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.001)<sup>22</sup> ทำให้ผู้ป่วยมีความต้องการใช้ขนาดยา tacrolimus ลดลงประมาณร้อยละ 20<sup>22</sup> แต่ ไม่พบความแตกต่างนี้ในผู้ป่วยกลุ่ม CYP3A5 non-expressers เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับ diltiazem ร่วมด้วย<sup>22-23</sup> ความแตกต่างที่พบนี้ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของการออกแบบการศึกษา เช่น ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต รายการยาที่ใช้ร่วมกัน ตลอดจนปัจจัยต่าง ๆ ที่ไม่ได้ควบคุมในการศึกษา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนขึ้นต่อไป

อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาที่ไม่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ มีสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยา tacrolimus ในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายของทีมรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก ทีมรักษาได้ติดตามและปรับขนาดยาเพื่อให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงที่ต้องการ และการมีจำนวนของตัวอย่างในการศึกษาค่อนข้างน้อยทำให้ไม่มี power เพียงพอที่จะแสดงความแตกต่าง (ถ้ามี) โดยพบว่ามีผู้ป่วยที่มีระดับยา tacrolimus ในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายเพียงร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด

## 6) สรุปผลการศึกษา

ในระยะคงที่หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่เป็น CYP3A5 non-expressers และได้รับยา diltiazem ในขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวันสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา diltiazem อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบผลกระทบของการได้รับยา diltiazem ในขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวันอย่างมีนัยสำคัญต่อค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาของ CYP3A5 expressers

## 7) ข้อจำกัดของการศึกษาและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาจำนวนจำกัด ผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus ชนิดออกฤทธิ์ทันทีสำหรับรับประทานวันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยไม่ได้รับยาอื่นที่อาจมีอันตรกิริยากับยา tacrolimus และไม่มีผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานของตับอย่างรุนแรงเข้าร่วมในการศึกษา การนำข้อมูลไปใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่นอกขอบเขตการศึกษาอาจให้ผลแตกต่างออกไปได้ จึงควรพิจารณาด้วยความรอบคอบระมัดระวัง และเนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษามีจำกัด จึงไม่ได้ศึกษาเพิ่มเติมถึงอิทธิพลของตัวแปรกวน (confounding factor) ต่าง ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้ ทั้งที่เป็น clinical factor และ genetic factor

การศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อประเมินผลทางคลินิกและศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อระดับยา tacrolimus ในเลือดในกลุ่ม CYP3A5 expressers ซึ่งมีความต้องการขนาดยาสูงกว่า non-expressers น่าจะมีประโยชน์อย่างยิ่งในการลดภาระค่าใช้จ่ายด้านยาและหรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะต่อไปในอนาคต

## รายการเอกสารอ้างอิง

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl3:S1-155.
2. Thai Transplant Society. 2014 Annual report of kidney transplantation in Thailand [Internet]. 2015 [cited 09 Jun 15] Available from: <http://www.transplantthai.org/transplant9-00062.jsp>.
3. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit.* 2009;31(2):139-52.
4. Wong SH. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta.* 2001;313(1-2):241-53.
5. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(10):623-53.
6. MacPhee IA, Holt DW. A pharmacogenetic strategy for immunosuppression based on the CYP3A5 genotype. *Transplantation.* 2008;85(2):163-5.
7. Supanya D, Tassaneeyakul W, Sirivongs D, Pongskul C, Reungjui S, Avihingsanon Y, et al. Prevalence of CYP3A5 Polymorphism in a Thai Population. *Thai J Pharmacol.* 2009;31(1):95-7.
8. Walker R, Thomas M, Goodman D, Campbell S, Chadban S, group AUSs. Combination therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil: effects of early and late minimization of mycophenolate mofetil after renal transplant. *Clin Transplant.* 2008;22(5):594-602.
9. Oellerich M, Armstrong VW, Schutz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin and tacrolimus. *Clin Biochem.* 1998;31(5):309-16.
10. MacPhee IA, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, et al. The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(6):914-9.

11. Yaowakulpatana K, Vadcharavivad S, Ingsathit A, Areepium N, Kantachuvesiri S, Phakdeekitcharoen B, et al. Impact of CYP3A5 polymorphism on trough concentrations and outcomes of tacrolimus minimization during the early period after kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(3):277-83.
12. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(6):721-6.
13. Vannaprasaht S, Reungjui S, Supanya D, Sirivongs D, Pongskul C, Avihingsanon Y, et al. Personalized tacrolimus doses determined by CYP3A5 genotype for induction and maintenance phases of kidney transplantation. *Clin Ther*. 2013;35(11):1762-9.
14. Thai Transplant Society. 2013 Annual report of kidney transplantation in Thailand [Internet]. 2015 [cited 09 Jun 15] Available from: <http://www.transplantthai.org/transplant9-00062.jsp>.
15. el-Dahshan KF, Bakr MA, Donia AF, Badr Ael S, Sobh MA. Co-administration of ketoconazole to tacrolimus-treated kidney transplant recipients: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1613-7.
16. Soltero L, Carbajal H, Rodriguez-Montalvo C, Valdes A. Co-administration of tacrolimus and ketoconazole in renal transplant recipients: cost analysis and review of metabolic effects. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1319-21.
17. Floren LC, Bekersky I, Benet LZ, Mekki Q, Dressler D, Lee JW, et al. Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(1):41-9.
18. Ma B, Prueksaritanont T, Lin JH. Drug interactions with calcium channel blockers: possible involvement of metabolite-intermediate complexation with CYP3A. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(2):125-30.
19. Jones TE, Morris RG. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(5):381-8.

20. Jones DR, Gorski JC, Hamman MA, Mayhew BS, Rider S, Hall SD. Diltiazem inhibition of cytochrome P-450 3A activity is due to metabolite intermediate complex formation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;290(3):1116-25.
21. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(5):361-90.
22. Li JL, Wang XD, Chen SY, Liu LS, Fu Q, Chen X, et al. Effects of diltiazem on pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP3A5 genotype status in renal recipients: from retrospective to prospective. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(4):300-6.
23. Chen SY, Li JL, Meng FH, Wang XD, Liu T, Li J, et al. Individualization of tacrolimus dosage basing on cytochrome P450 3A5 polymorphism--a prospective, randomized, controlled study. *Clin Transplant.* 2013;27(3):E272-81.
24. Kothari J, Nash M, Zaltzman J, Ramesh Prasad GV. Diltiazem use in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29(5):425-30.