

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

นางสาวสาวิตรี ไพรสวรรณ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)

are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

POPULATION PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS IN THAI KIDNEY
TRANSPLANT PATIENTS

Miss Sawittree Praisuwan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยไทยที่
ได้รับการปลูกถ่ายไต

โดย

นางสาวสาวิตรี ไพรสวรรณ

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก


อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์


อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

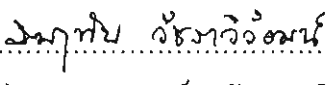
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยິงยศ อวิหิงสานนท์

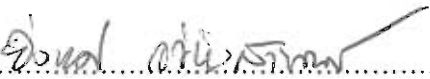
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พิมทิพย์ พงษ์เพชร)

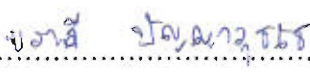
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

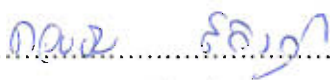

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง นารัต เกษตรทัต)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยິงยศ อวิหิงสานนท์)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ)


..... กรรมการ
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.บราลี ปัญญาวุธไช)


..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.กอบชัม สติรูกุล)

สาวิตรี ไพรสุวรรณ : เกสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยไทยที่ได้รับ การปลูกถ่ายไต. (POPULATION PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS IN THAI KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา
 วิทยานิพนธ์หลัก : ผศ. ญ. ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม :
 รศ. นพ. ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ 126 หน้า.

วัตถุประสงค์ สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หาเคลียแรนซ์ (CL/F) ของยา
 ทาโครลิมุส ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับ การปลูกถ่ายไต

วิธีดำเนินการวิจัย เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลัง และไปข้างหน้าในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
 ที่ได้รับยาทาโครลิมุส จำนวน 77 คน ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยเก็บ
 ข้อมูลระดับความเข้มข้นยาในเลือด จากเวชระเบียนในการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ และเก็บข้อมูล
 ระดับความเข้มข้นยา จากการเก็บตัวอย่างเลือด (จำนวน 26 คน) ตรวจระดับยาที่เวลาก่อน และหลัง
 รับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง ค่าระดับความเข้มข้นยาทาโครลิมุส ทั้งหมด จำนวน 959 ตัวอย่าง
 ถูกนำมาวิเคราะห์หาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรด้วย โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Nonlinear
 Mixed Effect Model (NONMEM)

ผลการศึกษา แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหมาะสมกับข้อมูล คือ one
 compartment model with first order absorption กลุ่มประชากรมีค่า CL/F ของยาทาโครลิมุสเฉลี่ย เท่ากับ
 21.3 ลิตร/ชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยาทาโครลิมุส
 ($p < 0.05$), ระดับฮีโมโกลบิน ($p < 0.05$) และระดับอัลบูมิน ($p < 0.05$) สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่
 ใช้หาค่า CL/F ของยาทาโครลิมุส คือ $CL/F = 100 \times DOT^{-0.0698} \times HB^{-0.498}$ และเมื่อวิเคราะห์แบบจำลองปัจจัย
 ที่มีผลต่อเคลียแรนซ์ของยาเชิงเส้นตรง ได้สมการที่ง่ายต่อการนำไปใช้ คือ $CL/F = 39.4 - 0.955 HB -$
 $0.00194 DOT - 1.59 ALB$ โดยที่ CL/F คือ เคลียแรนซ์ของยาทาโครลิมุส (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ ระยะเวลา
 ที่ได้รับยาทาโครลิมุส (วัน), HB คือ ระดับฮีโมโกลบิน (กรัม/เดซิลิตร) และ ALB คือ ระดับอัลบูมิน
 (กรัม/เดซิลิตร)

ระยะเวลาที่ได้รับยา ระดับฮีโมโกลบิน และระดับอัลบูมิน เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อ CL/F ของยา
 ทาโครลิมุสอย่างมีนัยสำคัญ จึงควรคำนึงถึงปัจจัยเหล่านี้ เมื่อต้องการปรับขนาดยาทาโครลิมุสในผู้ป่วย
 ปลูกถ่ายไต

ภาควิชา เกสัชกรรมปฏิบัติ ลายมือชื่อนิสิต สาวิตรี ไพรสุวรรณ
 สาขาวิชา เกสัชกรรมคลินิก ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
 ปีการศึกษา 2554 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

5276599833 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : CLEARANCE / KIDNEY / POPULATION PHARMACOKINETICS /
TACROLIMUS / TRANSPLANTATION

SAWITTREE PRAISUWAN : POPULATION PHARMACOKINETICS OF
TACROLIMUS IN THAI KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS. ADVISOR :
ASST. PROF. SOMRATAI VADCHARAVIVAD, Pharm. D., CO-ADVISOR :
ASSOC. PROF. YINGYOS AVIHINGSANON, M.D., 126 pp.

Objectives: The aim of this study was to develop a population pharmacokinetic model to estimate the value of tacrolimus apparent oral clearance (CL/F) in Thai kidney transplant patients.

Methods: Retrospective and prospective descriptive study was conducted in 77 kidney transplant patients who were receiving tacrolimus at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand. Drug concentration data and relevant patient informations were obtained from clinical patient medication profiles and routine therapeutic drug monitoring records. In addition, blood samples were collected (26 kidney transplant patients) at pre-dose, 1, 2, 4, 6, 8 and 12 hours after drug administration for pharmacokinetics analysis. A total of 959 whole blood concentrations were analyzed for population pharmacokinetic modeling by Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) computer program.

Results: Population pharmacokinetic modeling of tacrolimus was best described by a one compartment model with first order absorption. The population estimate of tacrolimus CL/F was found to be 21.3 L/h. The influence of significant covariates on CL/F were duration of tacrolimus therapy ($p < 0.05$), hemoglobin levels ($p < 0.05$) and albumin levels ($p < 0.05$). The population pharmacokinetic equation that predicted CL/F of tacrolimus, was $CL/F = 100 \times DOT^{-0.0698} \times HB^{-0.498}$. Additionally, the simple equation of CL/F that was analyzed by linear covariate model, was $CL/F = 39.4 - 0.955 HB - 0.00194 DOT - 1.59 ALB$, where CL/F was tacrolimus apparent oral clearance (L/h), DOT was duration of tacrolimus therapy (days), HB was hemoglobin levels (g/dL) and ALB was albumin levels (g/dL).

The duration of tacrolimus therapy, hemoglobin levels and albumin levels were significant covariates influencing tacrolimus CL/F. These factors should be considered whenever designing tacrolimus dosage in kidney transplant patients.

Department :	Pharmacy Practice	Student's Signature	<i>Sawittree Praisuwan</i>
Field of Study :	Clinical Pharmacy	Advisor's Signature	<i>Somratai</i>
Academic Year :	2011	Co-advisor's Signature	<i>Y. Avihingsanon</i>

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษา ความช่วยเหลือ และสนับสนุนการทำวิจัย และขอขอบพระคุณคณาจารย์แพทย์หน่วยโรคไต รวมทั้งแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคไต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความร่วมมือ และช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกศจักร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ, อาจารย์ เกศจักรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล, อาจารย์ เกศจักรหญิง ดร.บราลี ปัญญาวุธโร, รองศาสตราจารย์ เกศจักร ดร.กอบธัม สติรกุล และผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกศจักรหญิง นารัต เกษตรทัต ที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษา และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัย

ขอขอบพระคุณ คุณพงศ์ศักดิ์ พันธุ์สิน เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไต, คุณศุภกษร กุลจันทร์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการพิเศษรวม ตึกอนันตมหิดล ปรมราชธรรมา ชั้น 11, คุณนภาพร บุญนาถ เจ้าหน้าที่ฝ่ายสถิติประจำหน่วยไต, คุณสาธิต วัฒนกร พยาบาลหน่วยไตเทียม รวมทั้งพยาบาลตึกพร้อมพันธุ์ 3 และเจ้าหน้าที่ประจำหน่วยโรคไต ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ได้ให้ความร่วมมือ ช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกในการเก็บรวบรวมข้อมูลการวิจัย

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ในการนำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้ และขอบคุณเพื่อนนิสิตทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือสนับสนุนกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยตลอดมา

งานวิจัยนี้สำเร็จลงได้ ด้วยความกรุณาของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกศจักรหญิง ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษา ช่วยเหลือตรวจทาน และแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ตลอดจนเป็นกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว ที่ได้ให้กำลังใจ และให้การสนับสนุนแก่ผู้วิจัยมาตลอด จนทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และตัวย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
สมมติฐานของการวิจัย.....	4
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	7
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
การปลูกถ่ายไต.....	8
Tacrolimus.....	13
Nonlinear mixed effect model.....	24
ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus.....	30
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	47
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	58
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	58
ข้อมูลการใช้ยา และระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus.....	63
การวิเคราะห์หาค่า Base model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus.....	68

การวิเคราะห์หา Covariate model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus.....	72
การวิเคราะห์หา Covariate model จากแบบจำลองที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการ นำไปใช้ (simple model) ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus.....	82
บทที่ 5 อภิปรายผล.....	90
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	97
สรุปผลการวิจัย.....	97
ข้อเสนอแนะ.....	98
รายการอ้างอิง.....	99
ภาคผนวก.....	105
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลประวัติผู้ป่วย.....	106
ภาคผนวก ข รายชื่อยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus.....	111
ภาคผนวก ค แนวทางการเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย.....	113
ภาคผนวก ง เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย.....	114
ภาคผนวก จ เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย.....	119
ภาคผนวก ฉ ความเข้มข้นยา tacrolimus ของผู้ป่วย 26 คน ที่ได้รับการตรวจ ความเข้มข้นยาที่เวลาก่อน และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8, 12 ชั่วโมง.....	121
ภาคผนวก ช เอกสารรับรองโครงการวิจัย.....	124
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	126

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus.....	21
2.2	การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในกลุ่มประชากรผู้ป่วย ปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่.....	31
2.3	ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาของยา โดยผ่านทางกรกระตุ้น หรือยับยั้งการเมแทบอลิ ซึมของ cytochrome P450 3A.....	39
2.4	ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาของยา โดยผ่านทางกรกระตุ้น หรือยับยั้ง P- glycoprotein.....	40
4.1	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	59
4.2	ข้อมูลการปลูกถ่ายไต.....	61
4.3	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	62
4.4	ข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน.....	63
4.5	ความเข้มข้นยา tacrolimus ที่เวลาก่อนรับประทานยา.....	65
4.6	ความเข้มข้นยา tacrolimus ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจความเข้มข้นยา ที่เวลา ก่อนรับประทานยา และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง	67
4.7	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ที่ได้จาก base model.....	69
4.8	ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในแต่ละ model ของขั้นตอนที่ 1 ใน forward inclusion step.....	73
4.9	ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในแต่ละ model ของขั้นตอนที่ 2 ใน forward inclusion step.....	74
4.10	ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในแต่ละ model ของขั้นตอนที่ 3 ใน forward inclusion step.....	75
4.11	ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ของแต่ละ ปัจจัย ในขั้นตอน backward elimination step.....	76
4.12	ค่า objective function value ของ base model และ final model ของเภสัช จลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus.....	77

ตารางที่	หน้า
4.13	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ที่ได้จาก final model..... 79
4.14	ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในรูปแบบ linear model ของขั้นตอนที่ 1 ใน forward inclusion step..... 83
4.15	ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในรูปแบบ linear model ของขั้นตอนที่ 2 ใน forward inclusion step..... 83
4.16	ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในรูปแบบ linear model ของขั้นตอนที่ 3 ใน forward inclusion step..... 84
4.17	ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในรูปแบบ linear model ของขั้นตอนที่ 4 ใน forward inclusion step..... 84
4.18	ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ของแต่ละ ปัจจัยในรูปแบบ linear model ในขั้นตอน backward elimination step..... 85
4.19	ค่า objective function value ของ base model และ final model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus ที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการนำไปใช้..... 85
4.20	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ที่ได้จาก final model ที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการนำไปใช้..... 87

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
2.1	แสดงสูตรโครงสร้างของยา tacrolimus เป็นสาร macrolide lactone.....	13
3.1	ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย.....	57
4.1	ความสัมพันธ์ระหว่าง dose-normalized tacrolimus concentration กับเวลา ของผู้ป่วย 26 คน ที่ตรวจความเข้มข้นยา ที่เวลาก่อน และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8, 12 ชั่วโมง.....	66
4.2	ความสัมพันธ์ระหว่าง log-transformed dose-normalized tacrolimus concentration กับเวลา ของผู้ป่วย 26 คน ที่ตรวจความเข้มข้นยา ที่เวลาก่อนและ หลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8, 12 ชั่วโมง.....	67
4.3	ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration ที่ได้จาก base model และ observed concentration.....	70
4.4	ความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration ที่ได้จาก base model และ observed concentration.....	70
4.5	ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration ที่ได้จาก base model และ weighted residuals.....	71
4.6	ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่รับประทาน tacrolimus และ individual apparent oral clearance ของยา tacrolimus ที่ได้จาก final model.....	78
4.7	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ hemoglobin และ individual apparent oral clearance ของยา tacrolimus ที่ได้จาก final model.....	78
4.8	ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration ที่ได้จาก final model และ observed concentration.....	80
4.9	ความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration ที่ได้จาก final model และ observed concentration.....	81
4.10	ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration ที่ได้จาก final model และ weighted residuals.....	81
4.11	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ albumin และ individual apparent oral clearance ของยา tacrolimus ที่ได้จาก simple final model.....	86

ภาพที่	หน้า
4.12 ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration ที่ได้จาก simple final model และ observed concentration.....	88
4.13 ความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration ที่ได้จาก simple final model และ observed concentration.....	89
4.14 ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration ที่ได้จาก simple final model และ weighted residuals.....	89

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
ALB	Albumin
ALT	Alanine aminotransferase
ALP	Alkaline phosphatase
AUC	Area under the concentration curve
AST	Aspartate aminotransferase
AZA	Azathioprine
BUN	Blood urea nitrogen
BMI	Body mass index
BW	Body weight
CL	Drug clearance
CL/F	Apparent oral clearance
CMIA	Chemiluminescent microparticle immunoassay
CYP	Cytochrome P450
DB	Direct bilirubin
DOT	Duration of tacrolimus therapy
EDTA	Sodium ethylenediaminetetracetic acid
F	Absolute bioavailability
FKBP	FK506-binding protein
GFR	Glomerular filtration rate
HB	Hemoglobin
HCT	Hematocrit
HLA	Human leukocyte antigen
IIV	Interindividual variability
K_a	Absorption rate constant
K_{tr}	Transfer rate constant
KDIGO	Kidney disease improving global outcomes
LC-MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
MDR1	Multi-drug resistance 1
MEIA	Microparticle enzyme immunoassay
MMF	Mycophenolate mofetil
MPRD	Methylprednisolone
MPS	Mycophenolate sodium
NONMEM	Nonlinear mixed effect model
OFV	Objective function value
PRA	Panel reactive antibody
PRD	Prednisolone
PXR	Pregnane X receptor
Q/F	Apparent intercompartment clearance
RSE	Relative standard error
RUV	Residual unexplained variability
Scr	Serum creatinine
SE	Standard error
TAC	Tacrolimus
TB	Total bilirubin
V	Volume of distribution
V/F	Apparent volume of distribution
V _c /F	Apparent volume of the central compartment
V _p /F	Apparent volume of the peripheral compartment
กก.	กิโลกรัม
คต.	เดซิลิตร
ม.	เมตร
มก.	มิลลิกรัม
มล.	มิลลิลิตร

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การผ่าตัดปลูกถ่ายไต เป็นวิธีบำบัดทดแทนไตของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่สำคัญวิธีหนึ่ง ที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตใกล้เคียงคนปกติมากที่สุด⁽¹⁾ จากข้อมูลสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตสูงถึง 552.8 คนต่อประชากรล้านคน ซึ่งเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2551 ที่มีผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไต 496.93 คนต่อประชากรล้านคน โดยในปี พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการปลูกถ่ายไตสูงถึง 2,923 คน (คิดเป็น 46.0 คนต่อประชากรล้านคน) และมีอุบัติการณ์การปลูกถ่ายไตมากถึง 308 คน (คิดเป็น 4.84 คนต่อประชากรล้านคน)⁽²⁾ ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลังปลูกถ่ายไต เพื่อป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะ (allograft rejection) ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน 2-3 ชนิดร่วมกัน เช่น tacrolimus, cyclosporine, sirolimus, everolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine และ corticosteroids

Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้เพื่อป้องกันการปฏิเสธไตที่ปลูกถ่าย (primary therapy) และใช้รักษาการปฏิเสธไต (rescue therapy)⁽³⁻⁵⁾ ตามแนวทางของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552⁽⁵⁾ แนะนำยา tacrolimus เป็นยาอันดับแรกของกลุ่มยา calcineurin inhibitor ใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน antiproliferative agent (เช่น mycophenolate และ azathioprine) และ corticosteroids โดยเริ่มให้ยาก่อน หรือในเวลาผ่าตัดปลูกถ่ายไตทันที และในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไต ควรได้รับขนาดยา tacrolimus ที่สูงกว่าในระยะหลัง เนื่องจากมีอัตรา acute rejection สูงในระยะ 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต

Tacrolimus มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic window) มีเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงแตกต่างกันมากทั้งภายในบุคคลและระหว่างบุคคล (high intra and interindividual pharmacokinetic variability)⁽⁶⁻⁹⁾ การให้ยาในขนาดเดียวกันอาจให้ความเข้มข้นของยาในเลือดที่ต่างกัน ดังนั้นจึงควรติดตามความเข้มข้นของยาผู้ป่วยเฉพาะราย เพื่อปรับขนาดยาให้มีระดับยาในเลือดที่เหมาะสมตามเป้าหมายการรักษา

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ที่แตกต่างกันของผู้ป่วยอาจเนื่องมาจากปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา และภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

tacrolimus มี absolute bioavailability (F) ร้อยละ 25 และอยู่ในช่วงกว้างร้อยละ 4-93⁽¹⁰⁾ ยามีการจับกับโปรตีนในเลือดสูง ร้อยละ 99 เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ง่าย และยาถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นหลักด้วยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP3A5 และเป็น substrate ของ P-glycoprotein ที่บริเวณลำไส้เล็ก ซึ่งมีผลของ genetic polymorphisms เข้ามาเกี่ยวข้อง^(9, 11) และผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ เช่น ภาวะโลหิตจาง acute rejection การทำงานของไต หรือตับบกพร่อง และมักมีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน จึงอาจส่งผลต่อการกำจัดยาที่แตกต่างกันของผู้ป่วยแต่ละคน

Drug clearance (CL) มีความสำคัญในกระบวนการกำจัดยา เนื่องจากเป็นค่าบ่งบอกถึงความสามารถของอวัยวะในร่างกายในการกำจัดยาออกจากเลือด หรือพลาสมา โดยไม่ต้องคำนึงถึงกลไกการกำจัดยา มีหน่วยเป็นปริมาตรของเลือดที่ถูกทำให้ปราศจากยาต่อ 1 หน่วยเวลานอกจากนั้น drug clearance ยังใช้ในการคำนวณขนาดยา maintenance dose เพื่อให้มีความเข้มข้นของยาที่สภาวะ steady state ตามเป้าหมายได้เหมาะสมยิ่งขึ้น^(12, 13)

ปัจจุบันมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetic studies) ด้วยโปรแกรม nonlinear mixed effect model (NONMEM) เพื่อทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ซึ่งวิธีนี้มีข้อดี คือ สามารถใช้ข้อมูลระดับความเข้มข้นของยาที่ได้รับ การตรวจจำนวนแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายมาวิเคราะห์ และสามารถอธิบายปัจจัยที่มีผล ทั้งที่เป็นปัจจัยที่สามารถอธิบายได้ (fixed effects) และปัจจัยที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effects) ได้แก่ interindividual variability และ residual variability ทำให้ได้ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ และนำมาเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และปัจจัยที่อาจมีผลต่อ apparent oral clearance (CL/F) ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไต ซึ่งให้ผลการศึกษาที่แตกต่างกัน

การศึกษาของ Antignac,⁽¹⁷⁾ Staatz⁽¹⁸⁾ และ Zhang⁽¹⁹⁾ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ใหญ่ที่ปลูกถ่ายไต พบว่า แบบจำลองที่ใช้อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาเป็นแบบ one compartment model และมี CL/F ของยา tacrolimus ที่ใกล้เคียงกัน คือ 13.20-40.5, 33.5 (15.3-68.6) และ 21.7 ลิตร/ชั่วโมง ตามลำดับ Antignac และคณะ⁽¹⁷⁾ ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ในประเทศฝรั่งเศสจำนวน 83 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้ปลูกถ่ายไต 69 คน และจากผู้ปลูกถ่ายไตที่มีชีวิต 14 คน อายุ 45 ± 13 ปี น้ำหนัก 66 ± 13 กก. มีระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต 38 ± 27 (1-158) วัน ได้รับยา tacrolimus สำหรับ primary therapy วิเคราะห์ข้อมูลจาก whole blood trough concentration ของยา tacrolimus 1,589 ตัวอย่าง ซึ่งมีความเข้มข้น 6.3 ± 2.6 นาโนกรัม/มล. โดยใช้เครื่องวัดระดับยา microparticulate enzyme immunoassay (MEIA) และใช้ absorption rate constant (K_a) คงที่ที่ 4.5 (fixed) ต่อชั่วโมง พบว่า มี CL ของยา tacrolimus 1.81

ลิตร/ชั่วโมง (CL/F 13.2-40.5 ลิตร/ชั่วโมง) volume of distribution (V) 98.4 ลิตร และ F ร้อยละ 13.7 การศึกษาของ Staatz และคณะ⁽¹⁸⁾ ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศออสเตรเลียแบบย้อนหลัง จำนวน 70 คน อายุ 43.6 ± 14.0 ปี น้ำหนัก 73.5 ± 15.9 กก. มีระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus 128 (2-1,475) วัน วิเคราะห์จากข้อมูลระดับความเข้มข้นของยาที่วัดจาก whole blood 1,060 ตัวอย่าง ที่เวลาหลังรับประทานยา 12.3 ± 1.4 ชั่วโมง มีความเข้มข้น 9.4 ± 5.0 นาโนกรัม/มล. โดยใช้เครื่องวัดระดับยา liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS) และให้ K_a คงที่ที่ 4.48 ต่อชั่วโมง พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ CL/F ของยา tacrolimus 33.5 (15.3-68.6) ลิตร/ชั่วโมง apparent volume of distribution (V/F) 898 (217 – 33,298) ลิตร และค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) 18.6 (4.6 - 939) ชั่วโมง และการศึกษาของ Zhang และคณะ⁽¹⁹⁾ ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศจีน 41 คน มีระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus 802 ตัวอย่าง ได้ CL/F ของยา tacrolimus 21.7 ลิตร/ชั่วโมง และ V/F 241 ลิตร

ส่วนการศึกษาของ Benkali⁽²⁰⁾ และ Masuamba⁽²¹⁾ ได้ค่าพารามิเตอร์ CL/F ของยา tacrolimus คือ 28.0 และ 29.0 ลิตร/ชั่วโมง ซึ่งมีค่าใกล้เคียง 3 การศึกษาแรก (13.2-40.5 ลิตร/ชั่วโมง) หากแต่ใน 2 การศึกษานี้พบว่าแบบจำลองที่ใช้อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้อย่างเหมาะสม คือ แบบ two compartment model ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากรูปแบบการศึกษาที่ต่างกัน มีการตรวจวัดความเข้มข้นของยาหลายเวลามากกว่า ในระยะ absorption และ distribution การศึกษาของ Benkali และคณะ⁽²⁰⁾ ศึกษาในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตครั้งแรก ในประเทศฟินแลนด์ จำนวน 32 คน อายุ 54 (20-71) ปี น้ำหนัก 65 (49-97) กก. วิเคราะห์ระดับยา tacrolimus จาก whole blood หลังให้ยา 5 interval ที่เวลาก่อนให้ยา (trough blood concentration) และเวลาหลังให้ยา 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 และ 9 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 1, 2, เดือนที่ 1, 3 และ 6 และวัดระดับยาเพิ่มเติม ที่เวลาหลังให้ยา 12 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 หลังปลูกถ่ายไต โดยใช้เครื่องวัดระดับยา turbulent flow chromatography with tandem mass spectrometry และให้ apparent volume of the peripheral compartment (V_p/F) คงที่ที่ 500 ลิตร พบว่า มีค่า CL/F ของยา tacrolimus 28 ลิตร/ชั่วโมง apparent volume of the central compartment (V_c/F) 123 ลิตร และ apparent intercompartment clearance (Q/F) 51 ลิตร/ชั่วโมง และการศึกษาของ Masuamba และคณะ⁽²¹⁾ ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ในประเทศเบลเยียม จำนวน 19 คน อายุ 42 (23-78) ปี น้ำหนัก 67 (50-96) กก. วิเคราะห์ระดับยา tacrolimus จาก whole blood ที่เวลาก่อนให้ยา และหลังให้ยา 1, 2, 4, 8 และ 12 ชั่วโมง ของมือเข้า และมือเย็น มีระดับยาที่ใช้วิเคราะห์ทั้งหมด 266 ตัวอย่าง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา LC-MS/MS และ MEIA พบว่า มีค่า CL/F ของยา tacrolimus 29 ลิตร/ชั่วโมง K_a 0.7 ต่อชั่วโมง V_c/F 140 ลิตร V_p/F 202 ลิตร และ Q/F 29 ลิตร/ชั่วโมง

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบปัจจัยที่ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น น้ำหนัก⁽²²⁾ การได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus^(17, 19, 23, 24) การทำงานของตับที่ผิดปกติ⁽¹⁸⁾ และการเปลี่ยนแปลงของระดับ albumin และระดับ hematocrit^(23, 24)

ปัจจุบันการใช้ยา tacrolimus ยังคงมีปัญหาในทางคลินิก เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีระดับยา tacrolimus แตกต่างกันมาก แม้ว่าที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะมาแล้วจำนวนหนึ่ง แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยคนไทยมาก่อน ซึ่งการนำผลการศึกษาจากงานวิจัยที่ศึกษาในกลุ่มคนชาวต่างประเทศมาใช้กับประชากรไทยนั้น อาจได้ผลที่เหมือนหรือแตกต่างกันได้ และมีแนวโน้มว่าจะมีจำนวนของผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นตามลำดับ ตามนโยบายของหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2554⁽²⁵⁾ ดังนั้นการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยอาศัยข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ เพื่อทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา tacrolimus ให้มีความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยอาศัยข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ

สมมติฐานของการวิจัย

น้ำหนัก การทำงานของไต ระดับ hemoglobin ระดับ albumin และระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus เป็นปัจจัยที่มีผลต่อ apparent oral clearance ของยา tacrolimus ในประชากรผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้ ดำเนินการรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลังและไปข้างหน้า ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ที่มารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือน กันยายน พ.ศ. 2554 โดยเก็บข้อมูลประวัติของผู้ป่วยย้อนหลังนับตั้งแต่ เริ่มรับยา tacrolimus จนถึงเดือน กันยายน พ.ศ. 2554

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (living-related kidney transplantation)⁽²⁶⁾

หมายถึง การปลูกถ่ายไตที่นำไตมาจากญาติพี่น้องผู้ป่วย เช่น บิดา มารดา พี่น้อง หรือสามีภรรยา โดยพิจารณาคัดเลือกจากคณะกรรมการที่ประชุม MRB (medical review board) และเป็นไปตามแนวทางคัดเลือกผู้บริจาคไตตามมาตรฐานด้านจริยธรรมการบริจาค และการปลูกถ่ายอวัยวะของศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย

