

บทที่ 4 ผลการวิจัย

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต จำนวน 15 ราย เป็นผู้ป่วยชาย 7 ราย และ หญิง 8 ราย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงไว้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

เพศ	ชาย = 47% หญิง = 53%
อายุ (ปี)	44.3 ± 3.1
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	57.8 ± 3.3
ความสูง (เซนติเมตร)	158.9 ± 2.1
Body mass index (กิโลกรัม/เมตร ²)	22.9 ± 1.2
Body surface area (เมตร ²)	1.6 ± 0.1
Serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.5 ± 0.1
Hematocrit (%)	40.1 ± 1.8
Serum albumin (กรัม/เดซิลิตร)	4.4 ± 0.1
ชนิดของการปลูกถ่ายไต	cadaveric KT = 53% living related KT = 47%
ข้อบ่งชี้ของยา tacrolimus	primary therapy = 87% rescue therapy = 13%
ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต (เดือน)	8.7 ± 2.1
ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus (เดือน)	6.3 ± 0.8
ขนาดยา tacrolimus มื้อเช้า (มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	0.07 ± 0.01
ขนาดยา prednisolone (มิลลิกรัม/วัน)	10.7 ± 1

หมายเหตุ: n = 15 ข้อมูลแสดงผลเป็นค่า mean ± SE หรือ percentage

คำย่อ: KT = kidney transplantation

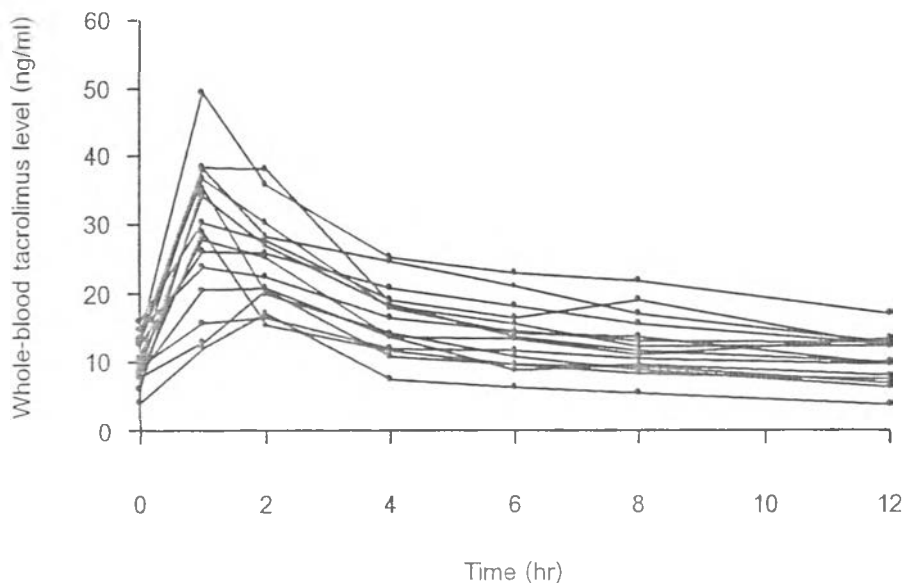
2. ระดับยา tacrolimus ในเลือด

ค่าเฉลี่ยของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆแสดงไว้ในตารางที่ 7 และ เส้นแสดงระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายแสดงไว้ในรูปที่ 7 พบว่าระดับยาสูงสุด (maximal concentration หรือ C_{max}) มีค่าเฉลี่ย 29.6 ± 2.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เวลาที่มีระดับยาสูงสุด (time to maximal concentration หรือ t_{max}) มีค่าเฉลี่ย 1.3 ± 0.1 ชั่วโมง

ตารางที่ 7 ค่าเฉลี่ยของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆ

ระดับยา	(นาโนกรัม/มิลลิลิตร)
C_0	10.5 ± 0.9
C_1	28.7 ± 2.8
C_2	24.7 ± 1.8
C_4	16.4 ± 1.3
C_6	13.9 ± 1.2
C_8	12.6 ± 1.2
C_{12}	10.5 ± 0.9

หมายเหตุ: ระดับยา tacrolimus แสดงผลเป็นค่า mean \pm SE



รูปที่ 7 เส้นแสดงระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย (n = 15)