1.1 ผู้บริจาคที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด คือ

1.1.1 บิดา มารดา บุตร ธิดา ตามธรรมชาติ พี่น้องบิดามารดาเดียวกัน ที่สามารถพิสูจน์ได้ทางกฎหมาย หรือ ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ เช่น HLA และ/หรือ DNA จากบิดา มารดา

1.1.2 ลูก ป้า น้า อา หลาน (หมายถึง ลูกของพี่หรือน้องที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดเดียวกันหรือครึ่งหนึ่ง) ลูกพี่ลูกน้องในลำดับแรก หรือญาติที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดครึ่งหนึ่ง เช่น พี่น้องต่างบิดาหรือมารดา ในกรณีนี้จะต้องมีการพิสูจน์ว่า ผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะมี DNA และ/หรือ HLA ที่มีความสัมพันธ์กัน และในกรณีที่มีปัญหาคณะกรรมการวิชาการศูนย์รับบริจาคอวัยวะจะเป็นผู้พิจารณา

1.2 ผู้บริจาคที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด คือ คู่สมรสที่มีหลักฐานการจดทะเบียนสมรสจนถึงวันผ่าตัดปลูกถ่ายไตไม่ต่ำกว่า 3 ปี ยกเว้นกรณีที่มีบุตรธิดาร่วมกัน ซึ่งหากมีปัญหาในการพิสูจน์ บุตรธิดา ให้ใช้ DNA และ/หรือ HLA พิสูจน์

2. การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่สมองตาย (cadaveric kidney transplantation)⁽²⁶⁾

หมายถึง การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคไตที่มีภาวะสมองตายตามเกณฑ์วินิจฉัยของแพทยสภา

3. การทำงานของไต

หมายถึง ความสามารถในการกรองผ่านไต โดยประเมินจาก GFR ที่คำนวณจากสูตร Thai estimated glomerular filtration rate (Thai eGFR, มล./นาที/1.73 ม.²)⁽²⁷⁾

$$\text{Thai eGFR} = 375.5 \times \text{Scr}^{(-0.848)} \times \text{Age}^{(-0.364)} \times 0.712 \text{ (if female)}$$

4. Aspartate aminotransferase

หมายถึง ระดับ AST ที่บันทึกในเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

5. Alanine aminotransferase

หมายถึง ระดับ ALT ที่บันทึกในเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

6. Serum creatinine

หมายถึง ระดับ Scr ในวันที่ได้รับการตรวจระดับยา tacrolimus ที่บันทึกในเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

7. Albumin

หมายถึง ระดับ albumin ในวันที่ได้รับการตรวจระดับยา tacrolimus หรือระดับ albumin ภายใน 1 เดือนของวันที่ตรวจระดับยา ที่บันทึกในเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

8. Hematocrit

หมายถึง ระดับ hematocrit ในวันที่ได้รับการตรวจระดับยา tacrolimus หรือระดับ hematocrit ภายใน 7 วันของวันที่ตรวจระดับยา ที่บันทึกในเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

9. Hemoglobin

หมายถึง ระดับ hemoglobin ในวันที่ได้รับการตรวจระดับยา tacrolimus หรือระดับ hemoglobin ภายใน 7 วันของวันที่ตรวจระดับยา ที่บันทึกในเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

10. ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus

หมายถึง ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus โดยผ่านทางกรกระตุ้น หรือยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ cytochrome P450 (CYP) 3A4 และ P-glycoprotein ตามรายการยาในภาคผนวก ข

11. ความเข้มข้นของยาที่เวลาก่อนให้ยา

หมายถึง ระดับความเข้มข้นของยาในเลือด (whole blood) ที่เจาะวัดระดับยาที่เวลาก่อนผู้ป่วยรับประทานยาในมือถัดไป หลังจากรับประทานยามาแล้ว 12 ชั่วโมง

12. Primary therapy

หมายถึง การรักษาด้วยยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เริ่มใช้ยา tacrolimus หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตในทันที

13. Rescue therapy

หมายถึง การรักษาด้วยยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่แพทย์วินิจฉัย หรือสงสัยเกิดภาวะปฏิกิริยาปฏิเสธไต

14. Intolerance therapy

หมายถึง การรักษาด้วยยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยได้รับการวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์และมีการบันทึกไว้ในเวชระเบียนจากแพทย์ผู้รักษา

15. แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

หมายถึง สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ที่ใช้ในการอธิบายปัจจัยที่มีผลต่อ apparent oral clearance ของยา tacrolimus

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และสมการเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus โดยอาศัยข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ และนำมาใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)

การผ่าตัดปลูกถ่ายไต เป็นวิธีบำบัดทดแทนไตของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ดีที่สุด⁽¹⁾ เนื่องจากช่วยให้ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนของโรคลดลง คุณภาพชีวิตดีขึ้นใกล้เคียงกับคนปกติมากที่สุด และมีอายุที่ยืนยาวกว่าการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีอื่น การปลูกถ่ายไตเป็นการผ่าตัดนำไตจากผู้บริจาคที่ผ่านการตรวจแล้วว่าสามารถเข้ากันได้มาใส่ในร่างกายผู้ป่วย เพื่อมาทำหน้าที่ทดแทนไตเก่าที่สูญเสียหน้าที่ไป เมื่อไตใหม่ทำหน้าที่ได้ดี จะสามารถทำหน้าที่ทดแทนไตเดิมได้อย่างสมบูรณ์ แต่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตต้องได้รับยากกดภูมิคุ้มกันตลอดชีวิต เพื่อป้องกัน allograft rejection ที่อาจเกิดขึ้น

1. ลักษณะการปลูกถ่ายไต^(26, 28)

การปลูกถ่ายไตมี 2 ลักษณะ คือ การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (living-related kidney transplantation) และการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่สมองตาย (cadaveric kidney transplantation)

1.1 การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต

หมายถึง การปลูกถ่ายไตที่นำไตมาจากญาติพี่น้องผู้ป่วย เช่น บิดา มารดา พี่น้อง หรือสามีภรรยา โดยพิจารณาคัดเลือกจากคณะกรรมการที่ประชุม MRB (medical review board) และเป็นไปตามแนวทางคัดเลือกผู้บริจาคไตตามมาตรฐานด้านจริยธรรมการบริจาค และการปลูกถ่ายอวัยวะของศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย

1.1.1 ผู้บริจาคที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด คือ

1.1.1.1 บิดา มารดา บุตร ธิดา ตามธรรมชาติ พี่น้องบิดามารดาเดียวกัน ที่สามารถพิสูจน์ได้ทางกฎหมาย หรือ ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ เช่น HLA และ/หรือ DNA จากบิดามารดา

1.1.1.2 ลูก ป้า น้า อา หลาน (หมายถึง ลูกของพี่หรือน้องที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดเดียวกันหรือครึ่งหนึ่ง) ลูกพี่ลูกน้องในลำดับแรก หรือญาติที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดครึ่งหนึ่ง เช่น พี่น้องต่างบิดาหรือมารดา ในกรณีนี้จะต้องมีการพิสูจน์ว่าผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะมี DNA และ/หรือ HLA ที่มีความสัมพันธ์กัน และในกรณีที่มีปัญหา คณะอนุกรรมการวิชาการศูนย์รับบริจาคอวัยวะจะเป็นผู้พิจารณา

1.1.2 ผู้บริจาคที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด คือ คู่สมรสที่มีหลักฐานการจดทะเบียนสมรสจนถึงวันผ่าตัดปลูกถ่ายไตไม่ต่ำกว่า 3 ปี ยกเว้นกรณีที่มีบุตรธิดาร่วมกัน ซึ่งหากมีปัญหานในการพิสูจน์ บุตรธิดา ให้ใช้ DNA และ/หรือ HLA พิสูจน์

1.2 การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่สมองตาย

หมายถึง การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคไตที่มีภาวะสมองตายตามเกณฑ์วินิจฉัยของแพทยสภา

การพิจารณาผู้ที่เหมาะสมเป็น cadaveric donor⁽¹⁾ อาจพิจารณาตามวิจรรณญาณของคณะแพทย์ผู้ชำนาญของแต่ละสถาบัน ตามสภาพของผู้บริจาคแต่ละราย เช่น

- ได้รับการตรวจยืนยันว่าผู้ป่วยมี ภาวะสมองตาย
- อายุเหมาะสม โดยทั่วไปยอมรับให้รับอวัยวะจากผู้บริจาคที่มีอายุ 5-60 ปี
- หัวใจ และระบบไหลเวียนโลหิตยังทำงานได้ดี
- ปราศจากโรคติดเชื้อรุนแรงที่อาจติดต่อไปยังผู้รับอวัยวะ และก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้รับอวัยวะ เช่น ภาวะติดเชื้อเอชไอวี ภาวะติดเชื้อดื้อยาจากไวรัสตับอักเสบบี หรือภาวะติดเชื้อรุนแรงอื่นๆ เช่น ปอดอักเสบ
- ปราศจากโรคมะเร็งที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย อันอาจถ่ายทอดไปสู่ผู้รับอวัยวะ และทำให้เกิดโรคในผู้รับอวัยวะ
- ไม่ปรากฏรอยโรค หรือพยาธิสภาพในอวัยวะที่นำไปใช้ปลูกถ่าย

2 ปฏิกริยาปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่ายทางภูมิคุ้มกัน (immunological rejection)⁽²⁹⁾

สามารถแบ่งออกเป็น 3 ประเภท คือ

2.1 Hyper-acute rejection

เกิดจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมี antibody ต่อหมู่เลือด, HLA หรือ foreign antigen ที่แสดงอยู่บนอวัยวะปลูกถ่าย แล้วเกิดการกระตุ้น complement, granulocytes, monocytes, fibrine และ platelets ทำให้เกิด fibrinoid necrosis ของผนังหลอดเลือด ไตเกิดเป็นจุดดำดำ อ่อนตัว และเกิดการสูญเสียไตในเวลาอันรวดเร็ว ภายใน 1 ชั่วโมง หรือ 1-2 วัน ปัจจุบันขบวนการนี้เกิดขึ้นได้น้อย เนื่องจากการตรวจ screen antibody และทำ crossmatch ที่ดีก่อนการปลูกถ่ายไต

2.2 Acute allograft rejection

Acute allograft rejection เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด graft dysfunction ที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะในระยะ 6 เดือนแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ T-cell

mediated (หรือ acute cellular rejection) และ antibody mediated (หรือ acute humoral rejection) สาเหตุเกิดจากความแตกต่างของ HLA ระหว่างผู้ให้ไต และผู้รับไต ทำให้เกิดการกระตุ้น T lymphocytes และ monocytes ไปทำลายเนื้อไต มีพยาธิสภาพ tubulo-interstitial infiltrate และ vasculitis อาการแสดงอาจไม่เฉพาะเจาะจง เช่น ไข้ น้ำหนักตัวเพิ่ม ความดันโลหิตสูงขึ้น ไตบวม กดเจ็บ ปัสสาวะน้อยลง serum creatinine สูงขึ้น และจำแนกพยาธิสภาพของปฏิกิริยาปฏิเสธไตตาม Banff criteria

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ acute allograft rejection⁽⁵⁾ ได้แก่

- จำนวน HLA mismatches
- ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไต
- ไตที่ปลูกถ่ายได้จากผู้สูงอายุ
- ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตชาวแอฟริกัน-อเมริกัน
- ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต panel reactive antibody status (PRA) มากกว่าร้อยละ 0
- ความไม่เข้ากันของหมู่เลือด
- ไตที่ปลูกถ่ายไม่ทำงานทันทีหลังผ่าตัด (delayed onset of graft function)
- มี cold ischemia time มากกว่า 24 ชั่วโมง

2.3 Chronic allograft dysfunction/interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA)

IF/TA เป็นสาเหตุของการสูญเสียอวัยวะที่พบได้บ่อย เกิดจากไตที่ปลูกถ่ายมีการทำงานที่ผิดปกติเป็นระยะเวลานาน (เดือนถึงปี) มีกลไกการเกิดทั้งที่เกี่ยวข้อง และไม่เกี่ยวข้อง กับระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ประวัติการเกิด acute rejection ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง และการติดเชื้อ CMV⁽¹⁾ การทำงานของไตจะเสื่อมลงอย่างช้า ๆ และต่อเนื่อง มักมีอาการแสดง serum creatinine ค่อย ๆ เพิ่มขึ้นเป็นระยะเวลานานหลายเดือน มีโปรตีนในปัสสาวะ และความดันโลหิตสูง renal biopsy ตรวจพบ fibrosis, cortical atrophy, arteriolar hyalinosis และ basement membranes หนาตัวขึ้น

3 การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายไตสามารถแบ่งได้เป็น 3 ลักษณะ คือ

3.1 Induction therapy

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไต ควรได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ที่มีฤทธิ์แรง และใช้ขนาดยาที่สูง เพื่อกดภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ลดลงอย่างรวดเร็ว จนร่างกาย

สามารถยอมรับอวัยวะใหม่ และไม่เกิด acute allograft rejection เนื่องจากในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไตระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะถูกกระตุ้นอย่างมาก และก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่ตามมาอย่างรวดเร็ว และรุนแรง

ตามแนวทางของ KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552⁽⁵⁾ แนะนำผู้ป่วยควรได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดร่วมกัน และควรได้รับ induction therapy ที่ระยะเวลาก่อน หรือขณะผ่าตัดปลูกถ่ายไตในทันที การได้รับ induction therapy ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการกดภูมิคุ้มกัน ลดอัตรา acute rejection และช่วยลดขนาดยา calcineurin inhibitors และ corticosteroids ยาที่แนะนำเป็น first-line induction therapy คือ ยาในกลุ่ม interleukin 2 receptor antagonist (IL2-RA) ได้แก่ basiliximab และ daclizumab แต่สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม high immunologic risk แนะนำใช้ยากดภูมิคุ้มกัน lymphocyte-depleting antibody มากกว่า IL2-RA ได้แก่ antithymocyte globulin (ATG), antilymphocyte globulin (ALG) และ monoclonal anti-CD3 globulin (OKT3)

3.2 Maintenance immunosuppressive medication

เป็นการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว เพื่อป้องกัน acute allograft rejection และการเสื่อมลงของการทำงานของไต

KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552⁽⁵⁾ แนะนำควรเริ่มรับยากดภูมิคุ้มกัน maintenance therapy ที่เวลาก่อน หรือขณะผ่าตัดปลูกถ่ายไตในทันที โดยอาจใช้ร่วม หรือไม่ใช้ร่วมกับ induction therapy ผู้ป่วยควรได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดร่วมกัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกดภูมิคุ้มกัน และลดอาการข้างเคียงของยา สูตรยากดภูมิคุ้มกันควรประกอบด้วย calcineurin inhibitor ร่วมกับ antiproliferative agent และอาจใช้หรือไม่ใช้ร่วมกับ corticosteroids โดยยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor ที่แนะนำตัวแรกคือ tacrolimus ซึ่งควรเริ่มยา tacrolimus หรือ cyclosporine ที่เวลาก่อน หรือขณะผ่าตัดปลูกถ่ายไตทันที และยาในกลุ่ม antiproliferative agent ที่แนะนำตัวแรกคือ mycophenolate

ผู้ป่วยกลุ่ม low immunologic risk และได้รับ induction therapy อาจสามารถหยุดใช้ยา corticosteroids ในระยะ 1 สัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต แต่ควรระมัดระวังการเกิด acute allograft rejection นอกจากนี้การพิจารณาใช้ยากดภูมิคุ้มกัน mammalian target of rapamycin inhibitor ใน maintenance therapy ได้แก่ sirolimus และ everolimus แนะนำควรเริ่มใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตคงที่ และมีแผลผ่าตัดที่ดีขึ้น

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไต อาจใช้ขนาดยาที่สูงกว่าในระยะหลัง เนื่องจากในระยะ 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต มีอัตรา acute rejection สูง เมื่อผู้ป่วยมี

การทำงานของไตคงที่ และไม่มีภาวะ acute allograft rejection เกิดขึ้น อาจพิจารณาลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลงหลังปลูกถ่ายไต 2 – 4 เดือน เพื่อลดพิษของยา

สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่มีอุบัติการณ์ graft survival ร้อยละ 90-95 และ acute rejection ร้อยละ 10-20 ในระยะ 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต⁽³⁰⁾ ได้แก่

Cyclosporine / mycophenolate mofetil / steroids

Tacrolimus / mycophenolate mofetil / steroids

Cyclosporine / sirolimus / steroids

Tacrolimus / sirolimus / steroids

3.3 Treatment of acute rejection

ก่อนเริ่มการรักษาภาวะ acute allograft rejection ผู้ป่วยควรได้รับการวินิจฉัย โดยการตรวจ renal biopsy ตามแนวทางการรักษาของ KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552⁽⁵⁾ แบ่งการรักษาภาวะ acute rejection ออกเป็น 2 แนวทาง ดังนี้

3.3.1 Acute cellular rejection (T-cell-mediated rejection)

แนะนำ corticosteroids เป็นยาทางเลือกแรกในการเริ่มรักษา acute cellular rejection และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา steroids ควรได้รับยา prednisolone เพิ่มเติมในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน maintenance therapy สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids หรือเกิด acute cellular rejection ซ้ำ แนะนำควรรักษาด้วยยา lymphocyte-depleting antibody หรือ monoclonal anti-CD3 globulin

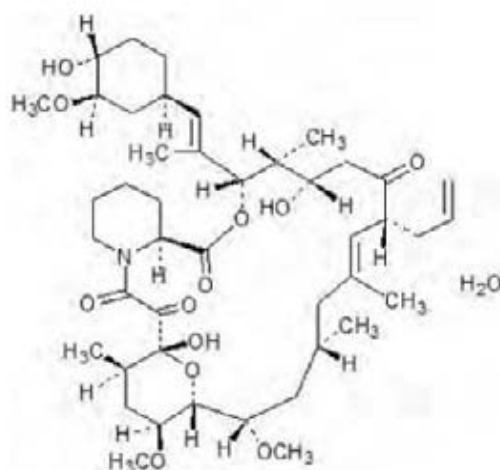
3.3.2 Antibody- mediated acute rejection

อาจใช้วิธีการรักษา antibody - mediated acute rejection ได้มากกว่า 1 วิธีร่วมกัน โดยอาจได้รับ หรือไม่ได้รับร่วมกับการรักษาด้วยยา corticosteroids การรักษา antibody - mediated acute rejection มีหลายวิธี เช่น การทำ plasma exchange, การใช้ยา intravenous immunoglobulin, anti-CD 20 monoclonal antibody เช่น rituximab และ lymphocyte-depleting antibody

นอกจากนั้นผู้ป่วยที่เกิดภาวะ acute rejection แนะนำควรได้รับการรักษาด้วยยา mycophenolate หรือใช้ mycophenolate แทนการใช้ azathioprine ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน maintenance therapy และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย lymphocyte-depleting antibody หรือ monoclonal anti-CD3 globulin ควรได้รับการตรวจ renal biopsy ซ้ำ เพื่อหาสาเหตุอื่นที่อาจมีผลให้การทำงานของไตผิดปกติ

Tacrolimus

Tacrolimus เป็นยาควบคุมภูมิคุ้มกัน สำหรับป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย (solid organ) เช่น ไต หัวใจ และตับ ยาถูกสกัดได้ครั้งแรกจากเชื้อจุลินทรีย์ในดินที่พบในเมืองทซูกุบะ (Tsukuba) ประเทศญี่ปุ่น เชื้อจุลินทรีย์มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Streptomyces tsukubaensis*⁽³¹⁾



รูปที่ 2.1 แสดงสูตรโครงสร้างของยา tacrolimus เป็นสาร macrolide lactone⁽³²⁾

1. คุณสมบัติทางกายภาพ และทางเคมี^(31, 33)

ชื่อสามัญ: Tacrolimus (FK506)

ชื่อทางการค้า: Prograf (ยารับประทาน และยาฉีด) และ Protopic (ยาทาภายนอก)

ชื่อทางเคมี: [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)], 4S*, 5R*, 8S*, 9E, 12R*, 14R*, 15S*, 16R*, 18S*, 19S*,26aR*]]-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-5, 19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15, 19-epoxy-3H-pyrido[2, 1-c] [1,4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21 (4H,23H) - tetrone, monohydrate⁽³²⁾

สูตรโมเลกุล: $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ มีน้ำหนักโมเลกุล 822.05

คุณสมบัติของยา: เป็น lipophilic compound ละลายได้ดีมากใน methanol, chloroform, acetone และ ethyl acetate ละลายได้ดีปานกลางใน ethanol, ethyl ether, propylene glycol และ polyethylene glycol แต่ไม่สามารถละลายได้ในน้ำ⁽⁶⁾

การเก็บรักษา: - ยาแคปซูล และยาทาภายนอก เก็บที่อุณหภูมิ 25 หรือ 15-30 องศาเซลเซียส

- ยาฉีดที่ยังไม่ผสม เก็บที่อุณหภูมิ 5-25 องศาเซลเซียส
 - สารละลายยาฉีด เมื่อผสมใน 0.9% sodium chloride หรือ 5% dextrose ควรใช้ภายใน 24 ชั่วโมง และเก็บในภาชนะที่ทำจากแก้ว หรือ polyethylene หรือ หลอดฉีดพลาสติก แต่หลีกเลี่ยงการเก็บในภาชนะที่ทำจาก plasticized polyvinyl chloride (PVC) เนื่องจากลดความคงตัวของยา และ polyoxyl 60 hydrogenated castor oil ในสารละลายยาฉีดจะสกัดสาร bis (2-ethylhexyl) phthalate (BEHP, DEHP) ออกมาจาก PVC

รูปแบบยา: - ยาแคปซูล ประกอบด้วย anhydrous tacrolimus ขนาด 0.5, 1 และ 5 มก.

- ยาฉีด ประกอบด้วย anhydrous tacrolimus ขนาด 5 มก./มล. alcohol dehydrate 80%V/V และ polyoxyl 60 hydrogenated castor oil (HCO-60) 200 มก./มล.

- ยาทาภายนอกชนิดขี้ผึ้งขนาดความแรงร้อยละ 0.03 และ 0.1

2. กลไกการออกฤทธิ์ของยา^(1, 31)

Tacrolimus มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ (cell-mediated immune responses) ยาออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันผ่านทางการยับยั้ง calcineurin เช่นเดียวกับยา cyclosporine แต่มีความแรงมากกว่า 10-100 เท่า โดยยาจะผ่านเข้าไปใน T cell และจับกับ immunophilin หรือ FK506-binding protein (FKBP) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน จากนั้นสารประกอบเชิงซ้อนนี้จะไปจับกับ calcineurin และยับยั้งการทำงานของ calcineurin

Calcineurin เป็น calcium-calmodulin dependent serine-threonine protein phosphatase ทำหน้าที่นำ phosphate ออกจาก nuclear factor of activated T cell ที่มีอยู่ใน cytoplasm (NF-ATc) ทำให้ NF-ATc สามารถเคลื่อนที่จาก cytoplasm ผ่านนิวเคลียสเมมเบรนเข้าไปในนิวเคลียสได้ จากนั้น NF-ATc จะจับกับ nuclear factor of activated T cell ที่อยู่ในนิวเคลียส (NF-ATn) เกิดเป็น NF-ATc - NF-ATn complex ซึ่งทำหน้าที่เป็น transcription factor สำหรับ cytokine genes ดังนั้นยา tacrolimus จึงยับยั้งการแสดงออกของ cytokine genes ทำให้ไม่สามารถสร้างสารที่ไปกระตุ้น T cell ได้ เช่น interleukin-2 (IL-2), IL-3, IL-4, interferon-gamma, granulocyte macrophage colony-stimulatory factor (GM-CSF) และ tumor necrotic factor- α (TNF- α)

3. ข้อบ่งใช้ของยา ⁽³¹⁾

Tacrolimus มีข้อบ่งใช้ของยา ดังนี้

3.1 ป้องกันปฏิกิริยาปฏีเสธไต (prophylaxis renal transplant rejection)

Tacrolimus มีประสิทธิภาพในการป้องกันปฏิกิริยาปฏีเสธไต แนะนำควรใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน โดยใช้ยา tacrolimus (ยากลุ่ม calcineurin inhibitor) ร่วมกับยากลุ่ม antiproliferative agent เช่น mycophenolate หรือ azathioprine และ corticosteroids โดยให้ยาก่อนหรือในเวลาผ่าตัดปลูกถ่ายไตทันที⁽⁵⁾

การศึกษาประสิทธิผลของยา tacrolimus และ cyclosporin A microemulsion (CsA-ME) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่า กลุ่มที่ได้รับ tacrolimus มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่า, biopsy-proven acute rejection น้อยกว่า และมีการทำงานของไตที่ดีกว่า กลุ่มที่ได้รับ cyclosporine การศึกษาประสิทธิผลของยา tacrolimus และ CsA-ME แบบ randomized controlled trials (intention to treat) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 459 คน อายุ 43 ปี ผู้ป่วยทุกคนได้รับยา tacrolimus หรือ CsA-ME ร่วมกับยา azathioprine และ prednisolone พบว่า ในระยะ 24 เดือนหลังปลูกถ่ายไต กลุ่ม tacrolimus มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 2 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่ม CsA-ME ที่มีร้อยละ 3.3 ($p < 0.05$) แต่มี graft loss rate ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 9.3 และ 11.2 ตามลำดับ, $p = 0.12$) และกลุ่ม tacrolimus มีการทำงานของไตดีกว่ากลุ่ม CsA-ME (จากระดับ serum creatinine ที่น้อยกว่า คือ 136.9 ± 74.4 และ 161.6 ± 129.1 ไมโครโมล/ลิตร ตามลำดับ, $p < 0.01$) นอกจากนี้ในระยะเวลา 0-6 เดือนหลังปลูกถ่ายไต มีการเกิด biopsy-proven acute rejection ร้อยละ 19.6 น้อยกว่ากลุ่ม CsA-ME ที่มีร้อยละ 37.6 ($p < 0.0001$) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในระยะ 7-12 และ 13-24 เดือนหลังปลูกถ่ายไต (กลุ่ม tacrolimus ร้อยละ 1.7 และ 1.8 และกลุ่ม CsA-ME ร้อยละ 4.7 และ 0.9 ตามลำดับ) เมื่อจบการศึกษาในระยะ 24 เดือนหลังปลูกถ่ายไต กลุ่ม tacrolimus มีอัตราการเสียชีวิต, graft loss rate และ biopsy-proven acute rejection น้อยกว่ากลุ่ม CsA-ME อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 25.9 และ 42.8 ตามลำดับ, $p < 0.001$) และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยา พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีระดับความดันโลหิต และภาวะเบาหวานหลังปลูกถ่ายไตไม่แตกต่างกัน⁽³⁴⁾

การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยา calcineurin inhibitor ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่า กลุ่มที่ได้รับ low-dose tacrolimus มีการทำงานของไตที่ดีกว่า, biopsy-proven acute rejection น้อยกว่า และ allograft survival มากกว่า กลุ่มที่ได้รับ cyclosporine และ sirolimus การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการใช้ยา calcineurin inhibitor ระหว่าง low-dose tacrolimus (target tacrolimus trough level 3-7 นาโนกรัม/มล.), standard-dose cyclosporine (target cyclosporine trough level ในระยะ 3 เดือนแรก เท่ากับ 150-300 นาโนกรัม/มล. และในระยะหลัง

เท่ากับ 100-200 นาโนกรัม/มล.), low-dose cyclosporine (target cyclosporine trough level 50-100 นาโนกรัม/มล.) และ low-dose sirolimus (target sirolimus trough level 4-8 นาโนกรัม/มล.) ศึกษาแบบ randomized controlled trials ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 1,645 คน อายุ 18-75 ปี ผู้ป่วยทุกคนได้รับร่วมกับยา mycophenolate mofetil, corticosteroids และ daclizumab induction (ยกเว้นกลุ่ม standard-dose cyclosporine จะไม่ได้รับ daclizumab induction) พบว่า ในระยะเวลา 1 ปีแรกหลังปลูกถ่ายไต กลุ่ม low-dose tacrolimus มี glomerular filtration rate (GFR) ดีที่สุด (65.4±27.0, 57.1±25.1, 59.4±25.1 และ 56.7±26.9 มล./นาที ตามลำดับ, $p<0.001$) biopsy-proven acute rejection น้อยที่สุด (ร้อยละ 12.3, 25.8, 24.0 และ 37.2 ตามลำดับ, $p<0.001$) และ allograft survival มากที่สุด (ร้อยละ 94.2, 89.3, 93.1 และ 89.3 ตามลำดับ, $p<0.02$)⁽⁴⁾

นอกจากนั้น tacrolimus ยังใช้สำหรับ secondary prevention หรือ rescue therapy ในผู้ป่วยที่เกิด acute หรือ chronic allograft rejection (non-FDA labeled indications) หรือใช้ในผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยา cyclosporine มีรายงานพบว่า ผู้ป่วยที่เปลี่ยนมาได้รับยา tacrolimus หลังเกิด acute allograft rejection มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าร้อยละ 90 และ allograft survival มากกว่าร้อยละ 70 ในระยะ 3 ปีแรกหลังเริ่มรับยา tacrolimus⁽¹⁾

3.2 ป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธตับ (prophylaxis liver transplant rejection)

แนะนำให้ใช้ยา tacrolimus สำหรับป้องกันการปฏิเสธตับที่ปลูกถ่าย โดยควรใช้ร่วมกับยา corticosteroids

3.3 ป้องกันการปฏิเสธหัวใจ (prophylaxis heart transplant rejection)

แนะนำให้ใช้ยา tacrolimus สำหรับป้องกันการปฏิเสธหัวใจที่ปลูกถ่าย โดยควรใช้ร่วมกับยา corticosteroids และ azathioprine หรือ mycophenolate mofetil

3.4 Moderate to severe atopic dermatitis

เฉพาะยา tacrolimus ชนิดขี้ผึ้งทาภายนอกขนาดความแรง ร้อยละ 0.03

3.5 ข้อบ่งใช้ที่ไม่ปรากฏในฉลากกำกับยา (non-FDA labeled indications)

ได้แก่ สำหรับป้องกันและรักษา graft versus-host disease (GVHD) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก (hematopoietic stem cell transplantation), rescue liver transplant rejection, prophylaxis corneal graft rejection, prophylaxis pancreas transplant rejection, prophylaxis small intestine rejection, Crohn's disease และ rheumatoid arthritis นอกจากนี้ tacrolimus ชนิดยาทาภายนอกมีข้อบ่งใช้ที่ไม่ปรากฏในฉลากกำกับยา เช่น mild to moderate atopic dermatitis, dermatitis, lichen planus และ psoriasis

4. ขนาดยา และการบริหารยา

4.1 การบริหารยา⁽³¹⁾

สามารถให้ยา tacrolimus รูปแบบรับประทาน หรือยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามแนะนำให้ยาในรูปแบบรับประทานเป็นอันดับแรก เนื่องจาก polyoxyl 60 hydrogenated castor oil ที่ผสมในยาฉีด อาจเพิ่มความเสี่ยงของ anaphylaxis เมื่อผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้ ควรเปลี่ยนมาใช้ชนิดรับประทานในทันที เฉลี่ยภายใน 2-3 วัน โดยควรเริ่มรับประทานยาหลังหยุดให้ยาฉีดอย่างน้อย 8-12 ชั่วโมง และการรับประทานยา tacrolimus ไม่ควรใช้ร่วมกับยา cyclosporine เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดพิษต่อไต ผู้ป่วยที่เปลี่ยนมาใช้ยา tacrolimus หรือ cyclosporine ควรหยุด cyclosporine หรือ tacrolimus อย่างน้อย 24 ชั่วโมง

การเตรียมยาฉีด ควรผสมยาใน 0.9% sodium chloride หรือ 5% dextrose มีความเข้มข้น 0.004-0.02 มก./มล. (หรือ 4-20 ไมโครกรัม/มล.) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องนาน 24 ชั่วโมง และเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะ 30 นาทีแรกหลังเริ่มรับยา สารละลายยาฉีดควรใช้ภายใน 24 ชั่วโมง และหลีกเลี่ยงการผสมยา หรือให้ร่วมกับสารละลายที่มี pH มากกว่า 9 เช่น การให้ร่วมกับ acyclovir หรือ ganciclovir

4.2 ขนาดการให้ยา⁽³¹⁾

ควรปรับขนาดยา tacrolimus เฉพาะรายตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย และ whole blood trough concentration หลังได้รับยา 12 ชั่วโมง ทั้งในด้านประสิทธิผล และการเกิดพิษของยา โดยมีเป้าหมายระดับยาในระยะแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตสูงกว่าในระยะหลัง⁽⁵⁾

4.2.1 ป้องกันปฏิกิริยาปฏิกิริยาที่ปลูกถ่าย

สำหรับยา tacrolimus ชนิดรับประทาน ขนาดยารับประทานเริ่มต้นที่แนะนำ ในผู้ป่วยที่ได้รับร่วมกับ azathioprine คือ 0.2 มก./กก./วัน และในผู้ป่วยที่ได้รับร่วมกับ mycophenolate mofetil หรือ IL2-RA คือ 0.1 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง และควรเริ่มรับประทานยา tacrolimus ภายใน 24 ชั่วโมงหลังปลูกถ่ายไต

สำหรับยา tacrolimus ชนิดฉีด ขนาดยาฉีดเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 0.03-0.05 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ หลังปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 6 ชั่วโมง และเมื่อสามารถให้ยาชนิดรับประทาน ควรเปลี่ยนมาใช้รับประทานในทันที โดยควรเริ่มรับประทานยาหลังหยุดให้ยาฉีดอย่างน้อย 8-12 ชั่วโมง

ตามแนวทาง KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552⁽⁵⁾ แนะนำเป้าหมายของ whole blood trough concentration ของยา tacrolimus คือ 5-15 นาโนกรัม/มล.

4.2.2 ป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธระดับที่ปลูกถ่าย

สำหรับยา tacrolimus ชนิดรับประทาน ขนาดยารับประทานเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 0.1-0.15 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง และควรเริ่มรับประทานยา tacrolimus หลังปลูกถ่ายตับอย่างน้อย 6 ชั่วโมง

สำหรับยา tacrolimus ชนิดฉีด ขนาดยาฉีดเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 0.03-0.05 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ และควรเริ่มยาฉีด tacrolimus หลังปลูกถ่ายตับอย่างน้อย 6 ชั่วโมง และเมื่อสามารถให้ยาชนิดรับประทาน ควรเปลี่ยนมาใช้ยารับประทานในทันที โดยควรเริ่มรับประทานยาหลังหยุดให้ยาฉีดอย่างน้อย 8-12 ชั่วโมง

เป้าหมายของ whole blood trough concentration ของยา tacrolimus คือ 5–20 นาโนกรัม/มล. ในระยะ 12 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายตับ และอาจปรับลดขนาดยาหลังปลูกถ่ายเป็นเวลานาน

4.2.3 ป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธหัวใจที่ปลูกถ่าย

สำหรับยา tacrolimus ชนิดรับประทาน ขนาดยารับประทานเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 0.075 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้งทุก 12 ชั่วโมง และควรเริ่มรับประทานยา tacrolimus หลังปลูกถ่ายหัวใจอย่างน้อย 6 ชั่วโมง

สำหรับยา tacrolimus ชนิดฉีด ขนาดยาฉีดเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 0.01 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ และควรเริ่มยาฉีด tacrolimus หลังปลูกถ่ายหัวใจอย่างน้อย 6 ชั่วโมง และเมื่อสามารถให้ยาชนิดรับประทาน ควรเปลี่ยนมาใช้ยารับประทานในทันที โดยควรเริ่มรับประทานยาหลังหยุดให้ยาฉีดอย่างน้อย 8-12 ชั่วโมง

เป้าหมายของ whole blood trough concentration ของยา tacrolimus คือ ระยะ 1-3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายหัวใจ เท่ากับ 10–20 นาโนกรัม/มล. และระยะหลังปลูกถ่ายหัวใจ 4 เดือน เท่ากับ 5–15 นาโนกรัม/มล. และอาจปรับลดขนาดยาลงหลังปลูกถ่ายเป็นเวลานาน⁽³⁵⁾

4.2.4 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ

ผู้ป่วยตับบกพร่องร้ายแรง (child-pugh score มากกว่าหรือเท่ากับ 10 คะแนน) ควรปรับลดขนาดยา ร้อยละ 25-50 เนื่องจากการกำจัดยา tacrolimus ลดลง มียาอยู่ในร่างกายยาวนานขึ้น⁽⁹⁾

4.2.5 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ

ผู้ป่วยควรได้รับขนาดยาต่ำสุดที่แนะนำ และติดตามระดับยาอย่างใกล้ชิด สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะ oliguria อาจเริ่มรับยา tacrolimus หลังจากมีการทำงานของไตดีขึ้น และไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับ hemodialysis และ plasmapheresis

5. เกณฑ์จลนศาสตร์ของยา tacrolimus

Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic window) และมีเกณฑ์จลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงแตกต่างกันมากทั้งภายในบุคคล และระหว่างบุคคล (high intra and interindividual pharmacokinetic variability) ซึ่งภาวะร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปอาจมีผลกระทบต่อกระบวนการดูดซึม การกระจาย การเมแทบอลิซึม และการกำจัดยา Venkataramanan และคณะ⁽⁶⁾ ได้รวบรวมค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus จากการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะต่าง ๆ ไว้ดังแสดงในตารางที่ 2.1

5.1 การดูดซึมของยา

Tacrolimus มี absolute bioavailability (F) ร้อยละ 25 และอยู่ในช่วงกว้าง ร้อยละ 4-93 อาจเนื่องมาจากก่อนดูดซึม ยาถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP3A4 และเกิด drug efflux pump ของ p-glycoprotein บริเวณลำไส้เล็ก เมื่อรับประทานยา tacrolimus ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว มีเวลาที่มีระดับยาสูงสุด (time to peak concentration) 0.5-2.0 ชั่วโมง^(10, 11)

อาหารมีผลลดอัตราและปริมาณการดูดซึมยา เมื่อรับประทานยา tacrolimus พร้อมอาหาร หรือหลังอาหารทันที เวลาที่มีระดับยาสูงสุดจะยาวนานขึ้น 5-7 เท่า ความเข้มข้นสูงสุด (peak concentration) ลดลง ร้อยละ 39-77 และ area under the concentration curve (AUC) ลดลง ร้อยละ 27-37⁽¹⁰⁾ อาหารที่มีไขมันสูง ร้อยละ 48 (848 กิโลแคลอรี) ทำให้ AUC ลดลง ร้อยละ 37 และอาหารคาร์โบไฮเดรตสูง ร้อยละ 85 (668 กิโลแคลอรี) ทำให้ AUC ลดลง ร้อยละ 28⁽³²⁾

5.2 การกระจายของยา

ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, V) ของยา tacrolimus ใน whole blood เท่ากับ 1 (0.85-1.94) ลิตร/กก. ความเข้มข้นของยา tacrolimus ใน whole blood มีระดับยาที่สูงกว่าในพลาสมา 35 เท่า (ระหว่าง 12-67 เท่า)⁽¹⁰⁾ เนื่องจากยามีความสามารถในการจับกับเม็ดเลือดแดงสูง โดยยาจะจับกับโปรตีนใน erythrocyte ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกับ FKBP ค่าสัดส่วนความเข้มข้นยา tacrolimus ระหว่าง whole blood และพลาสมาขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ระดับ hematocrit อุณหภูมิตัวอย่างเลือด ความเข้มข้นของยา และความเข้มข้นของโปรตีนในพลาสมา⁽⁶⁾

Tacrolimus จับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง ร้อยละ 99 ซึ่งมักจับกับโปรตีน เช่น alpha1 acid glycoprotein, albumin, globulin และ lipoprotein⁽¹¹⁾ ยามีการกระจายไปสู่เนื้อเยื่อได้มาก ได้แก่ ปอด ม้าม ไต หัวใจ ตับอ่อน สมอง กล้ามเนื้อ และตับ และสามารถผ่านรก และน้ำนมแม่ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะผู้ป่วยปลูกถ่ายไตกระดูก และปลูกถ่ายไต อาจมีระดับ erythrocyte และโปรตีนในพลาสมาเปลี่ยนแปลงสูง ซึ่งส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus⁽⁸⁾

5.3 การเมแทบอลิซึม และการกำจัดยา

Tacrolimus ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับมากกว่า ร้อยละ 99 โดยอาศัย cytochrome P450 system 3A (CYP3A) เช่น CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 และ CYP3A43 เอนไซม์หลักในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา tacrolimus คือ CYP3A4^(6, 11)

ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา tacrolimus ยาถูกเมแทบอลิซึมผ่านปฏิกิริยา oxidation โดยอาศัยเอนไซม์ CYP เป็นหลัก ยาส่วนใหญ่ถูกเมแทบอลิซึมด้วยปฏิกิริยา O-demethylation และ hydroxylation และมีเมแทบอลิต์หลักของยา คือ 13-O-demethyl tacrolimus เมแทบอลิต์ของยา tacrolimus อาจมีมากกว่า 15 ชนิด แต่มีเพียง 5 ชนิด (demethyl-, demethylhydroxy-, didemethyl-, di demethylhydroxy- และ hydroxyl-tacrolimus) ที่ตรวจพบในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต และปลูกถ่ายตับ เมแทบอลิต์ที่สามารถตรวจพบได้บ่อยที่สุด คือ เมแทบอลิต์ชนิด demethyl และ demethylhydroxy compounds (พบประมาณร้อยละ 3 และร้อยละ 10 ของ AUC ของยา tacrolimus ตามลำดับ) ส่วนกระบวนการเมแทบอลิซึม phase II ของยา tacrolimus ยังมีผลการศึกษาไม่ชัดเจน^(11, 36)

Tacrolimus เป็นยาที่มีคุณสมบัติ low hepatic extraction ratio drug (ร้อยละ 3 ของ liver blood flow)⁽¹¹⁾ การเปลี่ยนแปลงของ unbound fraction ของยา และ intrinsic clearance อาจส่งผลกระทบต่อ hepatic clearance ของยา tacrolimus ให้เปลี่ยนแปลงได้⁽⁹⁾

Systemic clearance ของยา tacrolimus ใน whole blood เท่ากับ 0.04-0.083 ลิตร/กก./ชั่วโมง⁽¹⁰⁾ และยา tacrolimus มีครึ่งชีวิตของยาใน whole blood (elimination half life) เท่ากับ 12 (4-41) ชั่วโมง⁽⁶⁾ ค่าครึ่งชีวิตของยาจะยาวนานขึ้น เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของตับผิดปกติ

เมแทบอลิต์ของยา tacrolimus มากกว่าร้อยละ 95 ถูกขับออกทางน้ำดี ยาถูกขับออกทางปัสสาวะเฉลี่ยร้อยละ 2.4⁽¹¹⁾ จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีหลังได้รับยา tacrolimus ชนิดติดสารรังสี (14C-labeled tacrolimus) ทางหลอดเลือดดำ พบว่า ยาถูกขับออกทางอุจจาระร้อยละ 77 และเมื่อให้ยาแบบรับประทาน พบว่ายาถูกขับออกทางอุจจาระร้อยละ 94.9 และทางปัสสาวะร้อยละ 2.4⁽⁸⁾

ตารางที่ 2.1 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus⁽⁶⁾

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย	ชีวสาร	ขนาดยา (มก./กก.) [บริหารยา]	T _{1/2} (h)	V _{ss} (L/kg)	CL (L/h)	F (%)	T _{max} (h)
Liver transplant	9	Plasma	0.15 [IV]	15.5±11.2	17.9±9.8	105.6±105.0	-	-
Liver transplant	3	Plasma	0.15 [IV]	3.5-40.5	5-56	25.2-366	27	1-4
Liver transplant	5	Plasma	0.15 [IV]	6.9-11.5	-	53.3-243.6	-	-
Liver transplant	9	Plasma	0.15 [IV]	4.5-33.1	5.8±34.9	21.6-345	-	-
Liver transplant	16	Plasma	2.7-21.6 mg [IV]	12.1±4.7	30.1±14.7	118.3±39.9	25±10	-
	16	Blood	4-12 mg [PO]	12.1±4.7	0.906±0.29	3.8±1.2	25±10	-
Hepatic dysfunction	5	Plasma	0.15 [IV/PO]	38.5	-	195	36	0.5-2
Kidney transplant	12	Blood	0.02 [IV] / 0.08 [PO]	22±6.7	0.9±0.21	2.8±0.9	12.1±4.2	-
Kidney transplant	15	Blood	0.02 [IV]	17.6	1.58±0.45	6.8±3.5	22.4±14.2	-
Kidney transplant	7	Blood	0.02 [IV]	-	1.5±0.27	-	21±19	-
Kidney transplant	37	Plasma	0.15 [IV] / 0.3 [PO]	6.86±2.9	-	-	-	2.5±2.4
Kidney transplant	37	Blood	0.15 [IV]	8.04±4.87	-	-	-	2.4±1.9
Awaiting kidney transplant	6	Blood	0.02 [IV/PO]	32.5±8.3	1.24±0.26	2.4±1.1	14.1±12.4	1.4±0.6
Small bowel transplant: Open stoma	2	Plasma	0.15 [IV/PO]	-	-	53.2-222.6	5-10	2.8
Close stoma	3	Plasma	0.15 [IV/PO]	-	-	-	43	2.8
Healthy individuals	5	Plasma	-	43±15	17±7	34±11	-	-
Healthy individuals	5	Blood	-	32±10	0.87±0.22	2±0.45	15.9	-

หมายเหตุ CL = total systemic clearance, F = bioavailability, T_{1/2} = terminal elimination half-life, T_{max} = time to peak plasma concentration, V_{ss} = volume of distribution at steady-state, IV = intravenous, PO = oral และใช้เครื่องวัดระดับยา enzyme-multiplied immunoassay

6. อาการไม่พึงประสงค์ของยา^(31, 35)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย เช่น พิษต่อไต ระบบประสาท (เช่น อาการสั่น ปวดศีรษะ) ระบบทางเดินอาหาร (เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้) ความดันโลหิตสูง การติดเชื้อแทรกซ้อน และภาวะเบาหวานหลังปลูกถ่ายไต

6.1 อาการไม่พึงประสงค์ทางไต

พิษต่อไต (nephrotoxicity) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย มีอุบัติการณ์ร้อยละ 52, 36-40 และ 59 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ดับ และหัวใจ ตามลำดับ⁽³¹⁾ โดยมักเกิดขึ้นในระยะแรกหลังปลูกถ่ายอวัยวะ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ เมื่อลดขนาดยา จะมีอาการไม่พึงประสงค์ของยาลดลง

ยาอาจส่งผลให้ไตมี GFR ลดลงแบบเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง โดยทำให้ vasoconstriction บริเวณ afferent arteriole ส่งผลให้การทำงานของไตลดลง, serum creatinine สูง, ความดันโลหิตสูง, hypernatremia, edema, hyperkalemia, hypomagnesemia, hyperchloremic acidosis และ hyperuricemia นอกจากนี้ อาจพบ acute microvascular disease หรือเกิดภาวะ thrombotic microangiopathy ซึ่งอาจทำให้เกิดพยาธิสภาพ vascular toxicity บริเวณไตได้⁽³⁰⁾

นอกจากนั้นอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางไตอื่น ๆ เช่น blood urea nitrogen (BUN) สูง ร้อยละ 30, oliguria ร้อยละ 18-19, urinary tract infection ร้อยละ 16-34, hematuria น้อยกว่าร้อยละ 15 และอาจพบ acute renal failure, albuminuria, dysuria, renal tubular necrosis, nocturia และ pyuria มากกว่าร้อยละ 3 และมีรายงานการเกิด hemolytic uremic syndrome หลังได้รับยา tacrolimus 9-23 เดือน

6.2 อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท

อาการปวดศีรษะ และอาการสั่น (tremor) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยที่สุด มีอุบัติการณ์ร้อยละ 24-64 และ 15-56 ตามลำดับ โดยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตตรวจพบอาการสั่นจากการใช้ยา tacrolimus มากกว่า cyclosporine ส่วนอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทอื่น ๆ เกิดขึ้นเท่ากันในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus และ cyclosporine อาการไม่พึงประสงค์มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาที่สูงขึ้น เมื่อลดขนาดยา อาการจะลดลง

อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทอื่น ๆ เช่น insomnia พบได้ ร้อยละ 30-64, paresthesia ร้อยละ 17-40, dizziness ร้อยละ 19 และอาจพบ abnormal dreams, agitation, anxiety, seizures (ชนิด focal หรือ tonic-clonic), mental depression, emotion lability, encephalopathy, hallucination, incoordination และ neuropathy ได้มากกว่าร้อยละ 3

6.3 อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหาร

อาการท้องเสียเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ร้อยละ 25-72 อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ เช่น คลื่นไส้ ร้อยละ 32-46, ท้องผูก ร้อยละ 23-35, เบื่ออาหาร ร้อยละ 7-34, อาเจียน ร้อยละ 14-29, dyspepsia ร้อยละ 28 และปวดท้อง ร้อยละ 29-59 และมีรายงาน pancreatitis และพบ Clostridium difficile diarrhea น้อยกว่าร้อยละ 0.1

6.4 อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

ความดันโลหิตสูง เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ร้อยละ 13-89 โดยมักมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ควบคุมได้ด้วยยาลดความดันโลหิต อาจพบ chest pain ร้อยละ 19 และมีรายงาน myocardia hypertrophy บริเวณ left ventricular posterior wall ทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ เมื่อลดขนาดยา หรือหยุดยาอาการไม่พึงประสงค์จะลดลง

6.5 อาการไม่พึงประสงค์ทาง metabolic effect

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ hyperglycemia ร้อยละ 22-70 และ post-transplant diabetes mellitus (PTDM) ร้อยละ 11-22 อาจต้องใช้ยาอินซูลินควบคุมระดับน้ำตาล ร้อยละ 24 แต่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตสามารถหยุดยาอินซูลินได้ภายใน 1 และ 2 ปี ร้อยละ 15 และ 50 ตามลำดับ การเกิด PTDM มีความสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้น และขนาดยา corticosteroids ที่ได้รับ ผู้ป่วยแอฟริกัน-อเมริกันมีความเสี่ยงการเกิด PTDM เพิ่มขึ้น อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น hyperkalemia ร้อยละ 13-45, hyperlipidemia ร้อยละ 10-34, hypomagnesemia ร้อยละ 16-48, hyperuricemia และ hyponatremia น้อยกว่าร้อยละ 15

6.6 อาการติดเชื้อแทรกซ้อน

มีอุบัติการณ์ติดเชื้อแทรกซ้อน ร้อยละ 45 (น้อยกว่า cyclosporine ที่พบร้อยละ 49) เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด ระบบทางเดินปัสสาวะ BK virus และ CMV infection

6.7 อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบเลือด

อาจพบ anemia ร้อยละ 5-65, leukocytosis ร้อยละ 8-32, leukopenia ร้อยละ 13-48, thrombocytopenia ร้อยละ 14-24 และมีรายงานการเกิด pure red cell aplasia

6.8 อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

การทำงานของตับผิดปกติ เช่น ผลตรวจ liver function tests ผิดปกติ ร้อยละ 6-36, ascites ร้อยละ 7-27, cholangitis และ jaundice มากกว่าร้อยละ 3 อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง เช่น pruritus ร้อยละ 15-36, rash ร้อยละ 10-24, alopecia ร้อยละ 28.9 และมีรายงานการเกิด Stevens-Johnson Syndrome นอกจากนั้นอาจพบอาการปวดหลัง ร้อยละ 17-30 ปวดข้อ ร้อยละ 25 และ anaphylactic reactions จากการใช้ยา tacrolimus ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

Nonlinear mixed effect model (NONMEM)

NONMEM เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ถูกพัฒนาขึ้นโดย NONMEM project group ที่มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก⁽³⁷⁾ เพื่อทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และนำมาใช้ในการกำหนดขนาดยา ซึ่งวิธีนี้มีข้อดี คือ สามารถใช้ข้อมูลระดับความเข้มข้นยาที่ได้รับการตรวจจำนวนแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายมาวิเคราะห์ และสามารถอธิบายปัจจัยที่มาส่งผลกระทบต่อ ทั้งปัจจัยที่สามารถอธิบายได้ (fixed effects) และปัจจัยที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effects) ได้แก่ interindividual variability และ residual variability⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

1. การสร้างแบบจำลองโดยใช้โปรแกรม NONMEM

1.1 Base model^(14, 15, 37, 38)

การสร้าง base model โดยใช้โปรแกรม NONMEM ประกอบด้วย 2 ส่วนดังนี้

1.1.1 Structural model

เป็นการวิเคราะห์หาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา โดยทดสอบใช้แบบจำลองต่าง ๆ เช่น one compartment model และ two compartment model

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น drug clearance, volume of distribution และ absorption rate constant ที่ถูกวิเคราะห์ได้ จะแสดงออกมาในรูปของ fixed-effect parameters หรือ THETA (θ)

1.1.2 Statistical model

เป็นการวิเคราะห์หาความคลาดเคลื่อนที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effects) ดังนี้

1.1.2.1 การวิเคราะห์ interindividual variability model ซึ่งใช้ประมาณค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความหลากหลายระหว่างบุคคล ดังสมการ

$$\text{Individual value} = \text{Average value} \pm \text{Interindividual variability error}$$

แบบจำลองรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ additive model, proportional model และ exponential model จะถูกนำมาทดสอบ เพื่อหารูปแบบที่เหมาะสมในการอธิบาย interindividual variability model โดยค่า interindividual variability (IIV) ที่หามาได้ จะแสดงในรูปของ ETA (η) ดังแสดงในตัวอย่างสมการที่ใช้หา clearance ดังต่อไปนี้

Additive model: $CL_i = TVCL + \eta_{iCL}$

Proportional model: $CL_i = TVCL \times (1 + \eta_{iCL})$

Exponential model: $CL_i = TVCL \times \exp^{\eta_{iCL}}$

เมื่อ CL_i คือ individual clearance, TVCL คือ typical value (average value) ของ clearance และ η_i คือ interindividual variability; ความต่างระหว่าง individual และ typical value parameter

1.1.2.2 การวิเคราะห์ residual variability model ซึ่งใช้ประมาณค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ความคลาดเคลื่อนจากการวัดระดับยา ดังสมการ

$$\text{Observed value} = \text{Predicted value} \pm \text{Residual variability error}$$

แบบจำลองรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model และ additive-proportional model จะถูกนำมาทดสอบเพื่อหารูปแบบที่เหมาะสมในการอธิบาย residual variability model โดยค่า residual unexplained variability (RUV) ที่หามาได้ จะแสดงในรูปของ EPSILON (ϵ) ดังแสดงในสมการต่อไปนี้