3. ค่า completed AUC

จากการคำนวณโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมูพบว่า completed AUC มีค่าเฉลี่ย 190.1 ± 14.8 ชั่วโมง · นาโนกรัม/มิลลิลิตร

4. ความสัมพันธ์ของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่าง ๆ กับ completed AUC

ความสัมพันธ์ของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่าง ๆ กับ completed AUC แสดงไว้ในตารางที่ 8 พบว่าระดับยา C_4 มีความสัมพันธ์ทางสถิติมากที่สุดกับ completed AUC ($r = 0.97$, $r^2 = 0.94$; $p < 0.01$) ในขณะที่ระดับยา C_0 มีความสัมพันธ์น้อยที่สุด ($r = 0.78$, $r^2 = 0.61$; $p < 0.01$)

ตารางที่ 8 ความสัมพันธ์ของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆกับ completed AUC

ระดับยา	r	r ²
C ₀	0.78	0.61
C ₁	0.84	0.71
C ₂	0.85	0.72
C ₄	0.97	0.94
C ₆	0.96	0.93
C ₈	0.94	0.88
C ₁₂	0.88	0.78

หมายเหตุ: ข้อมูลทั้งหมดมีค่า $p < 0.01$

คำย่อ: r = correlation coefficient, r² = coefficient of determination

5. ความสัมพันธ์ของขนาดยา tacrolimus มื้อเช้ากับ completed AUC

พบว่าขนาดยา tacrolimus มื้อเช้าไม่มีความสัมพันธ์กับ completed AUC ($r = -0.19$, $r^2 = 0.04$; $p = 0.5$)

6. Abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีวิเคราะห์สมการถดถอย

Abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีวิเคราะห์สมการถดถอย (stepwise multiple linear regression analysis) ซึ่งมีระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆเป็นตัวแปร และสามารถทำนายค่า completed AUC ได้อย่างแม่นยำแสดงไว้ในตารางที่ 9 พบว่า abbreviated AUC ซึ่งใช้ระดับยาน้อยจุดที่สุด ที่สามารถทำนายค่า completed AUC ได้อย่างแม่นยำคือ สมการที่ 9 ซึ่งใช้ระดับยา C₄ เพียงจุดเดียว

ตารางที่ 9 Abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีวิเคราะห์สมการถดถอยซึ่งมีระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆเป็นตัวแปร และสามารถทำนายค่า completed AUC ได้ อย่างแม่นยำ

สมการ	ระดับยา	Abbreviated AUC =	r	r ²	APE%
9	C ₄	13.8 + 10.8C ₄	0.97	0.94	4.8 ± 1.1 (0.2-12.9)
10	C ₂ , C ₁₂	8.4 + 8.4C ₄ + 4.3C ₁₂	0.98	0.97	4.3 ± 0.6 (0.1-7.6)
11	C ₄ , C ₁₂ , C ₂	-5.1 + 6.5C ₄ + 4.2C ₁₂ + 1.8C ₂	0.99	0.98	2.9 ± 0.5 (0.2-6.4)
12	C ₄ , C ₁₂ , C ₂ , C ₈	-2.9 + 5C ₄ + 2.9C ₁₂ + 1.9C ₂ + 2.8C ₈	1	0.99	2.5 ± 0.6 (0-6.8)
13	C ₄ , C ₁₂ , C ₂ , C ₈ , C ₁	0.4 + 3.2C ₄ + 2.9C ₁₂ + 1.4C ₂ + 3.7C ₈ + C ₁	1	1	0.5 ± 0.2 (0-3)
14	C ₄ , C ₁₂ , C ₂ , C ₈ , C ₁ , C ₆	0.9 + 2.3C ₄ + 2.3C ₁₂ + 1.5C ₂ + 3.4C ₈ + C ₁ + 1.6C ₆	1	1	0.3 ± 0.1 (0-0.7)