Additive model: $C_{obs, ij} = C_{pred, ij} + \epsilon_{ij}$

Proportional model: $C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times (1 + \epsilon_{ij})$

Exponential model: $C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times \exp^{\epsilon_{ij}}$

Additive-proportional model: $C_{obs, ij} = C_{pred, ij} + C_{pred, ij} \times \epsilon_{1, ij} + \epsilon_{2, ij}$

เมื่อ $C_{pred, ij}$ คือ individual predicted concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j , $C_{obs, ij}$ คือ observed concentration และ ϵ_{ij} คือ residual variability; ความต่างระหว่าง observed และ predicted concentration ^(14, 15, 37, 38)

1.2 Covariate model ^(14, 37, 39, 40)

นำปัจจัย (covariate, COV) ที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ มาวิเคราะห์สร้าง covariate model โดยใช้วิธี stepwise approach ปัจจัยแต่ละตัวจะถูกวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองต่าง ๆ ตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย ดังนี้

1.2.1 Continuous covariates

Linear:

$$CL = \theta_1 + \theta_2 \times COV$$

Linear centered (Centered around population median):

$$CL = \theta_1 + \theta_2 \times (COV - COV_{median})$$

Power:

$$CL = \theta_1 \times COV^{\theta_2}$$

Power with normalized covariate (Normalized by population median):

$$CL = \theta_1 \times (COV / COV_{median})^{\theta_2}$$

Exponential:

$$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times COV)$$

Exponential with normalized covariate:

$$CL = \theta_1 \times \exp[\theta_2 \times (COV - COV_{median})]$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value ของ parameter ที่มี individual covariate เท่ากับ 0 หรือเท่ากับ median, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อ covariate เปลี่ยนไป 1 หน่วย และ COV คือ continuous covariate

1.2.2 Categorical covariates

Linear:

$$CL = \theta_1 + \theta_2 \times COV$$

Proportional:

$$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_2 \times COV)$$

Power:

$$CL = \theta_1 \times COV^{\theta_2}$$

Exponential:

$$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times COV)$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value ของ parameter เมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับปัจจัย, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อผู้ป่วยได้รับปัจจัย และ COV คือ categorical covariate (เช่น 0 เมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับยา และ 1 เมื่อผู้ป่วยได้รับยา)

การพิจารณาหา covariate model ที่เหมาะสม โดยการเพิ่ม covariate ครั้งละ 1 ปัจจัย เข้าไปใน base model (forward inclusion step) เกณฑ์การคัดเลือก covariate ประเมินจากค่าความต่างระหว่างค่า OFV ของ base model กับค่า OFV ของ covariate model ถ้ามีค่าความต่างลดลงอย่างน้อย 3.84 ($p < 0.05$) จะถือว่าปัจจัยนั้นถูกนำเข้ามาเป็น full model และเมื่อได้ full model ที่มีหลายปัจจัยอยู่ใน model แล้ว จะตัด covariate ออกทีละปัจจัย (backward elimination step) โดยมีเกณฑ์การคัดออกประเมินจากค่าความต่างระหว่าง OFV ถ้ามีค่าเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 6.64 ($p < 0.01$) จะถือว่าปัจจัยนั้นยังคงอยู่เป็น final model^(14, 37, 39, 40)

2. การประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit)

การประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ระหว่างค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองที่วิเคราะห์ห้ได้ และค่าจริงที่เกิดขึ้น ทำได้โดยการพล็อตกราฟระหว่าง population predicted concentration กับ observed concentration เพื่อพิจารณาความสอดคล้องสัมพันธ์กัน และพล็อตกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง weighted residuals กับ population predicted concentration ว่ามีการกระจายอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ± 3 นาโนกรัม/มล. ^(14, 37, 38)

ปัจจุบันมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่ ดังแสดงในตารางที่ 2.2

การศึกษาของ Antignac,⁽¹⁷⁾ Staats⁽¹⁸⁾ และ Zhang⁽¹⁹⁾ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ใหญ่ที่ปลูกถ่ายไต พบว่า แบบจำลองที่ใช้อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาเป็นแบบ one compartment model และมี CL/F ของยา tacrolimus ใกล้เคียงกัน

Antignac และคณะ⁽¹⁷⁾ พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model และ CL/F ของยา tacrolimus เท่ากับ 13.2-40.5 ลิตร/ชั่วโมง โดยทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ในประเทศฝรั่งเศส ระยะ 2 เดือนแรกหลังปลูกถ่าย จำนวน 83 คน (ผู้หญิง 29 คน ผู้ชาย 54 คน) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตาย 69 คน และจากผู้บริจาคที่มีชีวิต 14 คน อายุ 45 ± 13 ปี น้ำหนัก 66 ± 13 กก. มีระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต 38 ± 27 (1-158) วัน ได้รับยา tacrolimus สำหรับ primary therapy วิเคราะห์ข้อมูลจาก whole blood trough concentration ของยา tacrolimus 1,589 ตัวอย่าง ซึ่งมีความเข้มข้น 6.3 ± 2.6 นาโนกรัม/มล. โดยใช้เครื่องวัดระดับยา MEIA และใช้ K_a คงที่ที่ 4.5 (fixed) ต่อชั่วโมง ผลการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม NONMEM พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model with first order absorption and elimination มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ CL ของยา tacrolimus 1.81 ลิตร/ชั่วโมง (CL/F 13.2-40.5 ลิตร/ชั่วโมง) V 98.4 ลิตร และ F ร้อยละ 13.7 จากการศึกษายพบปัจจัยที่ส่งผลต่อ CL ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ การใช้ยา prednisolone ขนาดมากกว่า 25 มก. และจำนวนวันหลังปลูกถ่ายไต มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $CL = CL_{min} \times [1 + POD^{\gamma_{CL}} / (POD^{\gamma_{CL}} + TCL_{50}^{\gamma_{CL}})] \times EPRD$ เมื่อ POD คือ จำนวนวันหลังปลูกถ่ายไต (วัน), EPRD คือ การใช้ยา prednisolone (ถ้าใช้ขนาดยา prednisolone > 25 มก. EPRD = 1+0.575 หรือถ้าใช้ขนาดยา prednisolone < 25 มก. EPRD = 1), CL_{min} คือ 1.81 ลิตร/ชั่วโมง, γ_{CL} คือ 2.54 และ TCL_{50} คือ 3.81 วัน และในการศึกษาไม่พบปัจจัยใดที่ส่งผลต่อ V และ F อย่างมีนัยสำคัญ

Staatz และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model และ CL/F ของยา tacrolimus เท่ากับ 33.5 (15.3-68.6) ลิตร/ชั่วโมง ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ประเทศออสเตรเลีย จำนวน 70 คน (ผู้หญิง 27 คน และผู้ชาย 43 คน) อายุ 43.6 ± 14.0 ปี น้ำหนัก 73.5 ± 15.9 กก. มีระยะเวลาที่ใช้ยา tacrolimus 128 (2-1475) วัน รับประทาน tacrolimus โดยปรับขนาดยาในระยะ 3 เดือนแรก ที่ระดับความเข้มข้นยาต่ำสุด 10-20 นาโนกรัม/มล. และหลังจากนั้นระดับ 2-15 นาโนกรัม/มล. วิเคราะห์จากระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่วัดจาก whole blood จำนวน 1,060 ตัวอย่าง ที่เวลาหลังรับประทานยา 12.3 ± 1.4 ชั่วโมง มีความเข้มข้น 9.4 ± 5.0 นาโนกรัม/มล. โดยใช้เครื่องวัดระดับยา LC-MS และให้ K_{el} คงที่ที่ 4.48 ต่อชั่วโมง ผลการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม NONMEM พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model with first order absorption and elimination ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ CL/F ของยา tacrolimus 33.5 (15.3-68.6) ลิตร/ชั่วโมง V/F 898 (217 - 33,298) ลิตร และ half-life 18.6 (4.6 - 939) ชั่วโมง จากการศึกษาพบปัจจัยที่ส่งผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ระดับ AST และจำนวนวันที่รับประทาน tacrolimus มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $CL/F = 23.6 + 31.9/DOT + 76.7/AST$ เมื่อ DOT คือจำนวนวันที่รับประทาน tacrolimus (วัน), AST คือ ระดับ AST (ยูนิต/ลิตร) และในการศึกษาไม่พบปัจจัยใดที่ส่งผลต่อ V/F อย่างมีนัยสำคัญ

Zhang และคณะ⁽¹⁹⁾ พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model และ CL/F ของยา tacrolimus เท่ากับ 21.7 ลิตร/ชั่วโมง ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ในประเทศจีน 41 คน มีระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus 802 ตัวอย่าง และใช้โปรแกรม NONMEM ในการวิเคราะห์ พบว่า CL/F ของยา tacrolimus 21.7 ลิตร/ชั่วโมง และ V/F 241 ลิตร จากการศึกษาพบปัจจัยที่ส่งผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ระดับ AST, ระดับ hematocrit, จำนวนวันหลังปลูกถ่ายไต, การใช้ยา nicardipine และ diltiazem

ส่วนการศึกษาของ Benkali⁽²⁰⁾ และ Masuamba⁽²¹⁾ ได้ค่าพารามิเตอร์ CL/F ของยา tacrolimus คือ 28 และ 29 ลิตร/ชั่วโมง ซึ่งใกล้เคียง 3 การศึกษาแรก (13.2-40.5 ลิตร/ชั่วโมง) อย่างไรก็ตามใน 2 การศึกษานี้พบว่าแบบจำลองที่ใช้อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้อย่างเหมาะสม คือ แบบ two compartment model อาจเนื่องมาจากมีรูปแบบการศึกษาที่ต่างกัน มีการตรวจวัดความเข้มข้นของยาหลายเวลามากกว่าในระยะ absorption และ distribution จึงอาจทำให้ได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน

Benkali และคณะ⁽²⁰⁾ พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ two compartment model และ CL/F ของยา tacrolimus เท่ากับ 28 ลิตร/ชั่วโมง ศึกษาในประเทศฟินแลนด์ ในผู้ป่วยที่

ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรก จำนวน 32 คน (ผู้หญิง 13 คน และผู้ชาย 19 คน) อายุ 54 (20-71) ปี น้ำหนัก 65 (49-97) กก. ได้รับ tacrolimus ชนิดรับประทานขนาดยาเริ่มต้น 0.1 มก./กก./วัน วิเคราะห์ระดับยา tacrolimus จาก whole blood หลังให้ยา 5 interval ที่เวลาก่อนให้ยา (trough blood concentration) และเวลาหลังให้ยา 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 และ 9 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 1, 2, เดือนที่ 1, 3 และ 6 และวัดระดับยาเพิ่มเติม ที่เวลาหลังให้ยา 12 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 หลังปลูกถ่ายไต โดยใช้เครื่องวัดระดับยา turbulent flow chromatography with tandem mass spectrometry และให้ V_p/F คงที่ที่ 500 ลิตร ผลการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม NONMEM พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ two compartment model ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ CL/F ของยา tacrolimus 28 ลิตร/ชั่วโมง V_c/F 123 ลิตร และ Q/F 51 ลิตร/ชั่วโมง จากการศึกษาพบปัจจัยที่ส่งผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ คือ ระดับ hematocrit มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $CL/F = 863 / HCT$ เมื่อ HCT คือ ระดับ hematocrit (ร้อยละ)

Masuamba และคณะ ⁽²¹⁾ พบว่ายา tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ two compartment model และ CL/F ของยา tacrolimus เท่ากับ 29 ลิตร/ชั่วโมง ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ประเทศเบลเยียม จำนวน 19 คน (ผู้หญิง 3 คน และผู้ชาย 16 คน) อายุ 42 (23-78) ปี น้ำหนัก 67 (50-96) กก. ผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus ชนิดรับประทาน ขนาดเฉลี่ย 7 มก. ที่เวลา 8.00 น. และ 20.00 น. วิเคราะห์ระดับยา tacrolimus จาก whole blood ที่เวลาก่อนให้ยา และหลังให้ยา 1, 2, 4, 8, 12 ชั่วโมง ของมือเช้า และมือเย็น มีระดับยาที่ใช้วิเคราะห์ทั้งหมด 266 ตัวอย่าง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา LC-MS/MS และ MEIA ผลการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม NONMEM พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ two compartment model with first order absorption and elimination ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ CL/F ของยา tacrolimus 29 ลิตร/ชั่วโมง K_a 0.7 ต่อชั่วโมง V_c/F 140 ลิตร V_p/F 202 ลิตร และ Q/F 29 ลิตร/ชั่วโมง จากการศึกษาพบปัจจัยที่ส่งผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ABCB1 และ CYP3A5 genetic polymorphisms โดยผู้ป่วยที่มี CYP3A5*1/*3 หรือ *1/*1 carrier จะมี CL/F สูงกว่าผู้ป่วยที่มี CYP3A5*3/*3 และผู้ป่วยที่มี ABCB1 exons 12-21-26 CC-GG-CC carrier จะมี CL/F สูงกว่าผู้ป่วยที่มี ABCB1 exons 12-21-26 TT-TT-TT หรือ CT-GT-CT นอกจากนั้นพบปัจจัยที่ส่งผลต่อ K_a คือ เวลาที่รับประทานยา tacrolimus โดยมีค่า K_a ของการรับประทานยา tacrolimus มือเช้าเท่ากับ 2.18 ต่อชั่วโมง ซึ่งมากกว่าการรับประทานยามือเย็นที่มี K_a เท่ากับ 0.16 ต่อชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตามเวลาในการรับประทานยา tacrolimus ไม่มีผลต่อประสิทธิผลทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วย

Press และคณะ⁽⁴¹⁾ พบว่ายา tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ two compartment model ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรก (de novo kidney transplant) 31 คน (ผู้หญิง 7 คน และผู้ชาย 24 คน) อายุ 18-70 ปี ผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus ชนิดรับประทานขนาดเริ่มต้น 0.2 มก./กก./วัน วันละ 1 หรือ 2 ครั้ง วิเคราะห์ระดับยาจาก whole blood ที่ได้จากการติดตามการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ (routine therapeutic drug monitoring) ที่เวลาก่อนให้ยามื้อเช้า และหลังให้ยา 2 และ 3 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 4, 8, 10, 17, 20 และ 39 และจากระดับยาที่ได้จากการตรวจเพิ่มเติมที่เวลา 0, 1, 2, 3, 4, 6 และ 12 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 2, 6, 12, 26 และ 52 หลังปลูกถ่ายไต โดยใช้เครื่องวัดระดับยา MEIA ผลการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม NONMEM พบว่า tacrolimus มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ two compartment model with first order absorption and elimination ปัจจัยที่ส่งผลต่อ CL ของยา tacrolimus คือ CYP3A5 genetic polymorphisms โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มี CYP3A5*1/*3 genotype มีค่า CL 5.5 ลิตร/ชั่วโมง ซึ่งมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี CYP3A5*3/*3 genotype ที่มีค่า 3.7 ลิตร/ชั่วโมง นอกจากนี้พบว่า วิธีบริหารยา tacrolimus วันละ 1 ครั้ง ส่งผลให้ K_a และ V_c ของยามากกว่าวิธีบริหารยา วันละ 2 ครั้ง (K_a 3.7 และ 1.6 ต่อชั่วโมง และ V_c 61 และ 42 ลิตร ตามลำดับ) และการได้รับยา prednisolone มากกว่า 10 มก. ส่งผลให้ F ของยาลดลง ร้อยละ 15

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

1. พันธุกรรม

มีหลายการศึกษาพบว่า genetic polymorphisms ของ CYP3A5 isoenzyme และ ABCB1 p-glycoprotein (หรือ multi-drug resistance 1, MDR1) มีผลต่อ clearance ของยา tacrolimus แตกต่างกัน^(20, 21, 41-43) เช่น

การศึกษาของ Satoh และคณะ⁽⁴²⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่มี CYP3A5 *1/*1 และ *1/*3 genotype มีค่า CL/F ของยา tacrolimus มากกว่ากลุ่ม CYP3A5 *3/*3 genotype ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศญี่ปุ่น (ผู้หญิง 19 คนและผู้ชาย 31 คน) อายุ 43.8 (40.3-47.3) ปี มีผู้ป่วยที่มี CYP3A5 *1/*1 genotype 3 คน (ร้อยละ 6) *1/*3 genotype 23 คน (ร้อยละ 46) และ *3/*3 genotype 24 คน (ร้อยละ 48) วิเคราะห์ระดับยาจาก whole blood โดยใช้เครื่อง MEIA วัดระดับยาที่เวลาก่อนให้ยา และหลังให้ยา 1, 2, 3, 4, 6, 9 และ 12 ชั่วโมงของมื้อเช้า และเย็น ที่ระยะ 28 วัน และ 1 ปี หลังปลูกถ่ายไต พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม CYP3A5 expressers (CYP3A5 *1/*1 หรือ *1/*3) มีค่า dose-adjusted AUC_{0-12} และ dose-adjusted trough levels ที่น้อยกว่า และมีค่า body weight adjusted oral clearance ที่สูงกว่า กลุ่ม CYP3A5 non-expressers (CYP3A5 *3/*3) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 2.2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในกลุ่มประชากรผู้ปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่

การศึกษา	ประชากร และขนาดยาที่ได้รับ	วิธีเก็บเลือด และการวิเคราะห์ระดับยา	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
Antignac และคณะ ⁽¹⁷⁾ ศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศฝรั่งเศส	<u>ประชากร</u> ผู้ปลูกถ่ายไต 83 คน (หญิง 29 คน ชาย 54 คน), อายุ 45±13 (16-67) ปี, น้ำหนัก 66±13 (29-100) กก., ระยะหลังปลูกถ่ายไต 38±27 (1-158) วัน, Scr 150±75 (42-840) µmol/L, Hemoglobin 10.3±1.5(7-15.6) g/dL, Proteinaemia 64±6.6 (44-88) g/L, AST 27±23 (7-298) U/L, ALT 57±77 (5-997) U/L <u>ขนาดยาที่ได้รับ</u> Tacrolimus (primary therapy) PO/IV 44±22 (5-138) µg/kg q 12 h, Target C ₀ 5-10 ng/ml ในระยะ 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่าย	<u>Blood collection</u> Whole blood trough concentration 1589 ตัวอย่าง (C ₀ 6.3±2.6 (0.3-21.4) ng/ml) <u>Tacrolimus analysis</u> เครื่องวัดระดับยา MEIA <u>Population pharmacokinetic analysis</u> NONMEM	น้ำหนัก, อายุ, เพศ, ระยะเวลาฟอกไตก่อนปลูกถ่าย, graft origin (cadaveric หรือ living donor), cold ischemia time, จำนวนวันหลังปลูกถ่ายไต, ขนาดยา MMF, ขนาดยา MPRD, ขนาดยา PRD, cumulative corticosteroid dose, AST, ALT, Scr และ proteinaemia	<u>Structural model</u> One compartment with first order absorption and elimination <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: additive-proportional model	<u>Final model</u> 1. $CL = CL_{min} \times [1 + \frac{POD^{\gamma_{CL}}}{POD^{\gamma_{CL}} + TCL_{50}^{\gamma_{CL}}}] \times EPRD$ เมื่อ POD คือ จำนวนวันหลังผ่าตัด, EPRD คือ การใช้ prednisolone (EPRD = 1 + θ_{PRD} ถ้าขนาด > 25 mg หรือ EPRD = 1 ถ้าขนาด < 25 mg) 2. ไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อ V และ F <u>Parameter estimates of the final model</u> (mean (SE)) K _a (fixed) 4.5 /h, CL _{min} 1.81(0.22)L/h, IIV for CL 31(17)% (CL/F 13.2-40.5 L/h), γ_{CL} 2.54 (0.94), TCL ₅₀ 3.81 (0.53), θ_{PRD} 0.575 (0.036), F 13.7 (1.57) %, IIV for F 32 (18) %, V 98.4 (13.1) L, IIV for V 79 (38) %, RUV proportional error 18.6 (9.9) %, RUV additive error 0.96 (0.56) ng/ml

ตารางที่ 2.2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่ (ต่อ)

การศึกษา	ประชากร และขนาดยาที่ได้รับ	วิธีเก็บเลือด และการวิเคราะห์ระดับยา	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
Staatz และคณะ ⁽¹⁸⁾ ศึกษาแบบ ย้อนหลังใน ประเทศ ออสเตรเลีย	<u>ประชากร</u> ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 70 คน (หญิง 27 คน ชาย 43 คน), อายุ 43.6±14.0 (15-71) ปี, น้ำหนัก 73.5±15.9 (39.2-141.8) กก. ระยะเวลาที่ได้รับ tacrolimus 218±249 (2-1475) วัน <u>ขนาดยาที่ได้รับ</u> Tacrolimus PO 0.06±0.04 (0.01- 0.23) mg/kg q 12 h, Target C ₀ ระยะ 3 เดือนแรกและหลัง 3 เดือนหลัง ปลูกถ่าย คือ 10-20 และ 2-15 ng/ml	<u>Blood collection</u> -Whole blood 1,060 ตัวอย่าง -Sampling time after dose 12.3±1.4(1.3-20.3) h (Concentration 9.4±5.0 (0.6-50.9) ng/ml) <u>Tacrolimus analysis</u> เครื่องวัดระดับยา LC-MS <u>Population</u> <u>pharmacokinetic analysis</u> NONMEM	น้ำหนัก, เพศ, จำนวนวันที่ได้รับ tacrolimus, จำนวน วันหลังปลูกถ่ายไต, AST, ALT, ALP, bilirubin, CLcr, hematocrit fraction, γ-glutamyltransfe rase, current corticosteroid dose และ therapy with drug interaction	<u>Structural model</u> One compartment with first order absorption and elimination <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: additive model	<u>Final model</u> 1. CL/F = 23.6 + 31.9 + 76.7 DOT AST เมื่อ DOT คือ จำนวนวันที่ได้รับ tacrolimus (วัน), AST คือ AST (U/L) 2. ไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อ V/F <u>Individual Bayesian estimates of parameters (mean±SD / median (range))</u> K _a (fixed) 4.48 /h, CL/F 33.0± 11.3 / 33.5 (15.3 - 68.6) L/h, V/F 1974 ± 475.2 / 898 (217 - 33298) L, Half-life 48.1± 127.1 / 18.6 (4.6 - 939) h
Zhang และคณะ ⁽¹⁹⁾ ศึกษาแบบ ย้อน หลังใน ประเทศจีน	<u>ประชากร</u> ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 41 คน <u>ยาที่ได้รับ</u> Tacrolimus PO	<u>Blood collection</u> Whole blood 802 ตัวอย่าง <u>Population</u> <u>pharmacokinetic analysis</u> NONMEM	Demographic index, clinical index และ coadministration of other drugs	<u>Structural model</u> One compartment model with first order absorption and elimination	<u>Parameter estimates of the final model</u> CL/F 21.7 L/h, IIV for CL/F 41.6 %, V/F 241 L, IIV for V/F 49.7 % RUV additive error 2.19 µg/L <u>ปัจจัยต่อ CL/F ได้แก่</u> ระยะหลังปลูกถ่าย, Hct, AST, nicardipine และ diltiazem

ตารางที่ 2.2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่ (ต่อ)

การศึกษา	ประชากร และขนาดยาที่ได้รับ	วิธีเก็บเลือด และการวิเคราะห์ระดับยา	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
Benkali และคณะ ⁽²⁰⁾ ศึกษาในประเทศฟินแลนด์	<p><u>ประชากร</u></p> <p>ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 32 คน (หญิง 13 คน ชาย 19 คน), อายุ 54 (20-71) ปี, น้ำหนัก 65 (49-97) กก., Scr 160 (82-823) $\mu\text{mol/L}$, Hemoglobin 10 (7-13) g/dL, Hematocrit 28.6 (21-39) %, CYP 3A5 genotype: *1/*3 1 คน, *1/*1 0 คน, *3/*3 31 คน, CYP 3A4 genotype: *1A/*1A 31 คน, *1A/*1B 1 คน, *1B/*1B 0 คน, PXR C25385T genotype: CC 11 คน, CT 17 คน, TT 4 คน</p> <p><u>ขนาดยาที่ได้รับ</u></p> <p>Initial tacrolimus PO 0.1 mg/kg/day Target C_0 ระยะ 6 สัปดาห์แรก คือ 10-15 ng/ml และหลัง 6 สัปดาห์ หลังปลูกถ่าย คือ 2-15 ng/ml</p>	<p><u>Blood collection</u></p> <p>-Whole blood</p> <p>-วัดระดับยาหลังให้ยา 5 interval ที่เวลาก่อนให้ยา (C_0) และเวลาหลังให้ยา 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 1, 2, เดือนที่ 1, 3 และ 6 และวัดระดับยาเพิ่มเติม ที่เวลาหลังให้ยา 12 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 หลังปลูกถ่ายไต</p> <p><u>Tacrolimus analysis</u></p> <p>เครื่องวัด MS-MS</p> <p><u>Population pharmacokinetic analysis</u></p> <p>NONMEM</p>	<p>น้ำหนัก, อายุ, เพศ, hematocrit red blood cell, leukocyte counts, hemoglobin, Scr, PXR genetic polymorphism</p>	<p><u>Structural model</u></p> <p>Two compartment model combine with an Erlang distribution</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: exponential model</p> <p>RUV: additive-proportional model</p> <p><u>Parameter estimates of base model</u></p> <p>(mean (SE) / mean (90% CI))</p> <p>K_{tr} 6.4 (0.3)/h, IIV for K_{tr} 10 (0, 34)% IOV for K_{tr} 25 (17, 31)%,</p> <p>CL/F 28 (4) L/h, IIV for CL/F 138 (58, 186)%, IOV CL/F 30 (17,38)%,</p> <p>V_c/F 123 (32) L, IIV for V_c/F 54 (0, 90)%, IOV for V_c/F 78 (67, 88)%,</p> <p>V_p/F (fixed) 500 L,</p> <p>Q/F 51 (2) L/h, IIV Q/F 33 (0, 48)%,</p> <p>RUV proportional error 9 %,</p> <p>RUV additive error 1.6 ng/ml</p>	<p><u>Final model</u></p> <p>1. CL/F = 863 HCT</p> <p>เมื่อ HCT คือ hematocrit (%)</p> <p>2. ไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อ K_{tr} และ V_c/F</p> <p><u>Parameter estimates of the final model</u></p> <p>(mean (SE) / mean (90% CI))</p> <p>K_{tr} 6.5 (0.4) /h, IIV for K_{tr} 15 (0, 24)%, IOV for K_{tr} 24 (17, 29)%,</p> <p>CL/F 863 (65) L/h, IIV for CL/F 30 (0, 44)%, IOV for CL/F 27 (20, 33)%,</p> <p>V_c/F 147 (24) L, IIV for V_c/F 26 (0, 47)%, IOV for V_c/F 71 (55, 85)%,</p> <p>V_p/F (fixed) 500 L,</p> <p>Q/F 60 (12) L/h, IIV Q/F 63 (42, 79)%</p> <p>RUV proportional error 10 %,</p> <p>RUV additive error 1.5 ng/ml</p>

ตารางที่ 2.2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่ (ต่อ)

การศึกษา	ประชากร และขนาดยาที่ได้รับ	วิธีเก็บเลือด และการวิเคราะห์ระดับยา	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
Masuamba และคณะ ⁽²¹⁾ ศึกษาในประเทศเบลเยียม	<p><u>ประชากร</u></p> <p>ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 19 คน (หญิง 3 คน ชาย 16 คน), อายุ 42 (23-78) ปี, น้ำหนัก 67 (50-96) กก, Scr 5 (1.8-16.4) mg/dL, Plasma protein 6.8 (5.1-7.4) mg/100 ml, GPT 14 (10-30) mg/dL, GOT 13 (9-18) mg/dL, Total bilirubin 0.8 (0.6-1.4) mg/dL, CYP 3A5*1 9 คน, ABCB1 exon 12 C1236T: CC 1คน, ABCB1 exon 21 G2677T: GG 13, ABCB1 exon 26 C3435T: CC 13</p> <p><u>ขนาดยาที่ได้รับ</u></p> <p>Tacrolimus PO 7 (5-10) mg ก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยไม่ได้รับยาร่วม inducers/inhibitors of CYP3A or P-glycoprotein ขณะทำการศึกษา</p>	<p><u>Blood collection</u></p> <p>-Whole blood 266 ตัวอย่าง</p> <p>-วัดระดับยา ที่เวลาก่อนให้ยา (C₀) และหลังให้ยา 1, 2, 4, 8, 12 ชั่วโมง ของมือเช้า และมือเย็น</p> <p><u>Tacrolimus analysis</u></p> <p>เครื่องวัดระดับยา LC-MS/MS และ MEIA</p> <p><u>Population pharmacokinetic analysis</u></p> <p>NONMEM</p>	<p>น้ำหนัก, อายุ, เพศ, เชื้อชาติ, CYP3A5 genetic polymorphysm, ABCB1 genetic polymorphysm, เวลาบริหารยา, analytical method, total plasma protein, GPT, GOT, Scr และ serum urea</p>	<p><u>Structural model</u></p> <p>Two compartment model with first order absorption and elimination</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: exponential model</p> <p>RUV: additive-proportional model</p> <p><u>Parameter estimates of base model</u></p> <p>(mean (RSE)): K_a 0.7 (0.16) /h, IIV K_a -, IOV K_a 187 (2.34) %, CL/F 29 (0.20) L/h, IIV CL/F 30 (0.67)%, IOV CL/F 53 (0.58)%, V_c/F 140 (0.18) L, IIV V_c/F 30 (1.25) %, IOV V_c/F -, V_p/F 202 (0.23) L, IIV V_p/F 14 (0.37) %, IOV V_p/F -, Q/F 29 (0.13) L/h, IIV & IOV Q/F - RUV proportional 0.28 (0.20) %, RUV additive 0.02 (0.05) ng/ml</p>	<p><u>Final model</u>: CL/F = θ_{CL} = 22 L/h, เมื่อ CYP 3A5*3/*3 หรือ ABCB1 TT-TT-TT หรือ CT-GT-CT</p> <p>CL/F = θ_{CL} + $\theta_{CYP\ 3A5\ on\ CL}$ = 56 L/h, เมื่อ CYP 3A5*1/*1 หรือ *1/*3 carrier</p> <p>CL/F = θ_{CL} + $\theta_{ABCB1\ on\ CL}$ = 32 L/h, เมื่อ ABCB1 CC-GG-CC carrier</p> <p>K_a = θ_{K_a} = 2.18 /h, morning dose</p> <p>K_a = $\theta_{K_a} - \theta_{K_a\ nigh\ time}$ = 0.16/h, evening dose</p> <p><u>Parameter estimates of the final model</u></p> <p>K_a 2.18 (0.15)/h, IIV K_a -, IOV K_a -, CL/F 22 (0.11) L/h, IIV CL/F 6 (1.08)%, IOV CL/F 40 (0.23) %, V_c/F 142 (0.15) L, IIV V_c/F 33 (0.45)%, V_p/F 192 (0.17) L, IIV V_p/F 31 (0.43) %, Q/F 43 (0.14) L/h, IIV Q/F -, IOV Q/F - RUV proportional 0.29 (0.07) %, RUV additive 0.02 (0.12) ng/ml</p>

ตารางที่ 2.2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่ (ต่อ)

การศึกษา	ประชากร และขนาดยาที่ได้รับ	วิธีเก็บเลือด และการวิเคราะห์ระดับยา	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
Press และคณะ ⁽⁴¹⁾ ศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์	<p><u>ประชากร</u></p> <p>ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 31 คน (หญิง 7 ชาย 24), อายุ 18-70 ปี</p> <p><u>ขนาดยาที่ได้รับ</u></p> <p>Initial tacrolimus PO 0.2 mg/kg/day</p> <p>For twice daily regimen: Target AUC_{0-12h} 210 และ 125 µg.h/L ในระยะก่อน และหลัง 6 สัปดาห์แรก</p> <p>For once-daily regimen: Target AUC_{0-12h} 420 และ 250 µg.h/L ในระยะก่อน และหลัง 6 สัปดาห์แรก</p>	<p><u>Whole blood collection</u></p> <p>-จากงานคลินิก (t = 0, 2, 3 ชั่วโมง) ในสัปดาห์ที่ 4, 8, 10, 17, 20, 39 และระดับยาเพิ่มเติม t = 0, 1, 2, 3, 4, 6, 12 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 2, 6, 12, 26, 52</p> <p><u>Tacrolimus analysis</u></p> <p>เครื่องวัดระดับยา MEIA</p> <p><u>Population PK analysis</u></p> <p>NONMEM</p>	<p>น้ำหนัก, อายุ, เพศ, polymorphisms in CYP3A5, CYP3A4 ABCB1 and PXR, hematocrit, albumin, LDL, HDL, prednisolone dose, การบริหารยา tacrolimus (once-daily หรือ twice daily)</p>	<p><u>Structural model</u></p> <p>Two compartment model with first order absorption and elimination</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>1. IIV: exponential model</p> <p>2. RUV: proportional model</p>	<p><u>Parameter estimates from Bootstrap of the final model (mean (% CV))</u></p> <p>F (fixed) 0.23, F (PRD>10 mg) -15 %, K_a (one-daily dosing) 3.7 (23) /h, K_a (twice-daily dosing) 1.6 (14) /h, CL (CYP3A5*3/*3) 3.7 (8.2) L/h, CL (CYP3A5*1/*3) 5.5 (9.8) L/h, V_c (one-daily dosing) 61 (11) L, V_c (twice-daily dosing) 42 (10) L, Q 10 (10) L/h, IIV CL 19 (32)%, IIV V_c 28 (31)%, IOV F 22 (13)%, RUV 23 (6)%</p>

หมายเหตุ IV = intravenous, PO = oral, MMF คือ mycophenolate mofetil, MPS คือ mycophenolate sodium, AZA คือ azathioprine, PRD คือ prednisolone, MPRD คือ methylprednisolone, C₀ คือ ระดับยาที่เวลาก่อนได้รับยา, MEIA คือ microparticle enzyme immunoassay, LC-MS คือ liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay, MS-MS คือ turbulent flow chromatography with tandem mass spectrometry, K_a คือ absorption rate constant, K_{tr} คือ transfer rate constant, F คือ absolute bioavailability, CL/F คือ apparent oral clearance, V/F คือ apparent volume of distribution, V_c/F คือ apparent volume of the central compartment, V_p/F คือ apparent volume of the peripheral compartment, Q/F คือ apparent intercompartmental clearance, IIV คือ interindividual variability, IOV คือ interoccasion variability, RUV คือ residual unexplain variability, RSE คือ relative standard error, SE คือ standard error

2. เพศ

เพศส่งผลต่อการดูดซึมของยาหลายชนิดได้ โดยทั่วไปผู้หญิงมีการเคลื่อนที่ของระบบทางเดินอาหารช้ากว่าผู้ชาย อาจเป็นผลจากระดับฮอร์โมนเพศในรอบเดือน

ผู้ชายและผู้หญิงมีองค์ประกอบของร่างกายแตกต่างกัน ส่งผลต่อการกระจายยา โดยทั่วไปผู้ชายมี muscle mass มากกว่าผู้หญิง และผู้หญิงมีไขมันสะสมในร่างกายมากกว่าผู้ชาย องค์ประกอบของร่างกายที่ต่างกัน อาจมีผลต่อปริมาตรการกระจายของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี และละลายไขมันได้ดี

เพศมีผลต่อการเมแทบอลิซึมของยาในหนูทดลอง อย่างไรก็ตามการศึกษาในมนุษย์มีรายงานความแตกต่างน้อย และไม่ชัดเจนนัก ความแตกต่างของการกำจัดยาอาจเป็นผลจากฮอร์โมนเพศ ซึ่งผู้ชายมีการทำงานของเอนไซม์มากกว่าผู้หญิง เช่น CYP1A2, CYP3A4, alcohol dehydrogenase, diuracil dehydrogenase และ UDP-glucuronosyl transferase⁽⁴⁴⁾

เพศมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้ แม้ว่าขนาดยา tacrolimus ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ชาย และผู้หญิงไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าเมื่อมีการใช้ยา tacrolimus ทางหลอดเลือดดำร่วมกับยา ketoconazole มี CL/F ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยหญิง (8 คน) ลดลงมากกว่าในผู้ป่วยชาย (11 คน) อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁸⁾

3. อายุ

อายุส่งผลต่อการดูดซึมของยา การเปลี่ยนแปลงของ gastric pH, gastric emptying, การเคลื่อนที่ของลำไส้เล็ก และการไหลเวียนของระบบเลือด มักมีผลต่ออัตราการดูดซึมยามากกว่า ปริมาณการดูดซึมยา ทารกแรกคลอดจะมี pH ในกระเพาะอาหารสูง 6-8 เมื่ออายุ 1 สัปดาห์ถึง 1 เดือน pH จะค่อย ๆ ลดลง ดังนั้นทารกซึ่งมี pH สูงในระบบทางเดินอาหาร อาจดูดซึมยาที่มีคุณสมบัติไม่คงตัวในกรดได้ดี เช่น ampicillin และ penicillin แต่จะดูดซึมยาบางชนิดได้ช้า เช่น phenobarbital, phenytoin, acetaminophen และ riboflavin และผู้สูงอายุจะมีความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลงเช่นกัน อาจส่งผลให้อัตราการดูดซึมของยาบางชนิดลดลงได้ เช่น levodopa⁽⁴⁴⁾

โดยทั่วไปเด็กมี total body water และ extracellular fluid มากกว่าผู้ใหญ่ โดยทารกจะมี total body water และ extracellular fluid ร้อยละ 80 และร้อยละ 45 ของน้ำหนักตัว เมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่จะมี total body water และ extracellular fluid ลดลงเป็นร้อยละ 60 และร้อยละ 20 ของน้ำหนักตัว ตามลำดับ เด็กมีปริมาณไขมันน้อยกว่าวัยผู้ใหญ่ เด็กจึงมี volume of distribution ของยา

ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี มากกว่าผู้ใหญ่ และมี volume of distribution ของยาที่มีคุณสมบัติละลายไขมันได้ดี น้อยกว่าผู้ใหญ่ได้⁽⁴⁴⁾

ทารกแรกคลอด และผู้สูงอายุมีการกำจัดยาช้ากว่าคนวัยกลางคน ควรปรับขนาดยาให้เหมาะสมในการใช้ยา โดยทั่วไปปริมาณของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยาในตับจะค่อย ๆ สูงขึ้น ตั้งแต่ทารกอายุ 2 สัปดาห์ จนถึงระดับสูงสุดเมื่ออายุ 6 เดือนถึง 12 ปี เด็กอายุระหว่าง 6 เดือนถึง 12 ปี มีการเมแทบอลิซึมยาบางชนิดเร็วกว่าผู้ใหญ่ และอาจต้องการขนาดยาต่อน้ำหนักตัวที่มากกว่าผู้ใหญ่ เช่น clindamycin, phenobarbital, carbamazepine และ theophylline⁽⁴⁴⁾ ผู้สูงอายุมีการลดลงของมวลตับ การไหลเวียนของเลือด และการทำงานของเอนไซม์ตับ ทำให้ยากถูกกำจัดได้น้อยลง และยาอยู่ในร่างกายยาวนานขึ้น โดยเฉพาะยาที่ถูกกำจัดทางตับเป็นหลัก เช่น lidocaine, metoprolol และ propranolol⁽⁴⁵⁾

ผลของอายุต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ยังไม่ชัดเจน มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ปลูกถ่ายไขกระดูกที่ได้รับยา tacrolimus ทางหลอดเลือดดำ พบว่า เด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี มีค่า CL ของยา tacrolimus และต้องการขนาดยาต่อน้ำหนักตัวมากกว่าเด็กโต โดยเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี มี CL ของยา tacrolimus เท่ากับ 0.159 ± 0.082 ลิตร/ชั่วโมง/กก. เด็กอายุ 6-12 ปี มี CL ของยา tacrolimus เท่ากับ 0.109 ± 0.053 ลิตร/ชั่วโมง/กก. และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี มี CL ของยา tacrolimus เท่ากับ 0.104 ± 0.068 ลิตร/ชั่วโมง/กก. อาจเนื่องจากการทำงานของเอนไซม์ CYP3A และการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงมวลตับแตกต่างกัน ซึ่งวัยเด็กมีการทำงานของเอนไซม์ CYP3A มากที่สุด และจะค่อย ๆ ลดลงเมื่อมีอายุมากขึ้น อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่า เด็ก และผู้ใหญ่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP3A จากไมโครโซมของเซลล์ตับไม่มีแตกต่างกัน ดังนั้น CL ของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้น อาจมีปัจจัยอื่นนอกเหนือจากการทำงานที่เพิ่มขึ้นของเอนไซม์⁽⁸⁾

4. น้ำหนักตัว

การเปลี่ยนแปลงของน้ำ และไขมันในร่างกายมีผลต่อการกระจายยา ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจะมี volume of distribution ของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีลดลง เช่น ยาปฏิชีวนะ ทำให้ต้องลดขนาดยาต่อน้ำหนักตัว และผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนอาจมี volume of distribution ของยาที่มีคุณสมบัติละลายไขมันได้ดีเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น ทำให้อาจไม่ต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา หรือเพิ่มขนาดยาต่อน้ำหนักตัว

ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนอาจมีการกำจัดยาออกทางไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากมี blood volume และ cardiac output มากขึ้น ทำให้มี renal blood flow และ GFR เพิ่มขึ้น ผู้ที่มีภาวะอ้วนจึงมี renal clearance ของยาบางชนิดสูงกว่าผู้ที่มิมีน้ำหนักปกติ เช่น cimetidine และ aminoglycosides⁽⁴⁴⁾

Zhao และคณะ⁽²²⁾ พบว่า น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นส่งผลต่อ V_c/F , V_p/F , Q/F และ CL/F ของยา tacrolimus สูงขึ้น ในผู้ป่วยเด็กที่ปลูกถ่ายไต ระยะ 2 เดือนแรกหลังปลูกถ่าย 50 คน อายุ 10 ± 5 ปี น้ำหนัก 30.1 ± 14.7 กก. ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต 21 ± 12 (7-54) วัน ได้รับ tacrolimus ขนาดยา 0.15 ± 0.09 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง ตรวจวัดระดับยาที่เวลาก่อนให้ยา และหลังให้ยา 1, 2, 3, 6 และ 12 ชั่วโมง มีระดับยา 289 ตัวอย่าง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา enzyme multiplied immunoassay พบว่า น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น ทำให้ V_c/F , V_p/F , Q/F และ CL/F ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $V_c/F = 57.9 \times (Wt/70)$, $V_p/F = 966 \times (Wt/70)$, $Q/F = 79.7 \times (Wt/70)^{0.75}$ และ $CL/F = 13.9 \times (Wt/70)^{0.75} \times (2.26^{FLAG1}) + 7.11 \times (1.74^{FLAG2})$ เมื่อ Wt คือ น้ำหนัก (allometric scale, กก.), $FLAG1$ คือ CYP3A5 genotype (ถ้ามี CYP3A5*3/*3 genotype $FLAG1=0$ แต่ถ้ามี CYP3A5*1 allele genotype $FLAG1=1$) และ $FLAG2$ คือ hematocrit (ถ้ามี hematocrit มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 33 $FLAG2=0$ แต่ถ้า hematocrit น้อยกว่า ร้อยละ 33 $FLAG2 = 1$)

Sam และคณะ⁽⁴⁶⁾ พบว่า น้ำหนักเพิ่มขึ้น ส่งผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus สูงขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 31 คน (ผู้หญิง 8 คน และผู้ชาย 23 คน) เป็นเด็ก 15 คน ผู้ใหญ่ 16 คน มีอายุ 40.5 (1.41-67) ปี น้ำหนัก 55 (6.5-127) กก. ตรวจวัดระดับยาที่เวลาก่อนให้ยาจาก whole blood 213 ตัวอย่าง และจากพลาสมา 157 ตัวอย่าง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา HPLC-MS พบว่า เมื่อวิเคราะห์จากระดับยาใน whole blood น้ำหนักตัวที่มากขึ้น ส่งผลให้ apparent whole blood oral clearance เพิ่มขึ้น 0.237 ลิตร/ชั่วโมง ต่อน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น 1 กก. หรือมีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.7 และเมื่อวิเคราะห์จากระดับยาในพลาสมา พบว่า น้ำหนักตัวส่งผลให้ apparent plasma oral clearance เพิ่มขึ้น 10.5 ลิตร/ชั่วโมง ต่อน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น 1 กก. หรือมีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 2

5. อันตรกิริยาของยา

การใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาของยา อาจมีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ควรมีการติดตามผลการรักษาหรือปรับขนาดยาให้เหมาะสม ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus โดยผ่านทางกรกระตุ้น หรือยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ CYP3A และ P-glycoprotein ได้ไว้แสดงในตารางที่ 2.3 และตารางที่ 2.4

ตารางที่ 2.3 ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาของยา โดยผ่านทางกรกระตุ้น หรือยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ cytochrome P450 3A

ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยา กับยา tacrolimus	รายงานการเกิดอันตรกิริยา			กลไกการเกิดอันตรกิริยา
	In vitro / animal study	Controlled clinical trial	Clinical observation	
Chloramphenicol	-	-	ใช่	Nonspecific CYP inhibitor
Clarithromycin	-	ใช่	ใช่	Inhibition of CYP3A
Clotrimazole	-	-	ใช่	Inhibition of CYP3A
Cyclosporine	ใช่ / ไม่ใช่	-	ใช่	Inhibition of CYP3A
Dexamethasone	ใช่	-	-	Induction of CYP3A
Diltiazem	ใช่	-	ใช่	Inhibition of CYP3A
Erythromycin	ใช่	-	ใช่	Inhibition of CYP3A
Fluconazole	ใช่	ใช่	ใช่	Inhibition of CYP3A
Itraconazole	ใช่	-	ใช่	Inhibition of CYP3A
Ketoconazole	ใช่	ใช่	ใช่	Inhibition of CYP3A
Methylprednisolone	-	-	ใช่	Inhibition of CYP3A
Nicardipine	ใช่	-	-	Inhibition of CYP3A
Phenobarbital	ใช่	-	-	Induction of CYP3A
Protease inhibitor	-	-	ใช่	Inhibition of CYP3A
Rifampin	ใช่	ใช่	ใช่	Induction of CYP3A
Sirolimus	ใช่	-	ใช่	Inhibition of CYP3A (เมื่อได้รับขนาดมากกว่า 2 มก./วัน)
Verapamil	ใช่	-	-	Inhibition of CYP3A
Voriconazole	-	ใช่	-	Inhibition of CYP3A

หมายเหตุ รวบรวมรายงานการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาโดย Christians และคณะ⁽³⁶⁾

ตารางที่ 2.4 ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาของยาโดยผ่านทางกรกระตุ้น หรือยับยั้ง P-glycoprotein⁽⁴⁷⁾

P-glycoprotein inhibitors	P-glycoprotein inducers
Anti-HIV drugs Nelfinavir Ritonavir Saquinavir	Anti-HIV drugs Amprenavir Nelfinavir Ritonavir
Cardiac drugs Atorvastatin Felodipine Diltiazem Nicardipine Verapamil	Cardiac drugs Diltiazem Nifedipine Nicardipine Verapamil
Antibiotics Clarithromycin Erythromycin	Antibiotics Erythromycin Rifampicin
Immunosuppressive agents Cyclosporine Sirolimus Tacrolimus	Immunosuppressive agents Cyclosporine Prednisolone Sirolimus Tacrolimus
Antifungals Ketoconazole Clotrimazole Itraconazole	Antifungals -
Anticancer drugs Cisplatin Doxorubicin Etoposide Fluorouracil Methotrexate Vinblastine Vincristine	Anticancer drugs Vinblastine

Zahir และคณะ⁽²³⁾ พบว่า การใช้ร่วมกับยา fluconazole และ diltiazem ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 67 คน (ผู้หญิง 22 คน และผู้ชาย 45 คน) อายุ 46.2 ± 12.7 ปี มีระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ 40.2 ± 17.3 (14-94) วัน ผู้ป่วยได้รับ tacrolimus ขนาดยา 7.6 ± 4.8 มก./วัน วิเคราะห์จากระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่วัดจาก whole blood จำนวน 694 ตัวอย่าง ที่เวลาหลังรับประทานยา 9.8 ± 1.5 (6-13) ชั่วโมง มีความเข้มข้นยา 11.1 ± 5.64 นาโนกรัม/มล. พบว่า การใช้ร่วมกับยา fluconazole (จำนวน 29 คน) และ diltiazem (จำนวน 10 คน) ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง 7.4 และ 2.1 ลิตร/ชั่วโมง ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $CL/F = 21.3 + 9.8 \times (1-HEM) + 3.4 \times (1-ALB) - 2.1 \times (1-DIL) - 7.4 \times (1-FLU)$ เมื่อ HEM คือ hematocrit (ถ้ามีระดับ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 35 HEM = 0 แต่ถ้าไม่ใช่ HEM = 1), ALB คือ albumin (ถ้ามีระดับ albumin น้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. ALB = 0 แต่ถ้าไม่ใช่ ALB = 1), DIL คือ การใช้ diltiazem (ถ้าใช้ยา DIL = 0 แต่ถ้าไม่ใช่ยา DIL = 1), FLU คือ การใช้ fluconazole (ถ้าใช้ยา FLU = 0 แต่ถ้าไม่ใช่ยา FLU = 1)

Undre และคณะ⁽²⁴⁾ พบว่า ขนาดยา corticosteroids มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ CL/F ของยา tacrolimus ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตระยะ 1 ปีแรกหลังปลูกถ่ายไต จำนวน 303 คน (ผู้หญิง 107 คน และผู้ชาย 196 คน) อายุ 46.6 (18-72) ปี น้ำหนัก 67.6 (33-130) กก. วิเคราะห์จาก whole blood trough concentration ของยา tacrolimus โดยใช้เครื่องวัดระดับยา MEIA และหาค่า CL/F ของยา โดยการคำนวณจากสัดส่วนระหว่างขนาดยา tacrolimus ที่ได้รับต่อ whole blood trough concentration พบว่า ในระยะ 2-12 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต ขนาดยารับประทาน corticosteroids ที่สูงขึ้น (adjusted to doses equivalent to prednisolone) มีความสัมพันธ์กับ CL/F ของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($r = 0.94, p = 0.0172$)

Antignac และคณะ⁽¹⁷⁾ พบว่า การใช้ร่วมกับยา prednisolone ขนาดมากกว่า 25 มก. ส่งผลให้ CL ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 83 คน (ผู้หญิง 29 คน ผู้ชาย 54 คน) อายุ 45 ± 13 ปี น้ำหนัก 66 ± 13 กก. ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต 38 ± 27 วัน วิเคราะห์ข้อมูลจาก whole blood trough concentration ของยา tacrolimus 1,589 ตัวอย่าง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา MEIA พบว่า การใช้ prednisolone ขนาดมากกว่า 25 มก. ส่งผลให้ CL ของยาเพิ่มขึ้น 1.575 เท่า เมื่อเทียบกับการใช้ prednisolone ในขนาดต่ำกว่า 25 มก. มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $CL = CL_{\min} \times [1 + POD^{Y_{CL}} / (POD^{Y_{CL}} + TCL_{50}^{Y_{CL}})] \times EPRD$ เมื่อ POD คือ จำนวนวันหลังปลูกถ่ายไต (วัน), EPRD คือ การใช้ยา prednisolone (ถ้าใช้ขนาดยา prednisolone

> 25 มก. $EPRD = 1+0.575$ หรือถ้าใช้ขนาดยา prednisolone < 25 มก. $EPRD = 1$), CL_{min} คือ 1.81 ลิตร/ชั่วโมง, γCL คือ 2.54 และ TCL_{50} คือ 3.81 วัน

6. อวัยวะที่ปลูกถ่าย

การปลูกถ่ายอวัยวะที่แตกต่างกัน มีผลให้การดูดซึมยา และการกำจัดยา tacrolimus แตกต่างกัน เกสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไต ปลูกถ่ายตับ และอาสาสมัครสุขภาพดี มีค่าต่างกัน ซึ่งอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของขนาดยา steroid ที่ใช้ ยาคุมกำเนิดที่รับประทาน หรือระดับการทำงานของอวัยวะที่มีหน้าที่ขจัดยาออกจากร่างกายของผู้ป่วยแต่ละราย⁽⁸⁾

7. การทำงานของตับผิดปกติ

โรคตับ เช่น ตับแข็ง (cirrhosis), alcohol liver disease, viral hepatitis และ hepatoma ส่งผลให้ประสิทธิภาพของปฏิกิริยา oxidation ในกระบวนการกำจัดยาบางชนิดผิดปกติไป⁽⁴⁵⁾ ยา tacrolimus ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นหลัก (ร้อยละ 99) การทำงานของตับที่ผิดปกติ อาจส่งผลต่อการกำจัดยา tacrolimus

Staatz และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่าระดับ AST เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 70 คน (ผู้หญิง 27 คน และผู้ชาย 43 คน) อายุ 43.6 ± 14.0 ปี น้ำหนัก 73.5 ± 15.9 กก. มีระยะเวลาที่ใช้ยา tacrolimus 128 (2-1475) วัน วิเคราะห์จากระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus 1,060 ตัวอย่าง ที่เวลาหลังรับประทานยา 12.3 ± 1.4 ชั่วโมง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา LC-MS พบว่า ระดับ AST สูงขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $CL/F = 23.6 + 31.9/DOT + 76.7/AST$ เมื่อ DOT คือ จำนวนวันที่ได้รับยา tacrolimus (วัน), AST คือ ระดับ AST (ยูนิต/ลิตร) และเมื่อนำแบบจำลองที่ได้มาคำนวณหาขนาดยา maintenance dose พบว่า ที่ระยะเวลาหลังได้รับยา tacrolimus 7, 14, 30, 90, 180 และ 365 วัน กลุ่มที่มีระดับ AST สูง ($AST=200$ ยูนิต/ลิตร) จะต้องการใช้ขนาดยา tacrolimus น้อยกว่ากลุ่มที่มีระดับ AST ปกติ ($AST=20$ ยูนิต/ลิตร)

Antignac และคณะ⁽⁴⁸⁾ พบว่า ระดับ AST เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีระยะเวลาในการกำจัดยา tacrolimus นานขึ้น ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 37 คน (ผู้หญิง 11 คน และผู้ชาย 26 คน) อายุ 49 ± 11.5 ปี ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ 29 ± 12 (11-66) วัน ได้รับ tacrolimus ขนาดยา 0.083 ± 0.061 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง วิเคราะห์ข้อมูลจาก whole blood trough concentration ของยา tacrolimus 728 ตัวอย่าง มีความเข้มข้น 11 ± 5.6 นาโนกรัม/มล. โดยใช้เครื่องวัดระดับยา MEIA พบว่า ระดับ AST เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีระยะเวลาในการกำจัดยานานขึ้น