หมายเหตุ: APE% แสดงผลเป็นค่า mean ± SE (range) ข้อมูลทั้งหมดมีค่า p < 0.01

คำย่อ: APE% = percentage of absolute prediction error

6. Abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมู

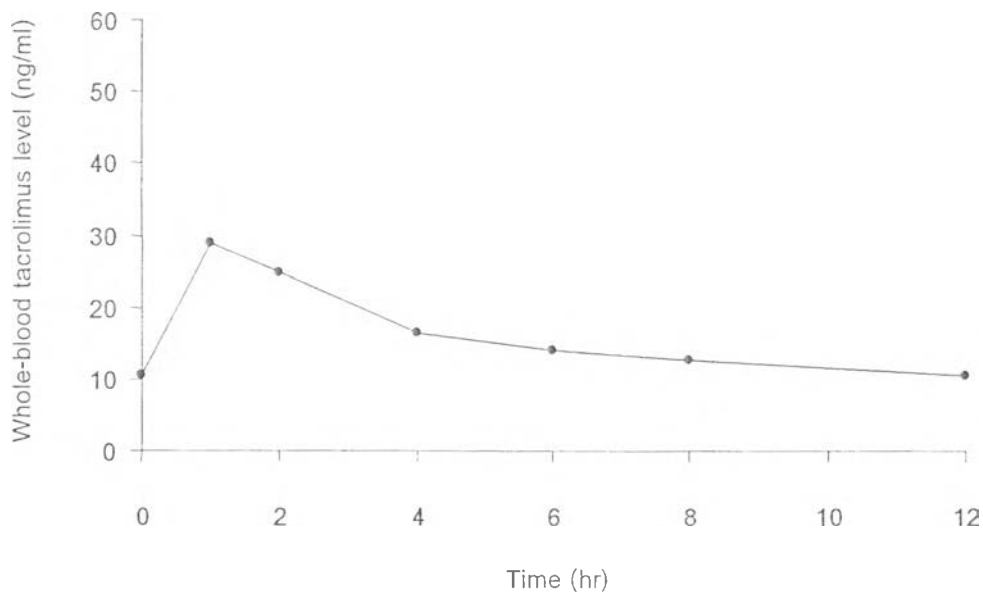
การหา abbreviated AUC โดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมู (linear trapezoidal rule) จะใช้ระดับยา C₀ แทน C₁₂ เนื่องจากการวิเคราะห์ทางสถิติด้วย paired-samples T test พบว่าระดับยา C₀ มีค่าไม่แตกต่างกับ C₁₂ (p = 0.97) พบว่า abbreviated AUC ซึ่งใช้ระดับยาน้อยจุดที่สุด ที่สามารถทำนายค่า completed AUC ได้ อย่างแม่นยำคือ สมการที่ใช้ระดับยา 3 จุด ซึ่งมีอยู่ 4 สมการ (ตารางที่ 10) ได้แสดงรูปเปรียบเทียบระหว่างการทำ completed AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆ ในรูปที่ 8 กับการหา abbreviated AUC ของทั้ง 4 สมการในรูปที่ 9-12 สมการที่ 16 ซึ่งใช้ระดับยา C₀, C₂ และ C₄ เป็นสมการที่มีความแม่นยำมากที่สุดเนื่องจากมีค่า APE% น้อยที่สุด สมการที่ 18 ซึ่งใช้ระดับยา C₁, C₂ และ C₈ เป็นสมการที่มีความแม่นยำ

น้อยที่สุดเนื่องจากมีค่า APE% มากที่สุด ซึ่งเป็นเพราะมีลักษณะของเส้นแสดงระดับยา (รูปที่ 12) ใกล้เคียงกับ completed AUC (รูปที่ 8) น้อยที่สุด