(time need to obtain 50% maximum clearance, TCL_{50}) มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $TCL_{50} = TV(TCL_{50}) (AST/AST \text{ median value})^{\theta_{AST}}$ เมื่อ TCL_{50} คือ ระยะเวลาที่ CL/F เท่ากับ ร้อยละ 50 ของค่า CL/F สูงสุด, $TV(TCL_{50})$ คือ 6.3 วัน, AST คือ ระดับ AST (ยูนิต/ลิตร), AST median value คือ 46 ยูนิต/ลิตร และ θ_{AST} คือ 0.28

8. ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus

ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus ที่เปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้การกำจัดยา tacrolimus ลดลง อาจเนื่องจากหลังปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยเริ่มมีการทำงานของร่างกายคงที่มีภาวะเครียดหลังการผ่าตัดลดลง (postsurgical stress), ระดับ hematocrit และ albumin คงที่มากขึ้น หรือขนาดยา corticosteroids ที่ได้รับลดลง⁽⁸⁾

Staatz และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่า จำนวนวันที่ได้รับยา tacrolimus นานขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 70 คน อายุ 43.6 ± 14.0 ปี น้ำหนัก 73.5 ± 15.9 กก. มีระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus 128 (2-1475) วัน วิเคราะห์จากระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus 1,060 ตัวอย่าง ที่เวลาหลังรับประทานยา 12.3 ± 1.4 ชั่วโมง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา LC-MS พบว่า ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus ยาวนานขึ้น มีความสัมพันธ์กับ CL/F ของยาที่ลดลง โดยมีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $CL/F = 23.6 + 31.9/DOT + 76.7/AST$ เมื่อ DOT คือ จำนวนวันที่ได้รับยา tacrolimus (วัน), AST คือ ระดับ AST (ยูนิต/ลิตร)

Christiaans และคณะ⁽⁴⁹⁾ พบว่า ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไตนานขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 10 คน อายุมากกว่า 18 ปี ตรวจระดับยาคนละ 10 ตัวอย่าง ในระยะ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ในสัปดาห์ที่ 3, เดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 หลังปลูกถ่ายไต โดยใช้เครื่องวัดระดับยา MEIA พบว่า ที่ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต 3 สัปดาห์, 6 เดือน และ 12 เดือน ผู้ป่วยมี CL/F ของยา tacrolimus เท่ากับ 38.7, 33.7 และ 25.4 ลิตร/ชั่วโมง ตามลำดับ

Hu และคณะ⁽⁵⁰⁾ พบว่า ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus นานขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 30 คน อายุ $40.2 (23.0-57.0)$ ปี น้ำหนัก $61.1 (46-60)$ กก. ผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus แบบ primary therapy (7 คน) และ rescue therapy (23 คน) โดยได้รับยา tacrolimus มาแล้วเป็นเวลา 12.8 (3-31) เดือน วิเคราะห์จาก whole blood trough concentration ของยา tacrolimus โดยใช้เครื่องวัดระดับยา MEIA และหาค่า CL/F ของยา โดยการคำนวณจากสัดส่วนระหว่างขนาดยา tacrolimus ที่ได้รับต่อ whole blood trough concentration พบว่า ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus เปลี่ยนแปลงไป 1 เดือน ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง 0.012 ลิตร/กก./วัน ($p = 0.013$)

Pou และคณะ⁽⁵¹⁾ ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 50 คน ระยะ 1 ปีแรกหลังปลูกถ่ายตับ วิเคราะห์จาก whole blood trough concentration ของยา tacrolimus 1,489 ตัวอย่าง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา MEIA พบว่า ที่ระยะ 1 เดือน และ 1 ปี หลังปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยต้องการขนาดยา tacrolimus เพื่อรักษาระดับยาให้เหมาะสม ลดลงจาก 0.12 มก./กก./วัน เป็น 0.06 มก./กก./วัน ตามลำดับ และระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับมีความสัมพันธ์เชิงลบกับค่าสัดส่วนระหว่างขนาดยา และ trough blood concentration ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.3893$, $p < 0.0001$) และที่ระยะ 1 เดือน และ 1 ปี หลังปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยมีค่าสัดส่วนระหว่างขนาดยา และ trough blood concentration ลดลงจาก 0.0144 เป็น 0.0053 ตามลำดับ

อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาแสดงผลขัดแย้งกับการศึกษาข้างต้น โดยพบว่า ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายอวัยวะ มีผลให้ clearance ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁽¹⁷⁾ และปลูกถ่ายตับ⁽⁴⁸⁾ ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในระยะ 2 เดือนแรก 83 คน อายุ 45 ± 13 ปี น้ำหนัก 66 ± 13 กก. ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต 38 ± 27 วัน วิเคราะห์ข้อมูลจาก whole blood trough concentration ของยา tacrolimus 1,589 ตัวอย่าง พบว่า เมื่อมีจำนวนวันหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตมากขึ้น มีผลให้ CL ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น โดยจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเป็นร้อยละ 50 ของค่า CL สูงสุด ที่ 3.8 ± 0.53 วัน แล้วเริ่มเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ และคงที่หลังปลูกถ่ายไตนานประมาณ 2 เดือน⁽¹⁷⁾ และการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ⁽⁴⁸⁾ 37 คน อายุ 49 ± 11.5 ปี ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ 29 ± 12 (11-66) วัน วิเคราะห์ข้อมูลจาก whole blood trough concentration ของยา tacrolimus 728 ตัวอย่าง มีความเข้มข้น 11 ± 5.6 นาโนกรัม/มล. พบว่า จำนวนวันหลังปลูกถ่ายตับ ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus สูงขึ้น มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $CL/F = CL_{max} \times POD^\gamma / (TCL_{50}^\gamma + POD^\gamma)$ เมื่อ CL_{max} คือ 36 ลิตร/ชั่วโมง, γ คือ 4.9, TCL_{50} คือ 6.3 วัน และ POD คือ จำนวนวันหลังปลูกถ่ายตับ (วัน)⁽⁴⁸⁾

9. Hematocrit

Tacrolimus จับรวมตัวกับ erythrocyte ได้ดี⁽⁸⁾ ระดับของ erythrocyte ที่เปลี่ยนแปลงไป อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

Undre และคณะ⁽²⁴⁾ พบว่า ในระยะ 12 สัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต hematocrit มีความสัมพันธ์เชิงลบกับ CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.84$, $p = 0.017$) ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 303 คน อายุ 46.6 (18-72) ปี น้ำหนัก 67.6 (33-130) กก. และหาค่า CL/F ของยา โดยการคำนวณจากสัดส่วนระหว่างขนาดยา tacrolimus ที่ได้รับต่อ whole blood trough concentration

Benkali และคณะ⁽²⁰⁾ พบว่า ระดับ hematocrit เพิ่มขึ้นส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 32 คน อายุ 54 (20-71) ปี น้ำหนัก 65 (49-97) กก. hemoglobin 10 (7-13) กรัม/ดล. และ hematocrit ร้อยละ 28.6 (ร้อยละ 21-39) โดยวิเคราะห์ระดับยา tacrolimus จาก whole blood หลังให้ยา 5 interval ที่เวลาก่อนให้ยา (trough blood concentration) และเวลาหลังให้ยา 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 และ 9 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 1, 2, เดือนที่ 1, 3 และ 6 และวัดระดับยาเพิ่มเติม ที่เวลาหลังให้ยา 12 ชั่วโมง ในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 หลังปลูกถ่ายไต และใช้เครื่องวัดระดับยา turbulent flow chromatography with tandem mass spectrometry พบว่า ระดับ hematocrit เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์เชิงลบกับ CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ($r^2 = 0.24$)

Zhao และคณะ⁽²²⁾ พบว่า hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 33 ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยเด็กที่ปลูกถ่ายไต 50 คน อายุ 10 ± 5 ปี น้ำหนัก 30.1 ± 14.7 กก. ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต 21 ± 12 (7-54) วัน ระดับ hemoglobin 10.3 ± 1.4 กรัม/ดล. hematocrit ร้อยละ 30.9 ± 4.1 ตรวจวัดระดับยาที่เวลาก่อนให้ยา และหลังให้ยา 1, 2, 3, 6 และ 12 ชั่วโมง มีระดับยาทั้งหมด 289 ตัวอย่าง พบว่า ผู้ป่วยที่มี hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 33 มีค่า CL/F ของยา tacrolimus มากกว่าผู้ป่วยที่มี hematocrit มากกว่าร้อยละ 33 อย่างมีนัยสำคัญ (23.3 ± 9.8 และ 16.3 ± 5.8 ลิตร/ชั่วโมง ตามลำดับ, $p = 0.007$)

Zahir และคณะ⁽²³⁾ พบว่า hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 35 ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 67 คน อายุ 46.2 ± 12.7 ปี มีระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต 40.2 ± 17.3 (14-94) วัน ระดับ hematocrit ร้อยละ 41 (ร้อยละ 25-46) วิเคราะห์จากระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่วัดจาก whole blood จำนวน 694 ตัวอย่าง ที่เวลาหลังรับประทานยา 9.8 ± 1.5 (6-13) ชั่วโมง มีความเข้มข้น 11.1 ± 5.64 นาโนกรัม/มล. พบว่า ผู้ป่วยที่มี hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 35 จะมีค่า CL/F ของยา tacrolimus มากกว่าผู้ป่วยที่มี hematocrit มากกว่าร้อยละ 35 เท่ากับ 9.8 ลิตร/ชั่วโมง หรือเพิ่มขึ้นร้อยละ 46

Sam และคณะ⁽⁴⁶⁾ พบว่า ระดับ hematocrit ที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ V/F ของยา tacrolimus ลดลง ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 31 คน (ผู้หญิง 8 คน และผู้ชาย 23 คน) เป็นเด็ก 15 คน ผู้ใหญ่ 16 คน มีอายุ 40.5 (1.41-67) ปี น้ำหนัก 55 (6.5-127) กก. hematocrit ร้อยละ 31.1 (ร้อยละ 22.8-46) ตรวจวัดระดับยาที่เวลาก่อนให้ยาจาก whole blood 213 ตัวอย่าง และจากพลาสมา 157 ตัวอย่าง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา HPLC-MS พบว่า เมื่อวิเคราะห์จาก whole blood ระดับ hematocrit เพิ่มขึ้นร้อยละ 1 จะส่งผลให้ V/F ของยา tacrolimus ลดลง 7.83 ลิตร หรือลดลงร้อยละ 3.6 มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา V/F คือ $V_b/F = 217 - 7.83$ ($Hct - 31.1$) + 179 (height-1.61) เมื่อ Hct คือ ระดับ hematocrit (ร้อยละ) และ height คือ ส่วนสูง (เมตร)

10. Albumin

Tacrolimus จับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง ร้อยละ 99 ซึ่งมักจับกับโปรตีน เช่น alpha1 acid glycoprotein, albumin, globulin และ lipoprotein^(8, 11) ระดับของโปรตีนในพลาสมาที่เปลี่ยนแปลงไป อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

Undre และคณะ⁽²⁴⁾ พบว่า ในระยะ 12 สัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต ระดับ albumin มีความสัมพันธ์เชิงลบกับ CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.74, p = 0.047$) ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 303 คน อายุ 46.6 (18-72) ปี น้ำหนัก 67.6 (33-130) กก. และหาค่า CL/F ของยา โดยคำนวณจากสัดส่วนระหว่างขนาดยา tacrolimus ที่ได้รับต่อ whole blood trough concentration

Hu และคณะ⁽⁵⁰⁾ พบว่า ระดับ albumin เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 30 คน อายุ 40.2 (23.0-57.0) ปี น้ำหนัก 61.1 (46-60) กก. ระดับ albumin 4.0 (2.9-4.6) กรัม/ดล. ได้รับยา tacrolimus มาแล้วเป็นเวลา 12.8 (3-31) เดือน และวิเคราะห์หาค่า CL/F ของยา โดยการคำนวณจากสัดส่วนระหว่างขนาดยา tacrolimus ที่ได้รับต่อ whole blood trough concentration พบว่า ระดับ albumin ที่เพิ่มขึ้น 1 กรัม/ดล. ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง 0.014 ลิตร/กก./วัน ($p = 0.0046$)

Zahir และคณะ⁽²³⁾ พบว่า albumin น้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 67 คน อายุ 46.2 ± 12.7 ปี albumin 4.3 (2.3-5.2) กรัม/ดล. วิเคราะห์จากระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่วัดจาก whole blood จำนวน 694 ตัวอย่าง ที่เวลาหลังรับประทานยา 9.8 ± 1.5 (6-13) ชั่วโมง มีความเข้มข้น 11.1 ± 5.64 นาโนกรัม/มล. พบว่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม albumin มากกว่า 3.5 กรัม/ดล. ผู้ป่วยที่มี albumin น้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. จะมีค่า CL/F ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น 3.4 ลิตร/ชั่วโมง หรือเพิ่มขึ้นร้อยละ 16

11. Serum creatinine

Sam และคณะ⁽⁴⁶⁾ พบว่า serum creatinine เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 31 คน (เด็ก 15 คน ผู้ใหญ่ 16 คน) อายุ 40.5 (1.41-67) ปี น้ำหนัก 55 (6.5-127) กก. serum creatinine 60 (15-212) ไมโครโมล/ลิตร วัดระดับยาที่เวลาก่อนให้ยาจาก whole blood 213 ตัวอย่าง และจากพลาสมา 157 ตัวอย่าง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา HPLC-MS พบว่า เมื่อวิเคราะห์จาก whole blood ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 1 ไมโครโมล/ลิตร ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง 0.0801 ลิตร/ชั่วโมง หรือลดลงร้อยละ 0.6 มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ $CL_B/F = 14.1 + 0.237 (BW-55) - 2.93 (ALP) - 0.0801 (SCr - 60)$ เมื่อ BW คือ น้ำหนัก (กก.) ALP คือ alkaline phosphatase (ถ้า ALP มากกว่าหรือเท่ากับ 200 ยูนิต/ลิตร $ALP = 1$ แต่ถ้าไม่ใช่ $ALP = 0$) และ SCr คือ ระดับ serum creatinine (ไมโครโมล/ลิตร)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลัง และไปข้างหน้า (retrospective and prospective descriptive study) เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยอาศัยข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ ซึ่งผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (IRB No. 042/54 วันที่รับรอง 7 เมษายน 2554)

โดยวิธีดำเนินการวิจัยแบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

- | | |
|--------------|---------------------------------|
| ขั้นตอนที่ 1 | การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย |
| ขั้นตอนที่ 2 | การดำเนินการวิจัย |
| ขั้นตอนที่ 3 | การวิเคราะห์ข้อมูล และอภิปรายผล |
| ขั้นตอนที่ 4 | สรุปผล และข้อเสนอแนะ |

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ทบทวนเอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในหัวข้อ การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ข้อมูลยา tacrolimus ปัจจัยที่อาจมีผลต่อ clearance ของยา tacrolimus และการใช้โปรแกรม NONMEM เพื่อเตรียมข้อมูลด้านต่าง ๆ ในการกำหนดขั้นตอน และวิธีดำเนินการวิจัยที่เหมาะสม

2. คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยได้เลือกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เป็นสถานที่ทำการวิจัย เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ มีความพร้อมและความเชี่ยวชาญในการตรวจรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต และได้รับความยินยอมและความร่วมมือจากแพทย์หรือบุคลากรที่เกี่ยวข้องเป็นอย่างดี

3. ประชากร และกลุ่มตัวอย่าง

3.1 ประชากร คือ ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา tacrolimus ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

3.2 กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา tacrolimus ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือน กันยายน พ.ศ. 2554 และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย

3.3 เกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย

คุณสมบัติที่ครบตามเกณฑ์ต่อไปนี้ จะถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมในงานวิจัย

3.3.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

3.3.2 ผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus ชนิดรูปแบบยารับประทาน

3.3.3 ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

3.4 เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากงานวิจัย

คุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ จะถูกคัดออกจากงานวิจัย

3.4.1 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสืบค้นประวัติ หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการได้จากเวชระเบียนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.4.2 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับแข็ง หรือ โรคมะเร็งตับ

3.4.3 ผู้ป่วยในระยะที่ตรวจพบการทำงานของตับผิดปกติ คือ มีระดับเอนไซม์ตับมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (AST > 120 ยูนิต/ลิตร หรือ ALT > 150 ยูนิต/ลิตร)

3.4.4 ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus โดยผ่านทางการกระตุ้น หรือยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ CYP 3A4 และ P-glycoprotein ยกเว้นยา prednisolone ตามรายชื่อยาในภาคผนวก ข

3.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ apparent oral clearance ของยา จำนวน 5 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก การทำงานของไต ระดับ hemoglobin ระดับ albumin และระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus ซึ่ง Hair และคณะ⁽⁵²⁾ ได้แนะนำการคำนวณขนาดตัวอย่างในการใช้สถิติ multivariate analysis ไว้ว่าควรใช้กลุ่มตัวอย่าง 15 ตัวอย่าง ต่อ ตัวแปรต้น 1 ปัจจัย ดังนั้นจะต้องใช้จำนวนตัวอย่างอย่างน้อย 75 คน

4. อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

4.1 เครื่องมือ และอุปกรณ์

4.1.1 ARCHITECT system[®] I1000SR, chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)

4.1.2 IV catheter เบอร์ 22

4.1.3 Extension T connector

4.1.4 หลอดฉีดขนาด 5, 10 และ 20 มล.

4.1.5 เข็มฉีดยา เบอร์ 21

4.1.6 หลอดเก็บเลือดที่มีสารกันเลือดแข็งชนิด EDTA (EDTA tube) 3 มล.

4.1.7 หลอดเก็บเลือด (clot blood tube) ขนาด 3 มล.

4.2 สารเคมี

4.2.1 ARCHITECT tacrolimus calibrators

4.2.2 Abbott Immunosuppressant-MCC

4.2.3 ARCHITECT tacrolimus reagent kit

4.2.4 0.9% Sodium chloride for injection

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

1. การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

1.1 รวบรวมรายชื่อและหมายเลขประจำตัวผู้ป่วย จากฐานข้อมูลประวัติผู้ป่วย ปลุกถ่ายไตที่มาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.2 ทบทวนประวัติการรักษาของผู้ป่วยจากเวชระเบียน เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้างานวิจัย

1.3 ผู้วิจัยเก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้างานวิจัย

2. การดำเนินการวิจัย

เก็บข้อมูลประวัติย้อนหลังและติดตามไปข้างหน้าจากเวชระเบียนของผู้ป่วย โดยเก็บข้อมูลประวัติของผู้ป่วยนับตั้งแต่ ผู้ป่วยเริ่มรับยา tacrolimus และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล (ดังแสดงในภาคผนวก ก) โดยมีรายละเอียด ดังนี้

2.1 บันทึกข้อมูลทั่วไป ได้แก่

2.1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ วันเดือนปีเกิด อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง body mass index (BMI) และประวัติโรคไตก่อนปลูกถ่ายไต

2.1.2 ข้อมูลประวัติการปลูกถ่ายไต ได้แก่ วันเดือนปีที่ผ่าตัดปลูกถ่ายไต ครั้งที่รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ชนิดของการปลูกถ่ายไต HLA mismatch, total ischemia time, cold ischemia time และ warm ischemia time

2.1.3 ข้อบ่งใช้การสั่งใช้ยา tacrolimus ได้แก่ วันเดือนปีที่เริ่มรับยา tacrolimus, primary therapy, rescue therapy, intolerance therapy และยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับร่วม

2.2 บันทึกประวัติการใช้ยา ได้แก่

2.2.1 บันทึกประวัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ tacrolimus, azathioprine, mycophenolate, methylprednisolone, prednisolone, sirolimus, basiliximab, daclizumab, antithymocyte globulin (ATG) และ antilymphocyte globulin (ALG) โดยบันทึก วันเดือนปีที่ได้รับยา และขนาดยาที่ได้รับ

2.2.2 คัดกรองประวัติการใช้ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus ตามรายการในภาคผนวก ข เพื่อคัดเลือกผู้ป่วย หรือข้อมูลระดับยา tacrolimus ตามเกณฑ์การคัดออกจากงานวิจัย

2.3 คัดกรองประวัติผลตรวจระดับ AST และ ALT เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยหรือข้อมูลระดับยา tacrolimus ตามเกณฑ์การคัดออกจากงานวิจัย

2.4 บันทึกผลตรวจระดับ serum creatinine, albumin, hematocrit และ hemoglobin ในวันที่ได้รับการตรวจระดับยา tacrolimus หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ hematocrit และ hemoglobin ภายใน 7 วัน หรือ albumin ภายใน 1 เดือนของวันที่วัดระดับยา

2.5 บันทึกระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus เพื่อนำไปสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา โดยเก็บข้อมูลความเข้มข้นของยา ดังนี้

2.5.1 ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาก่อนรับประทานยามื้อเช้า (morning trough concentration monitoring) จากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ โดยทำการศึกษาย้อนหลังระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือน มีนาคม พ.ศ. 2554 และทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าตั้งแต่เดือน เมษายน พ.ศ. 2554 ถึงเดือน กันยายน พ.ศ. 2554

2.5.2 ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อติดตามระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาก่อนรับประทานยามื้อเช้า และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง โดยมีขั้นตอนการวิเคราะห์หาระดับยา ดังนี้

2.5.2.1 เก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วย คนละจำนวน 7 ครั้ง

2.5.2.2 วิธีการเจาะเลือดผู้ป่วย จะใช้วิธีการคาเข็มไว้ในหลอดเลือดดำ บริเวณแขน เพื่อดูดเลือดตามเวลาที่กำหนดจนครบครั้งสุดท้ายแล้วจึงถอดเข็มออก และใช้เลือดปริมาณครั้งละ 3 มล. เพื่อนำไปวัดระดับความเข้มข้นยา tacrolimus ยกเว้น ที่เวลาก่อนรับประทานยามื้อเช้าจะเก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 9 มล. เพื่อแบ่งตัวอย่างเลือดปริมาณ 6 มล. ไปตรวจผลทางห้องปฏิบัติการตามข้อ 2.6 ต่อไป

2.5.2.3 ตัวอย่างเลือดที่นำไปตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus จะถูกเก็บไว้ในหลอดเก็บเลือด EDTA ที่อุณหภูมิ 4 เซลเซียส แล้วนำส่งตรวจความเข้มข้นของยาพร้อมกันในเช้าวันรุ่งขึ้น และทำการวัดระดับยาภายใน 48 ชั่วโมง หลังเก็บเลือด⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

2.6 ส่งตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับ serum creatinine, albumin, hematocrit และ hemoglobin ในวันที่ผู้ป่วยได้รับการวัดระดับยา

3. วิธีวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus

ส่งตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่ห้องปฏิบัติการพิเศษรวม ตึก อานันท์มหิตล ปรมราชานุรักษ์ ชั้น 11 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA, ARCHITECT system[®] I1000SR, Abbott Laboratories) โดยปฏิบัติตามขั้นตอนการวัดระดับยาของบริษัทผู้ผลิต

3.1 ARCHITECT tacrolimus calibrators (Lot. no. 47K05910)

ARCHITECT tacrolimus calibrators มีความเข้มข้นยา tacrolimus ได้แก่

Bottle	Tacrolimus concentration (นาโนกรัม/มล.)
A	0.0
B	3.0
C	6.0
D	12.0
E	20.0
F	30.0

หมายเหตุ Preservative: Sodium azide and antimicrobial agents

3.2 Abbott Immunosuppressant-MCC (Lot. no. 95050)

Abbott Immunosuppressant-MCC มีความเข้มข้นยา tacrolimus ได้แก่

Bottle	Tacrolimus concentration (นาโนกรัม/มล.)	
	Standard	Study
	Mean (range)	Mean±SD (range)
L	5.1 (3.6-6.7)	5.5 ± 0.2 (5.2-6.0)
M	11.0 (7.7-14.3)	12.1 ± 0.6 (11.1-13.6)
H	21.7 (15.2-28.2)	23.3 ± 0.9 (21.7-25.3)

หมายเหตุ Preservative: Sodium azide and antimicrobial agents

Standard tacrolimus concentration คือ ระดับความเข้มข้นของ ARCHITECT tacrolimus controls ที่ใช้

Study tacrolimus concentration คือ ระดับความเข้มข้นของ ARCHITECT tacrolimus controls ที่ตรวจวัดได้ ในการวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลา ก่อนและหลังรับประทานยามื้อเช้า 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง

3.3 ARCHITECT tacrolimus reagent kit (Lot. no. 93403M500)

ARCHITECT tacrolimus reagent kit ประกอบด้วย

Bottle	Components
MICROPARTICLES (6.6 ml/100 test bottle)	Anti-tacrolimus (mouse, monoclonal) coated microparticles in EDTA buffer with protein (bovine) stabilizer. Preservatives: sodium azide and ProClin 950
CONJUGATE (7.8 ml/100 test bottle)	Tacrolimus acridinium-labeled conjugate in citrate buffer with protein (bovine) stabilizer. Preservatives: ProClin 300
ASSAY DILUENT (8.9 ml/100 test bottle)	MES buffer and sodium chloride Preservatives: ProClin 950 and ProClin 300

ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ถูกวัดด้วยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA, ARCHITECT system[®] I1000SR, Abbott Laboratories) จากข้อมูลของบริษัทผู้ผลิต⁽⁵⁶⁾ มีผลการตรวจรับรองวิธีวิเคราะห์ ดังนี้

- Sensitivity: ARCHITECT tacrolimus assay มี lower limit of quantification เท่ากับ 0.8 นาโนกรัม/มล. และ upper linear range of assay เท่ากับ 30 นาโนกรัม/มล.
- Precision: Intra-assay variability และ interassay variability ที่ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus 5, 11 และ 22 นาโนกรัม/มล. (Abbott Immunosuppressant-MCC) มีค่า coefficient of variation (CV%) น้อยกว่า ร้อยละ 10
- Accuracy: ที่ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus 6.9, 9.3, 15.2 และ 18.8 นาโนกรัม/มล. มีค่า mean recovery เท่ากับ ร้อยละ 102 (98-107)

เนื่องจากเครื่องวัดระดับยา ARCHITECT tacrolimus assay สามารถตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ได้ที่ความเข้มข้นน้อยกว่า 30 นาโนกรัม/มล. ดังนั้นในการศึกษาเมื่อตรวจพบระดับความเข้มข้นของยาที่ระดับมากกว่า 30 นาโนกรัม/มล. ทำการ dilute ตัวอย่างเลือดก่อนนำไปวัดระดับยาด้วย ARCHITECT tacrolimus calibrator A ตามขั้นตอนการวิเคราะห์ระดับยา

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล และอภิปรายผล

1. วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS for window version 17.0 (SPSS Co., Ltd., Bangkok Thailand.) ซึ่งใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และช่วงกว้างของข้อมูล

2. วิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

นำข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือด มาวิเคราะห์หาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยใช้โปรแกรม NONMEM (NONMEM[®] version VI, ICON Development Solutions, Ellicott city, MD, USA) โดยมีรายละเอียด ดังนี้

2.1 วิเคราะห์หา base model^(14, 15, 37, 38) ประกอบด้วย 2 ส่วน ดังนี้

2.1.1 วิเคราะห์ structural model

ซึ่งใช้หาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ที่สามารถอธิบายความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา โดยทดสอบแบบจำลองระหว่าง one compartment model with first order absorption และ two compartment model with first order absorption