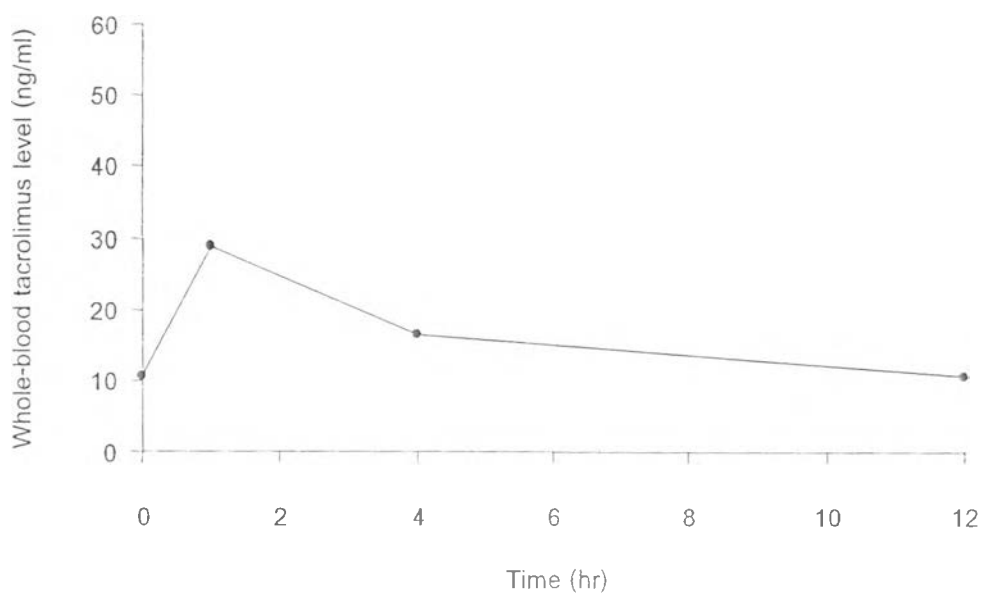
ตารางที่ 10 Abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมูซึ่งใช้ระดับยาน้อยจุดที่สุดที่สามารถทำนายค่า completed AUC ได้อย่างแม่นยำ

สมการ	ระดับยา	Abbreviated AUC =	r	r^2	APE%
15	C_0, C_1, C_4	$4.5C_0 + 2C_1 + 5.5C_4$	0.98	0.97	5.3 ± 1.1 (0.3-14)
16	C_0, C_2, C_4	$5C_0 + 2C_2 + 5C_4$	0.98	0.96	4.6 ± 1.1 (0.5-13.4)
17	C_0, C_2, C_6	$4C_0 + 3C_2 + 5C_6$	0.98	0.97	4.8 ± 1.1 (0-12.3)
18	C_1, C_2, C_8	$C_1 + 3.5C_2 + 5C_8$	0.98	0.96	7.4 ± 1.1 (0.7-12.9)

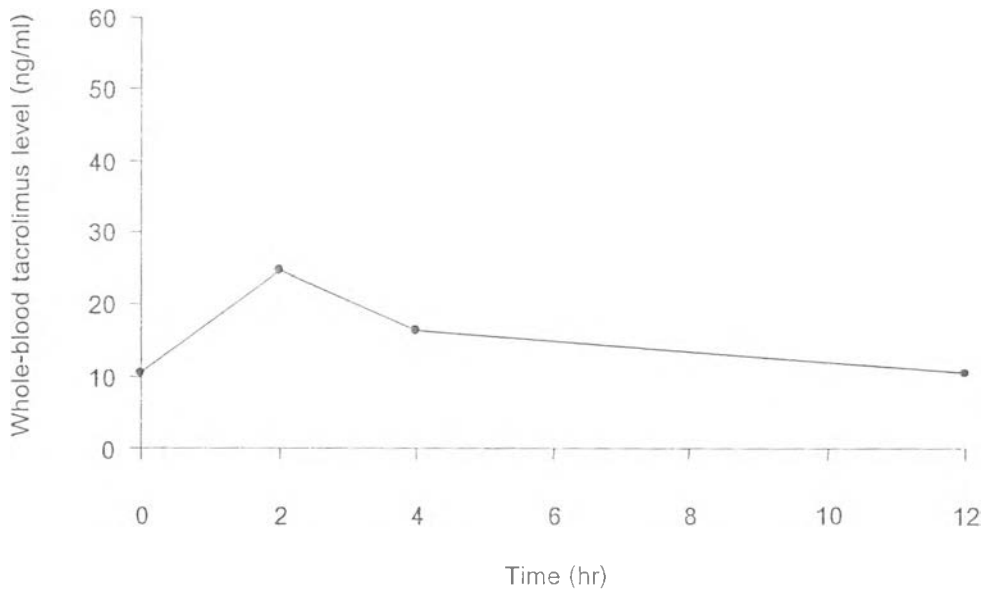
หมายเหตุ: APE% แสดงผลเป็นค่า mean \pm SE (range) ข้อมูลทั้งหมดมีค่า $p < 0.01$