2.1.2 วิเคราะห์ statistical model

2.1.2.1 การวิเคราะห์ interindividual variability model ซึ่งใช้ประมาณค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความหลากหลายระหว่างบุคคล ดังสมการ

$$\text{Individual value} = \text{Average value} \pm \text{Interindividual variability error}$$

โดยทดสอบ interindividual variability model ด้วยแบบจำลอง 3 แบบ คือ additive model, proportional model และ exponential model ดังแสดงในสมการต่อไปนี้

$$\text{Additive model:} \quad CL_i = TVCL + \eta_{iCL}$$

$$\text{Proportional model:} \quad CL_i = TVCL \times (1 + \eta_{iCL})$$

$$\text{Exponential model:} \quad CL_i = TVCL \times \exp^{\eta_{iCL}}$$

เมื่อ CL_i คือ individual clearance, TVCL คือ typical value (average value) ของ clearance และ η_i คือ interindividual variability; ความต่างระหว่าง individual และ typical value parameter

2.1.2.2 การวิเคราะห์ residual variability model ซึ่งใช้ประมาณค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ความคลาดเคลื่อนจากการวัดระดับยา ดังสมการ

$$\text{Observed value} = \text{Predicted value} \pm \text{Residual variability error}$$

โดยทดสอบ residual variability model ด้วยแบบจำลอง 4 แบบ คือ additive model, proportional model, exponential model และ additive-proportional model ดังแสดงในสมการต่อไปนี้

$$\text{Additive model: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} + \epsilon_{ij}$$

$$\text{Proportional model: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} \times (1 + \epsilon_{ij})$$

$$\text{Exponential model: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} \times \exp^{\epsilon_{ij}}$$

$$\text{Additive-proportional model: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} + C_{\text{pred}, ij} \times \epsilon_{1, ij} + \epsilon_{2, ij}$$

เมื่อ $C_{\text{pred}, ij}$ คือ individual predicted concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j , $C_{\text{obs}, ij}$ คือ observed concentration และ ϵ_{ij} คือ residual variability; ความต่างระหว่าง observed และ predicted concentration

การพิจารณาคัดเลือก base model ที่เหมาะสมกับข้อมูลจะใช้เกณฑ์การตัดสินใจคัดเลือกจาก แบบจำลองที่ให้ค่า OFV น้อยที่สุด, ได้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเหมาะสมและคงที่, relative standard error มีค่าน้อย, random error parameter มีค่าน้อย และเป็นแบบจำลองที่มีผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ระหว่างค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลอง และค่าจริงที่เกิดขึ้น โดยพิจารณาจากการพล็อตกราฟระหว่าง population predicted concentration กับ observed concentration ว่ามีความสอดคล้องสัมพันธ์กัน และพล็อตกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง weighted residuals กับ population predicted concentration ว่ามีการกระจายอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ± 3 นาโนกรัม/มล. (14, 15, 37, 38)

2.2 วิเคราะห์หา covariate model^(14, 37, 39, 40)

นำปัจจัย (covariate, COV) ที่อาจมีผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus จำนวน 5 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก การทำงานของไต ระดับ hemoglobin ระดับ albumin และระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus ซึ่งวัดเป็น continuous covariates มาวิเคราะห์สร้าง covariate model โดยใช้วิธี stepwise approach ปัจจัยแต่ละตัวถูกวิเคราะห์โดยใช้ค่าจริงที่วัดได้ (ไม่ใช่ค่าความแตกต่างจาก covariate median หรือ normalized covariate ด้วย covariate median; linear centered model, power with

normalized covariate model และ exponential with normalized covariate model) เนื่องจากเพื่อจะได้สมการที่มีรูปแบบที่ง่ายกว่า และอาจนำสมการที่ได้ไปใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า covariate median ไม่เท่ากับกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา ปัจจัยแต่ละตัวจะถูกวิเคราะห์ในรูปแบบจำลองต่าง ๆ ดังนี้

Linear:

$$CL = \theta_1 + \theta_2 \times COV$$

Power:

$$CL = \theta_1 \times COV^{\theta_2}$$

Exponential:

$$CL = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times COV)$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value ของ parameter ที่มี individual covariate เท่ากับ 0, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อ covariate เปลี่ยนไป 1 หน่วย และ COV คือ continuous covariate

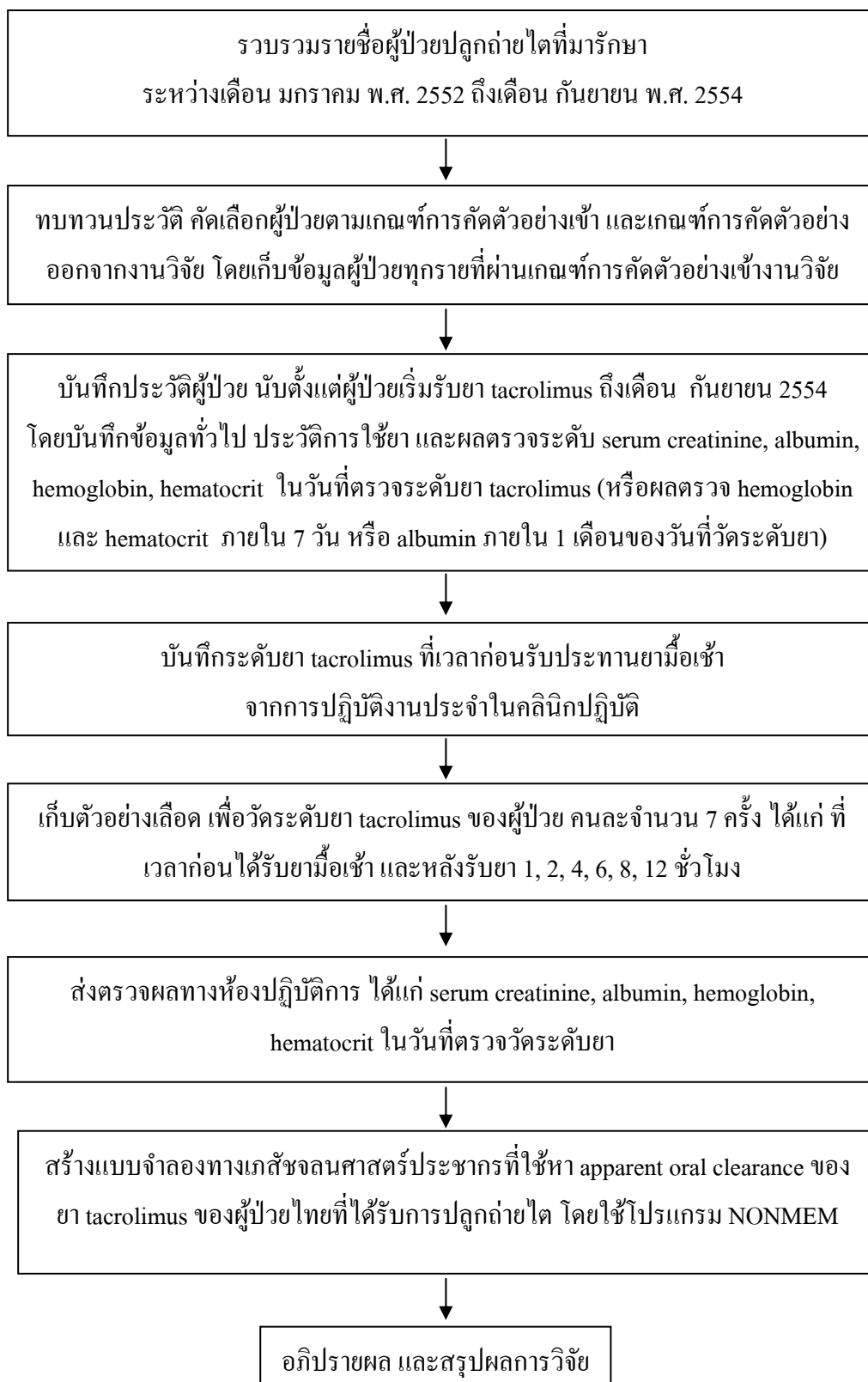
การพิจารณาหา covariate model ที่เหมาะสม โดยการเพิ่ม covariate ครั้งละ 1 ปัจจัย เข้าไปใน base model (forward inclusion step) เกณฑ์การคัดเลือก covariate ประเมินจากค่าความต่างระหว่างค่า OFV ของ base model กับค่า OFV ของ covariate model ถ้ามีค่าความต่างลดลงอย่างน้อย 3.84 ($p < 0.05$) จะถือว่าปัจจัยนั้นถูกนำเข้ามาเป็น full model และเมื่อได้ full model ที่มีหลายปัจจัยอยู่ใน model แล้ว จะตัด covariate ออกทีละปัจจัย (backward elimination step) โดยมีเกณฑ์การคัดออกประเมินจากค่าความต่างระหว่าง OFV ถ้ามีค่าเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 6.64 ($p < 0.01$) จะถือว่าปัจจัยนั้นยังคงอยู่เป็น final model^(14, 37, 39, 40)

3. อภิปรายผล

อภิปรายผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะต่าง ๆ เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการนำไปใช้หรือการวิจัยในครั้งต่อไป



รูปที่ 3.1 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

บทที่ 4

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาประกอบด้วยข้อมูล 4 ตอน ดังนี้

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ตอนที่ 2 ข้อมูลการใช้ยา และระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus

ตอนที่ 3 การวิเคราะห์หา Base model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus

ตอนที่ 4 การวิเคราะห์หา Covariate model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus

ตอนที่ 5 การวิเคราะห์หา Covariate model จากแบบจำลองที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการนำไปใช้ (simple model) ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง และไปข้างหน้า ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง กันยายน พ.ศ. 2554 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด จำนวน 77 คน ในจำนวนนี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาความเข้มข้นยาเพิ่มเติมอีกคนละ 7 ครั้ง ที่เวลา ก่อน และหลังรับประทานยา tacrolimus 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง จำนวน 26 คน

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 77 คน เป็นชาย 48 คน (ร้อยละ 62.30) และหญิง 29 คน (ร้อยละ 37.7) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย เท่ากับ 44.95 ± 10.09 (18.40-72.59) ปี น้ำหนักเฉลี่ย เท่ากับ 58.11 ± 12.34 (30.00-96.00) กก. และ BMI เฉลี่ย เท่ากับ 21.98 ± 3.60 (13.98-32.42) กก./ม.² ผู้ป่วยมีประวัติโรคไตก่อนปลูกถ่ายไต พบว่าเป็น chronic glomerulonephritis มากที่สุด จำนวน 15 คน (ร้อยละ 19.5) รองลงมาเป็น hypertensive nephropathy จำนวน 9 คน (ร้อยละ 11.7) และ diabetic nephropathy จำนวน 8 คน (ร้อยละ 10.4) ตามลำดับ และผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตก่อนปลูกถ่ายไต พบว่า ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) ก่อนปลูกถ่ายไตมากที่สุด จำนวน 69 คน (ร้อยละ 89.6) ดังแสดงในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ) (ผู้ป่วยจำนวน 77 คน)
เพศ (คน):	
1. ชาย	48 (62.3)
2. หญิง	29 (37.7)
อายุ (ปี)	44.95 ± 10.09 44.96 (18.40-72.59)*
น้ำหนัก (กก.)	58.11 ± 12.34 57.00 (30.00-96.00)*
BMI (กก./ม.²)	21.98 ± 3.60 21.45 (13.98-32.42)*
ประวัติโรคไตก่อนปลูกถ่ายไต (คน):	
1. Chronic glomerulonephritis	15 (19.5)
2. Hypertensive nephropathy	9 (11.7)
3. Diabetic nephropathy	8 (10.4)
4. IgA nephropathy	5 (6.5)
5. Adult polycystic kidney disease	3 (3.9)
6. Lupus nephritis	1 (1.3)
7. Obstructive uropathy	1 (1.3)
8. Focal segmental glomerulosclerosis	3 (3.9)
9. Unknown	32 (41.6)
การบำบัดทดแทนไตก่อนปลูกถ่ายไต (คน):	
1. ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	69 (89.6)
2. ล้างไตทางช่องท้อง	3 (3.9)
3. ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตก่อนปลูกถ่าย	5 (6.5)

หมายเหตุ * ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด) ของข้อมูลทั่วไป ใช้ค่าในวันที่ตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus

2. ข้อมูลการปลูกถ่ายไต และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยจำนวน 77 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรก 71 คน (ร้อยละ 92.2) และปลูกถ่ายไตครั้งที่สอง 6 คน (ร้อยละ 7.8) มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับไตบริจาคจากผู้ที่มีภาวะสมองตาย 45 คน (ร้อยละ 58.4) และจากผู้ที่ยังมีชีวิต 32 คน (ร้อยละ 41.6) เป็นผู้บริจาคไตที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด 27 คน (ร้อยละ 35.1) และไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด 5 คน (ร้อยละ 6.5) มี HLA A, B, DR mismatch จำนวน 2.74 ± 1.46 mismatch ไตที่นำมาปลูกถ่ายมี total ischemia time 9.82 ± 8.80 (0.60-30.00) ชั่วโมง ในการศึกษาผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus เป็น primary therapy 47 คน (ร้อยละ 61.1) เป็น rescue therapy 29 คน (ร้อยละ 37.7) และ intolerance therapy 1 คน (ร้อยละ 1.3) ซึ่งมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา cyclosporine คือ gum hypertrophy ข้อมูลการปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยสรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 4.2

ในวันที่ตรวจระดับความเข้มข้นยา tacrolimus ผู้ป่วยอยู่ในระยะหลังปลูกถ่ายไต 175 (7-6,140) วัน และได้รับยา tacrolimus มาแล้วเป็นเวลา 130 (4-3,909) วัน ผู้ป่วยมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum creatinine 1.58 ± 0.77 (0.64-6.73) มก./ดล. Thai eGFR 62.97 ± 18.85 (13.32-114.85) มล./นาที่/1.73 ม.² albumin 4.13 ± 0.44 (2.30-5.40) กรัม/ดล. hemoglobin 11.83 ± 2.09 (5.90-18.70) กรัม/ดล. และ hematocrit ร้อยละ 36.90 ± 6.34 (18.70-55.70) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยสรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลการปลูกถ่ายไต

ข้อมูลการปลูกถ่ายไต	จำนวน (ร้อยละ) (ผู้ป่วยจำนวน 77 คน)
ครั้งที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (คน):	
1. ปลูกถ่ายไตเป็นครั้งแรก	71 (92.2)
2. ปลูกถ่ายไตเป็นครั้งที่ 2	6 (7.8)
ชนิดของการปลูกถ่ายไต (คน):	
1. ไตบริจาคจากผู้ที่มีภาวะสมองตาย	45 (58.4)
2. ไตบริจาคจากผู้ที่ยังมีชีวิต	32 (41.6)
2.1 มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด	27 (35.1)
2.2 ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด	5 (6.5)
HLA mismatch (จำนวน mismatch, จำนวน 76 คน):	
1. HLA mismatch A	0.83 ± 0.64 1.00 (0.00-2.00)*
2. HLA mismatch B	1.01 ± 0.60 1.00 (0.00-2.00)*
3. HLA mismatch DR	0.89 ± 0.66 1.00 (0.00-2.00)*
4. HLA mismatch A, B, DR	2.74 ± 1.46 3.00 (0.00-6.00)*
Surgery parameters (ชั่วโมง):	
1. Total ischemia time (จำนวน 73 คน)	9.82 ± 8.80 7.47 (0.60-30.00)*
2. Cold ischemia time (จำนวน 64 คน)	9.15 ± 8.64 6.99 (0.22-29.48)*
3. Warm ischemia time (จำนวน 64 คน)	0.67 ± 0.41 0.63 (0.00-2.00)*
ข้อบ่งใช้ของยา tacrolimus (คน):	
1. Primary therapy	47 (61.0)
2. Rescue therapy	29 (37.7)
3. Intolerance therapy	1 (1.3)

หมายเหตุ * ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)

ตารางที่ 4.3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย \pm SD ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)
Medical care:	
1. ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน)	683.7 \pm 982.3 175.0 (7.0-6,140.0)
2. ระยะเวลาที่ได้รับ tacrolimus (วัน)	456.1 \pm 769.8 130.0 (4.0-3,909.0)
Biological and clinical data:	
1. Serum creatinine (มก./ดล.)	1.58 \pm 0.77 1.40 (0.64-6.73)
2. Thai eGFR (มล./นาที/1.73 ม. ²)	62.97 \pm 18.85 62.22 (13.32-114.85)
3. Albumin (กรัม/ดล.)	4.13 \pm 0.44 4.20 (2.30-5.40)
4. Hemoglobin (กรัม/ดล.)	11.83 \pm 2.09 11.70 (5.90-18.70)
5. Hematocrit (ร้อยละ)	36.90 \pm 6.34 36.70 (18.70-55.70)

หมายเหตุ ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด) ของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ใช้ค่าในวันที่ตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus

ตอนที่ 2 ข้อมูลการใช้ยา และระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus

1. ข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วย 77 คน ได้รับ initial maintenance dose ของยา tacrolimus ขนาดเฉลี่ย 3.42 ± 1.48 มก. คิดเป็น 0.06 ± 0.03 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง แล้วปรับขนาดยาตาม morning trough blood concentration เพื่อรักษาระดับความเข้มข้นยาให้มีประสิทธิภาพในการรักษา และไม่เกิดอาการพิษจากยา ในวันที่ตรวจวัดระดับความเข้มข้นยาผู้ป่วยได้รับขนาดยา tacrolimus เฉลี่ย 3.17 ± 1.83 มก. หรือ 0.06 ± 0.04 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง และได้รับขนาดยา tacrolimus คงที่ก่อนตรวจวัดระดับยาเป็นระยะเวลา 28 (2-2,043) วัน ผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil และ prednisolone มากที่สุด ร้อยละ 57.3 รองลงมา คือ tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate sodium และ prednisolone ร้อยละ 20.0 และ tacrolimus ร่วมกับ azathioprine และ prednisolone ร้อยละ 8.4 ตามลำดับ ข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกันสรุปดังแสดงในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

การรักษาด้วยยา tacrolimus	ค่าเฉลี่ย \pm SD* ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)
Initial maintenance dose of tacrolimus:	
1. ขนาดยาเฉลี่ย (มก. ทุก 12 ชั่วโมง)	3.42 ± 1.48 3.00 (1.50-8.00)
2. ขนาดยาเฉลี่ย (มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง)	0.06 ± 0.03 0.05 (0.02-0.15)
Maintenance dose of tacrolimus:	
1. ขนาดยาเฉลี่ย (มก. ทุก 12 ชั่วโมง)	3.17 ± 1.83 3.00 (0.50-11.00)
2. ขนาดยาเฉลี่ย (มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง)	0.06 ± 0.04 0.05 (0.01-0.25)
Immunosuppressive medications (จำนวน):**	
1. TAC-MMF-PRD	459 ครั้ง (ร้อยละ 57.3)
2. TAC-MPS-PRD	160 ครั้ง (ร้อยละ 20.0)
3. TAC-AZA-PRD	67 ครั้ง (ร้อยละ 8.4)
4. TAC-MMF	31 ครั้ง (ร้อยละ 3.9)
5. TAC-AZA	10 ครั้ง (ร้อยละ 1.2)
6. TAC-PRD	55 ครั้ง (ร้อยละ 6.9)
7. TAC	19 ครั้ง (ร้อยละ 2.4)

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (ต่อ)

การรักษาด้วยยา tacrolimus	ค่าเฉลี่ย \pm SD* ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)
Dose of immunosuppressive agents:**	
1. Mycophenolate mofetil จำนวนการใช้รวม ขนาดยา (มก./วัน)	490 ครั้ง (ร้อยละ 61.2) 1,206.63 \pm 344.82 1,000.00 (500.00-2,000.00)
2. Mycophenolate sodium จำนวนการใช้รวม ขนาดยา (มก./วัน)	160 ครั้ง (ร้อยละ 20.0) 987.75 \pm 162.74 1,080.00 (720.00-1,440.00)
3. Azathioprine จำนวนการใช้รวม ขนาดยา (มก./วัน)	77 ครั้ง (ร้อยละ 9.6) 61.69 \pm 21.30 50.00 (50.00-100.00)
4. Prednisolone จำนวนการใช้รวม ขนาดยา (มก./วัน)	741 ครั้ง (ร้อยละ 92.5) 14.08 \pm 14.04 10.00 (1.25-70.00)
จำนวนวันที่รับขนาดยา tacrolimus คงที่ก่อนวัดระดับ ยา tacrolimus	120.2 \pm 245.6 28.0 (2.0-2,043.0)

หมายเหตุ * ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด) ของการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ใช้ค่าในวันที่ตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus

** จำนวนครั้ง (ร้อยละ) ของการได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับยา tacrolimus ในวันที่ตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus

TAC คือ tacrolimus, MMF คือ mycophenolate mofetil, MPS คือ mycophenolate sodium, AZA คือ azathioprine และ PRD คือ prednisolone

2. ข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus

ผู้ป่วย 77 คน มีผลตรวจระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ทั้งหมด จำนวน 959 ตัวอย่าง ประกอบด้วย ระดับยาที่ติดตามจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ จำนวน 777 ตัวอย่าง (ได้แก่ ระดับยาที่เวลาก่อนรับประทานยา หรือ C_0 , 775 ตัวอย่าง, ระดับยาที่เวลาหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง หรือ C_2 , 1 ตัวอย่าง และระดับยาที่เวลาหลังรับประทานยา 9 ชั่วโมง หรือ C_9 , 1 ตัวอย่าง) และเป็นระดับยาของผู้ป่วย 26 คน ที่ได้รับการตรวจความเข้มข้นยาเพิ่มเติมอีกคนละ 7 ครั้ง ที่เวลาก่อนรับประทานยา และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง จำนวน 182 ตัวอย่าง ในการศึกษามีผู้ป่วย 3 คน (จาก 26 คน) ได้รับการตรวจความเข้มข้นยาที่เวลาหลังรับประทานยา 4.92, 10 และ 11.08 ชั่วโมง ทดแทนที่เวลา 4, 12 และ 12 ชั่วโมง ตามลำดับ เนื่องจากตัวอย่างเลือดเกิดการแข็งตัว จำนวน 1 ตัวอย่าง และอาสาสมัครมีปัญหาในการเดินทางในการวิจัย จำนวน 2 คน

ผลการวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นยาที่เวลาก่อนรับประทานยา (trough blood concentration, C_0) จำนวน 801 ตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 4.5 พบว่า มี trough blood concentration ของยา tacrolimus เฉลี่ยเท่ากับ 7.10 ± 3.31 (0.70-24.40) นาโนกรัม/มล. หรือคิดเป็น trough blood concentration ต่อขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ เท่ากับ 2.94 ± 2.17 (0.35-16.20) นาโนกรัม/มล./มก. ในผู้ป่วย 1 คน มีการติดตามระดับยาที่เวลาก่อนรับประทานยา จำนวน 1-39 ครั้ง/คน

ตารางที่ 4.5 ความเข้มข้นยา tacrolimus ที่เวลาก่อนรับประทานยา

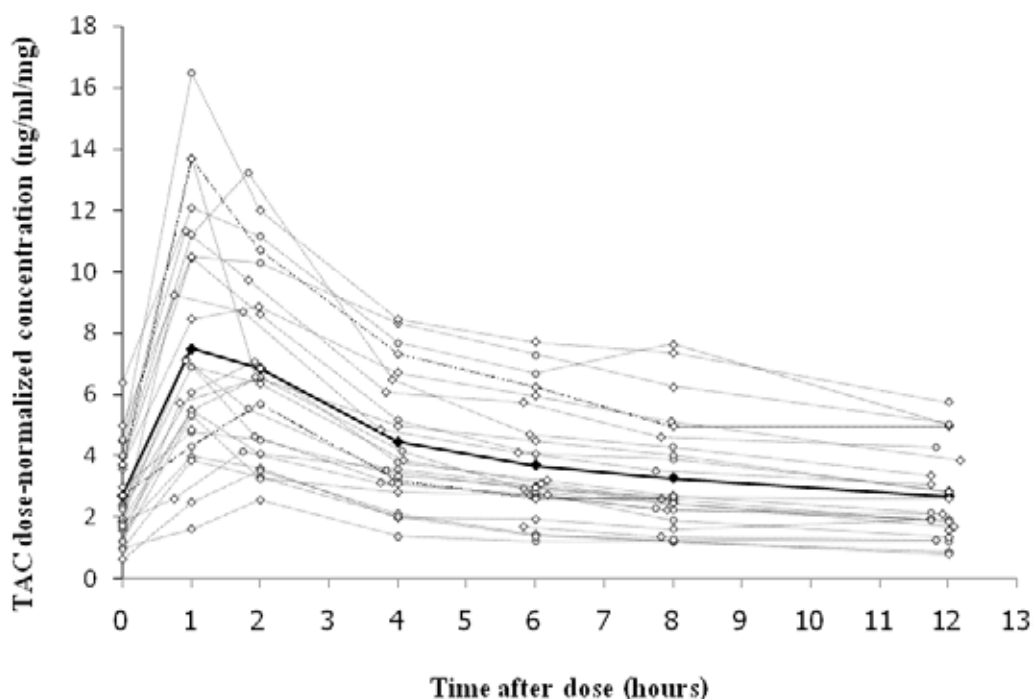
ความเข้มข้นของยา tacrolimus	ค่าเฉลี่ย \pm SD	ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)
Trough blood concentration (นาโนกรัม/มล.)	7.10 ± 3.31	6.40 (0.70-24.40)
Dose-normalized trough level (นาโนกรัม/มล./มก.)	2.94 ± 2.17	2.30 (0.35-16.20)

หมายเหตุ จำนวนตัวอย่างเลือด 801 ตัวอย่าง

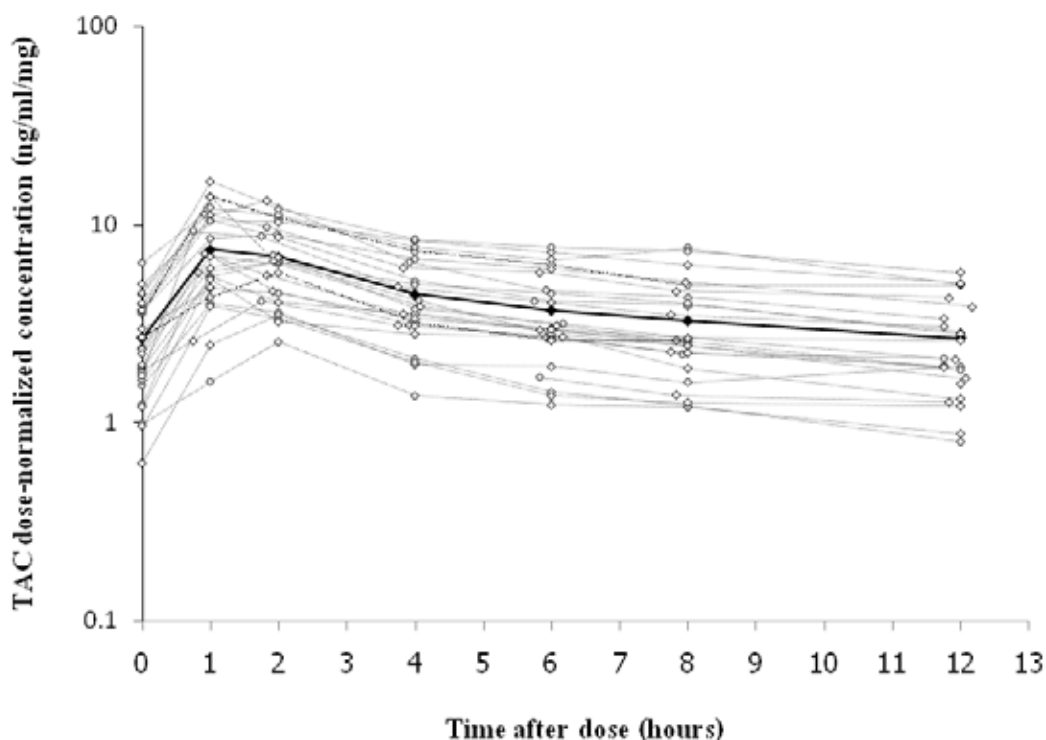
ผลการวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาจากผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจความเข้มข้นยาที่เวลาก่อน และหลังรับประทานยา tacrolimus 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง จำนวน 26 คน (แสดงข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายในภาคผนวก ฉ) มาแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง dose-normalized tacrolimus concentration และเวลา ได้กราฟดังรูปที่ 4.1 และเมื่อนำค่า dose-normalized tacrolimus concentration มาพล็อตลงบน semilog scale ได้กราฟความสัมพันธ์กับเวลาดังรูปที่ 4.2 ผู้ป่วยมีระดับความเข้มข้นของยาหลังรับประทานยามื้อเช้า 12 ชั่วโมง ต่อขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ เฉลี่ยเท่ากับ 2.66 ± 1.45 (0.80-5.73) นาโนกรัม/มล./มก. และมี area under the concentration curve 0-12