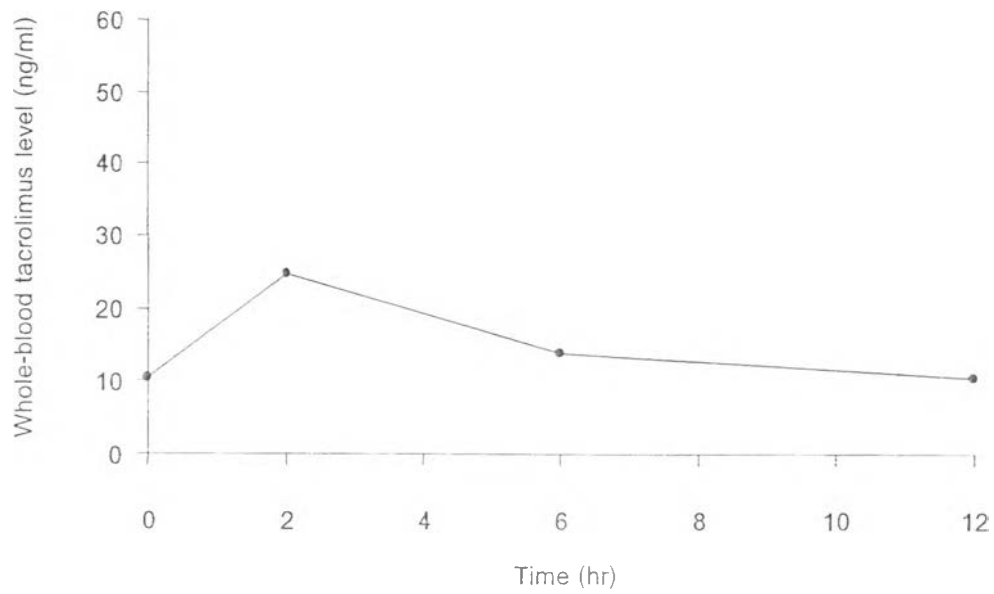
รูปที่ 8 การหา completed AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆ



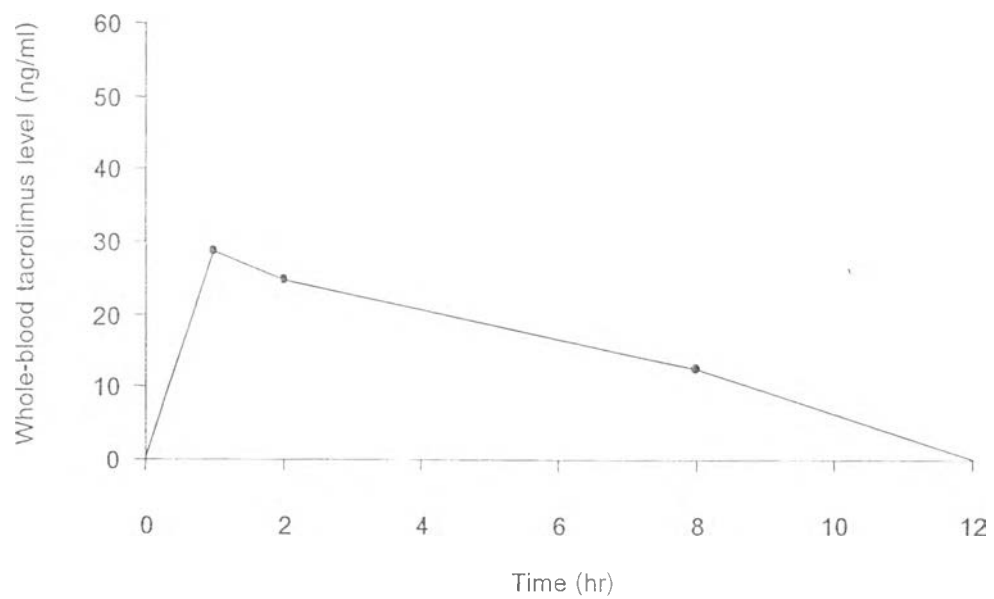
รูปที่ 9 การหา abbreviated AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา C_0 , C_1 , C_4 (สมการที่ 15)



รูปที่ 10 การหา abbreviated AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา C_0 , C_2 , C_4 (สมการที่ 16)



รูปที่ 11 การหา abbreviated AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา C_0 , C_2 , C_6 (สมการที่ 17)



รูปที่ 12 การหา abbreviated AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา C_1 , C_2 , C_8 (สมการที่ 18)