ชั่วโมง ต่อขนาดยา tacrolimus ที่ใช้เฉลี่ยเท่ากับ 51.04 ± 25.05 (16.48-102.45) นาโนกรัม ชั่วโมง/มล./มก. ข้อมูลความเข้มข้นยาของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจระดับยาก่อนละ 7 ครั้ง สรุปดังตารางที่ 4.6

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่า เกณฑ์จลนศาสตร์ของยา tacrolimus มีความเปลี่ยนแปลงค่อนข้างมากระหว่างผู้ป่วยแต่ละราย (dose-normalized trough blood concentration 0.35-16.20 นาโนกรัม/มล./มก. และ dose-normalized AUC_{0-12} 16.48-102.45 นาโนกรัม ชั่วโมง/มล./มก.) การรับประทานยา tacrolimus ในขนาดเดียวกัน อาจให้ระดับยาในเลือดที่แตกต่างกันได้



รูปที่ 4.1 ความสัมพันธ์ระหว่าง dose-normalized tacrolimus concentration กับเวลา ของผู้ป่วย 26 คน ที่ตรวจความเข้มข้นยา ที่เวลาก่อน และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8, 12 ชั่วโมง (เมื่อ — แสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย dose-normalized tacrolimus concentration กับเวลา และ ---- แสดงความสัมพันธ์ dose-normalized tacrolimus concentration กับเวลา ของผู้ป่วยแต่ละราย)



รูปที่ 4.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง log-transformed dose-normalized tacrolimus concentration กับ เวลา ของผู้ป่วย 26 คน ที่ตรวจความเข้มข้นยา ที่เวลา ก่อนและหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8, 12 ชั่วโมง (เมื่อ — แสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย log-transformed dose-normalized tacrolimus concentration กับเวลา และ --- แสดงความสัมพันธ์ของ log-transformed dose-normalized tacrolimus concentration กับเวลา ของผู้ป่วยแต่ละราย)

ตารางที่ 4.6 ความเข้มข้นยา tacrolimus ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจความเข้มข้นยาที่เวลา ก่อน รับประทานยา และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง

ความเข้มข้นของยา tacrolimus	ค่าเฉลี่ย \pm SD	ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)
Dose-normalized C_{12} (นาโนกรัม/มล./มก.)	2.66 \pm 1.45	2.10 (0.80-5.73)
Dose-normalized AUC_{0-12} (นาโนกรัม ชั่วโมง /มล./มก.)	51.04 \pm 25.05	40.75 (16.48-102.45)

หมายเหตุ จำนวน dose-normalized C_{12} และ dose-normalized AUC_{0-12} อย่างละ 24 ตัวอย่าง เนื่องจากอาสาสมัครผู้ป่วย 2 คน (จาก 26 คน) มีปัญหาในการเดินทางวิจัยจึงไม่มีผลตรวจ C_{12} C_{12} คือ ระดับความเข้มข้นของยาที่เวลาหลังรับประทานยามื้อเช้า 12 ชั่วโมง, AUC_{0-12} คือ area under the concentration curve 0-12 ชั่วโมง คำนวณจาก linear trapezoidal rule (นาโนกรัม ชั่วโมง/มล.)

ตอนที่ 3 การวิเคราะห์หา Base model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus

เมื่อนำข้อมูลระดับความเข้มข้นของยาทั้งหมด 959 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 77 คน มาวิเคราะห์หา base model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus โดยทำการประเมินหา structural model ที่เหมาะสม โดยคัดเลือกจาก 2 รูปแบบ คือ one compartment model with first order absorption และ two compartment model with first order absorption และประเมินหา statistical model (interindividual variability model และ residual variability model) ที่เหมาะสมจาก 4 รูปแบบ ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model และ additive-proportional model

ผลการวิเคราะห์ พบว่า base model ของยา tacrolimus ที่เหมาะสมกับข้อมูล คือ structural model ที่มีแบบจำลองเป็น one compartment model with first order absorption และ interindividual variability model ที่มีแบบจำลองเป็น exponential model และ residual variability model ที่มีแบบจำลองเป็น additive-proportional model โดยมีค่า OFV เท่ากับ 2901.710

การทดสอบข้อมูลด้วย two compartment model with first order absorption พบว่าไม่สามารถประเมินหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ได้

จากการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus จาก base model พบว่ามีค่า interindividual variability ของ K_a สูง ร้อยละ 113.13 (มากกว่าร้อยละ 50) และเมื่อคำนวณหาค่า relative standard error (RSE) ของ interindividual variability ของ K_a โดยใช้สูตร $\% RSE = 100 \times SE / \text{parameter estimate}$ พบว่า มีค่าสูงถึงร้อยละ 182.03 (มากกว่าร้อยละ 25) ทั้งนี้อาจเนื่องจากมีข้อมูลระดับความเข้มข้นยาที่เวลาในระยะ absorption (หลังรับประทานยาช่วง 0-2 ชั่วโมง) มีจำนวนน้อยไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ข้อมูล ดังนั้นผู้วิจัยจึงกำหนดให้ individual K_a มีค่าเท่ากับค่าเฉลี่ยของ K_a ในกลุ่มประชากร ได้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus จาก base model คือ CL/F 21.3 ลิตร/ชั่วโมง, V/F 299 ลิตร, K_a 4.79 ต่อชั่วโมง, interindividual variability ของ CL/F เท่ากับ ร้อยละ 40.62, interindividual variability ของ V/F เท่ากับ ร้อยละ 56.75 และ residual variability ของ proportional error เท่ากับ ร้อยละ 24.86 และ residual variability ของ additive error 1.28 นาโนกรัม/มล. ดังแสดงในตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ที่ได้จาก base model

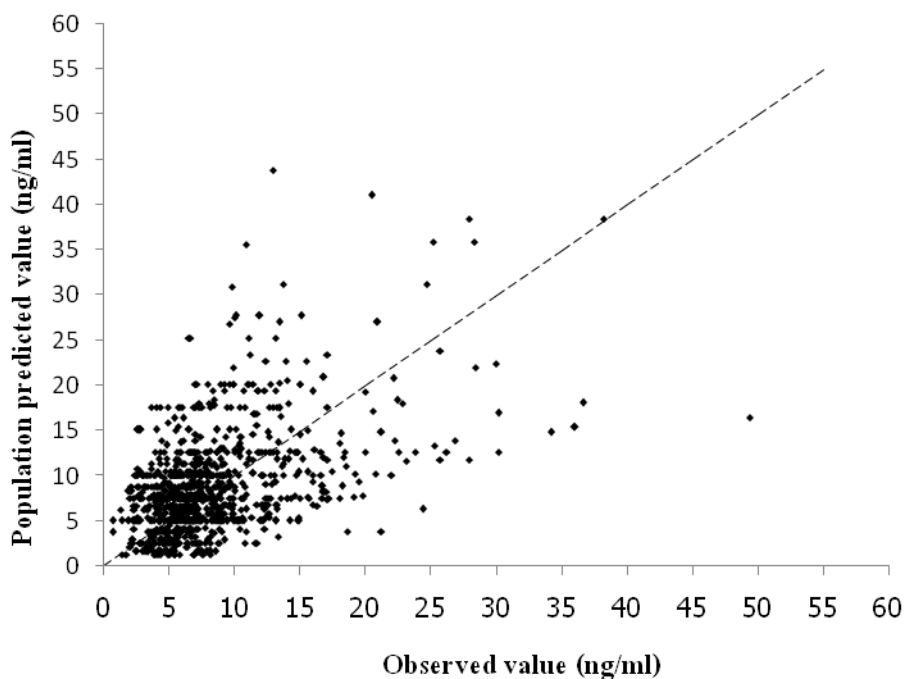
Parameters	Population estimates	95% CI*
	(standard error)	Population estimates
CL/F (ลิตร/ชั่วโมง)	21.3 (1.78)	17.81, 24.79
V/F (ลิตร)	299 (70.60)	160.62, 437.38
K _a (ต่อชั่วโมง)	4.79 (1.04)	2.75, 6.83
Interindividual variability for CL/F (%)	40.62 (0.03)	40.56, 40.69
Interindividual variability for V/F (%)	56.75 (0.11)	56.53, 56.97
Interindividual variability for K _a (%)	-	-
Residual variability, proportional error (%)	24.86 (0.02)	24.82, 24.90
Residual variability, additive error (นาโนกรัม/มล.)	1.28 (1.23)	1.13, 3.69

หมายเหตุ * 95% confident interval มีค่าเท่ากับ parameter estimate \pm 1.96 x standard error ของ parameter estimate

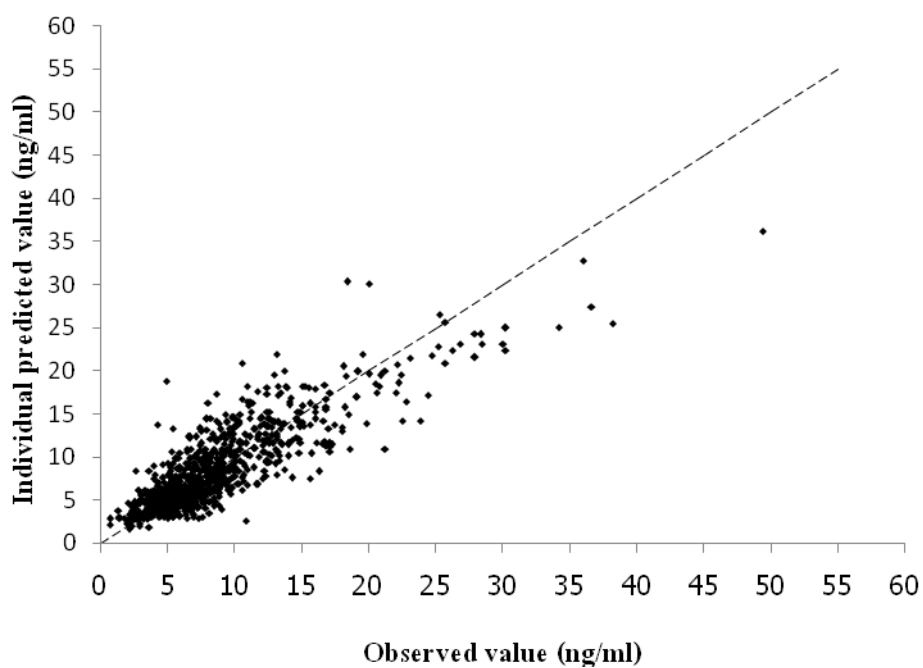
เมื่อนำ base model ของยา tacrolimus มาประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration และ individual predicted concentration ที่ได้จาก base model กับ observed concentration (PRED vs DV และ IPRED vs DV) พบว่า มีความสอดคล้องไปในทางเดียวกัน ดังรูปที่ 4.3 และรูปที่ 4.4 และความสัมพันธ์ระหว่าง weighted residuals กับ population predicted concentration (WRES vs PRED) พบว่า ส่วนใหญ่มีการกระจายแบบสมมาตร และมีค่าอยู่ในเกณฑ์ ± 3 ⁽³⁷⁾ ดังรูปที่ 4.5

กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง IPRED และ DV มีความสอดคล้องที่ดีกว่าความสัมพันธ์ระหว่าง PRED และ DV แสดงว่า ค่า PRED มีค่าความคลาดเคลื่อนที่ไม่สามารถอธิบายได้อยู่ด้วย ดังนั้นจึงควรทำการวิเคราะห์หาค่าปัจจัยมาอธิบายโดยใช้ covariate model

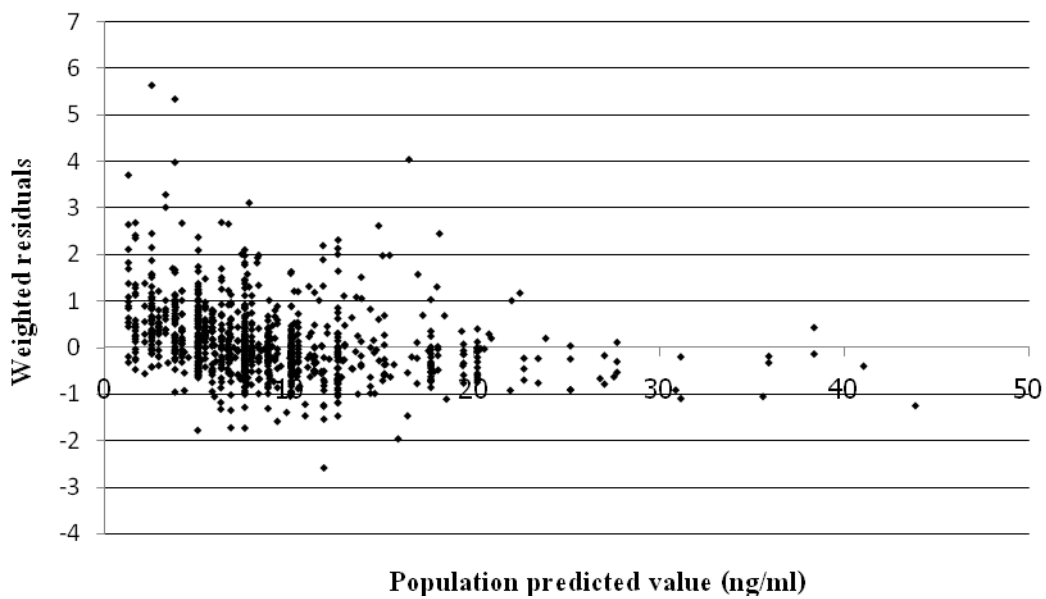
จากผลการวิเคราะห์ดังกล่าวข้างต้น สรุปได้ว่า base model ของยา tacrolimus ที่เหมาะสมกับข้อมูล คือ structural model ที่มีแบบจำลองเป็น one compartment model with first order absorption และ interindividual variability model ที่มีแบบจำลองเป็น exponential model และ residual variability model ที่มีแบบจำลองเป็น additive-proportional model โดยมีค่า OFV เท่ากับ 2901.710 และมีผลการประเมินความสอดคล้องพอดีเหมาะสมตามเกณฑ์ที่ยอมรับได้



รูปที่ 4.3 ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration
ที่ได้จาก base model และ observed concentration (--- คือ line of identity)



รูปที่ 4.4 ความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration
ที่ได้จาก base model และ observed concentration (--- คือ line of identity)



รูปที่ 4.5 ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration
ที่ได้จาก base model และ weighted residuals

ตอนที่ 4 การวิเคราะห์หา Covariate model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus

นำปัจจัยที่อาจมีผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus จำนวน 5 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก การทำงานของไต ระดับ hemoglobin ระดับ albumin และระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus มาวิเคราะห์ เพื่อสร้าง covariate model โดยใช้วิธี stepwise approach ได้ผลการวิเคราะห์ ดังนี้

1. Forward inclusion step

โดยการคัดเลือก covariate เข้าไปใน base model ครั้งละ 1 ปัจจัย ดูค่าความต่างระหว่าง OFV ของ base model กับ OFV ของ covariate model ว่ามีค่าความต่างลดลงอย่างน้อย 3.84 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และค่าความต่างของ OFV ข้างต้น ใช้เรียงลำดับการคัดเลือก covariate เข้ามาใน base model เพื่อสร้าง full model โดยเลือก covariate ที่ทำให้ค่าความต่าง OFV ลดลงมากที่สุดเข้ามาเป็นลำดับแรก แล้วเลือก covariate ลำดับถัดไป ใส่เพิ่มเติมลงใน model ดูค่าความต่างของ OFV ที่ลดลง ทำงานไม่มีปัจจัยตัวใดที่ทำให้ค่า OFV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 1 ของ forward inclusion step (ตารางที่ 4.8) พบว่า ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus (แบบ power model) เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาใน covariate model เพื่อใช้ทำนายค่า CL/F เป็นลำดับแรก โดยมีค่า OFV ลดลงจาก base model เท่ากับ 165.7 ($p < 0.05$) และในขั้นตอนที่ 2 ของ forward inclusion step (ตารางที่ 4.9) พบว่า hemoglobin (แบบ power model) เป็นปัจจัยที่ใช้ทำนายค่า CL/F ที่ถูกคัดเลือกลำดับถัดมา โดยมีค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่มีปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus อยู่ใน model ทำนายของ CL/F ลดลงเท่ากับ 66.373 ($p < 0.05$) และในขั้นตอนที่ 3 ของ forward inclusion step (ตารางที่ 4.10) พบว่า ไม่พบปัจจัยตัวใดที่ทำให้ผลต่างของ OFV ลดลง เพื่อคัดเลือก covariate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้น จาก forward inclusion step จะได้ full model ที่มี 2 ปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ hemoglobin สำหรับนำไปวิเคราะห์ใน backward elimination step ดังนี้

$$CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3}$$

เมื่อ CL/F คือ apparent oral clearance ของยา tacrolimus (ลิตร/ชั่วโมง)

DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน)

HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.)

θ_1 คือ θ_{CL} หรือ ค่าพารามิเตอร์ของ apparent oral clearance

θ_2 คือ θ_{DOT} หรือ ค่าพารามิเตอร์ของ duration of tacrolimus therapy

θ_3 คือ θ_{HB} หรือ ค่าพารามิเตอร์ของ hemoglobin

ตารางที่ 4.8 ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในแต่ละ model ของขั้นตอนที่ 1 ใน forward inclusion step

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1$	2901.710		
Covariate model - DOT:			
Power: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2}$	2736.025	-165.700	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times DOT)$	2813.717	-87.990	P<0.05
Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times DOT$	2824.070	-77.640	P<0.05
Covariate model – HB:			
Power: $CL/F = \theta_1 \times HB^{\theta_2}$	2778.683	-123.000	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times HB)$	2781.978	-119.700	P<0.05
Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB$	2786.493	-115.200	P<0.05
Covariate model – ALB:			
Power: $CL/F = \theta_1 \times ALB^{\theta_2}$	2849.256	-52.450	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times ALB)$	2851.117	-50.590	P<0.05
Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times ALB$	2852.832	-48.880	P<0.05
Covariate model – BW:			
Power: $CL/F = \theta_1 \times BW^{\theta_2}$	2862.987	-38.720	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times BW)$	2868.912	-32.800	P<0.05
Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times BW$	2873.286	-28.420	P<0.05
Covariate model – GFR:			
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times GFR)$	2886.343	-15.370	P<0.05
Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times GFR$	2886.803	-14.910	P<0.05
Power: $CL/F = \theta_1 \times GFR^{\theta_2}$	2888.181	-13.530	P<0.05

หมายเหตุ ในขั้นตอนที่ 1 ของ forward inclusion step พบว่า ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus (แบบ power model) เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือก เพื่อใช้ทำนายค่า CL/F

($CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2}$, OFV_{new} 2736.025), P-value < 0.05 คือ ผลต่างของ OFV อย่างน้อย 3.84

CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.), ALB คือ albumin (กรัม/ดล.), BW คือ body weight (กก.) และ GFR คือ Thai estimated glomerular filtration rate (มล./นาที/1.73 ม.²)

ตารางที่ 4.9 ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในแต่ละ model ของขั้นตอนที่ 2 ใน forward inclusion step

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Base covariate model: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2}$	2736.025		
Covariate model – HB:			
Power: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3}$	2669.652	-66.373	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times \exp(\theta_3 \times HB)$	2671.560	-64.465	P<0.05
Linear: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} + \theta_3 \times HB$	2674.656	-61.369	P<0.05
Covariate model – ALB:			
Power: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times ALB^{\theta_3}$	2728.734	-7.291	P<0.05
Linear: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} + \theta_3 \times ALB$	2729.273	-6.752	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times \exp(\theta_3 \times ALB)$	2729.463	-6.562	P<0.05
Covariate model – BW:			
Power: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times BW^{\theta_3}$	2732.105	-3.920	P<0.05
Linear: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} + \theta_3 \times BW$	2732.646	-3.379	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times \exp(\theta_3 \times BW)$	2732.792	-3.233	NS
Covariate model – GFR:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} + \theta_3 \times GFR$	2734.156	-1.869	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times \exp(\theta_3 \times GFR)$	2735.101	-0.924	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times GFR^{\theta_3}$	2735.579	-0.446	NS

หมายเหตุ ในขั้นตอนที่ 2 ของ forward inclusion step พบว่า hemoglobin (แบบ power model) เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือก เพื่อใช้ทำนายค่า CL/F ($CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3}$, OFV_{new} 2669.652)

P-value < 0.05 คือ ผลต่างของ OFV อย่างน้อย 3.84

CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.), ALB คือ albumin (กรัม/ดล.), BW คือ body weight (กก.), GFR คือ Thai estimated glomerular filtration rate (มล./นาที/1.73 ม.²) และ NS คือ not significant

ตารางที่ 4.10 ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในแต่ละ model ของขั้นตอนที่ 3 ใน forward inclusion step

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Base covariate model: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3}$	2669.652		
Covariate model – BW:			
Power: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3} \times BW^{\theta_4}$	2665.937	-3.715	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times BW)$	2667.234	-2.418	NS
Linear: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3} + \theta_4 \times BW$	2667.728	-1.924	NS
Covariate model – GFR:			
Power: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3} \times GFR^{\theta_4}$	2668.682	-0.970	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times GFR)$	2669.190	-0.462	NS
Linear: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3} + \theta_4 \times GFR$	2669.633	-0.019	NS
Covariate model – ALB:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3} + \theta_4 \times ALB$	2669.515	-0.137	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3} \times ALB^{\theta_4}$	2669.560	-0.092	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3} \times \exp(\theta_4 \times ALB)$	2669.620	-0.032	NS

หมายเหตุ ในขั้นตอนที่ 3 ของ forward inclusion step พบว่า ไม่พบปัจจัยตัวใดที่ถูกคัดเลือก เพื่อใช้ทำนายค่า CL/F

CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.), ALB คือ albumin (กรัม/ดล.), BW คือ body weight (กก.), GFR คือ Thai estimated glomerular filtration rate (มล./นาที/1.73 ม.²) และ NS คือ not significant

2. Backward elimination step

คัดเลือก covariate ออกจาก full model ครั้งละ 1 ปัจจัย โดยประเมินจากค่าความต่างระหว่าง OFV ของ full model ที่ได้จาก forward inclusion step กับ OFV ของ covariate model ที่คัด covariate ออก ถ้ามีค่าความต่างเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 6.64 ($p < 0.01$) จึงจะเป็น covariate ที่จะยังคงอยู่เป็น final model

จากขั้นตอน backward elimination step พบว่า เมื่อนำปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และระดับ hemoglobin ออกจาก full model จะทำให้ค่า OFV เพิ่มขึ้น 109.031 และ 66.373 ($p < 0.01$) ตามลำดับ ดังแสดงผลการวิเคราะห์ backward elimination step ในตารางที่ 4.11

จากการวิเคราะห์ backward elimination step พบว่า ไม่มีปัจจัยใดถูกคัดเลือกรออกจาก full model ดังนั้น ปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ hemoglobin เป็นปัจจัยในแบบจำลอง final model ที่ส่งผลให้ค่า CL/F ของยา tacrolimus เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 4.11 ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ของแต่ละปัจจัย ในขั้นตอน backward elimination step

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Full model: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3}$	2669.652		
นำปัจจัย DOT ออก: $CL/F = \theta_1 \times HB^{\theta_2}$	2778.683	+109.031	$P < 0.01$
นำปัจจัย HB ออก: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2}$	2736.025	+66.373	$P < 0.01$

หมายเหตุ ขั้นตอน backward elimination step ไม่พบปัจจัยใดที่ถูกคัดออกเพื่อใช้ทำนายค่า CL/F CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน) และ HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.)

P-value < 0.01 คือ ผลต่างของ OFV อย่างน้อย 6.64

3. Final model

จากการวิเคราะห์สร้าง covariate model โดยใช้วิธี stepwise approach พบว่า final model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus ที่ประกอบด้วย ปัจจัย ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ hemoglobin จะทำให้ค่า OFV ของแบบจำลอง มีค่าลดลงอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ base model (OFV ลดลง เท่ากับ 232.058, $p < 0.05$) ดังแสดงใน ตารางที่ 4.12

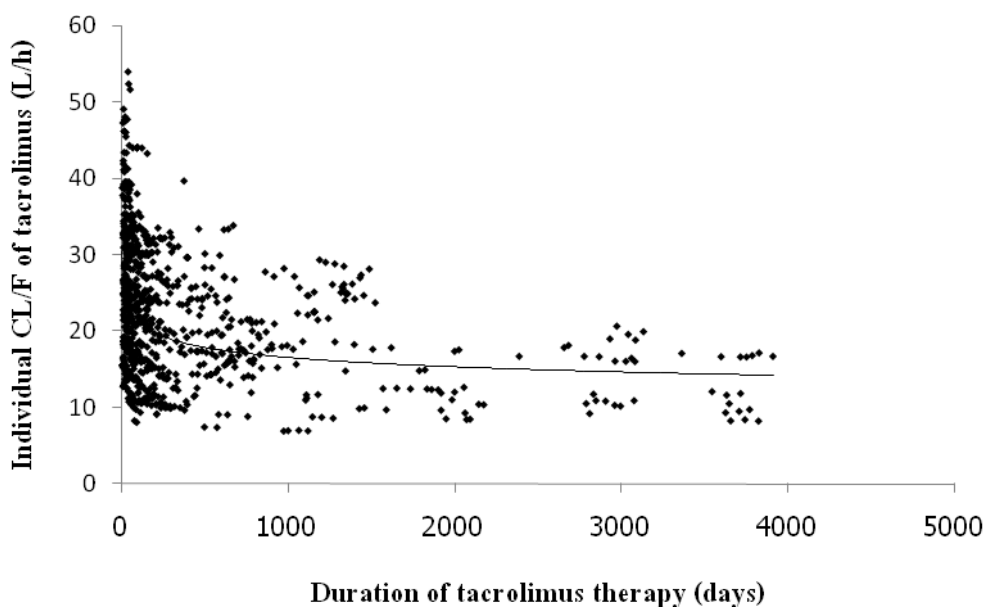
ตารางที่ 4.12 ค่า objective function value ของ base model และ final model ของเภสัชจลนศาสตร์ ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1$	2901.710		
Final model: $CL/F = \theta_1 \times DOT^{\theta_2} \times HB^{\theta_3}$	2669.652	-232.058	$P < 0.05$

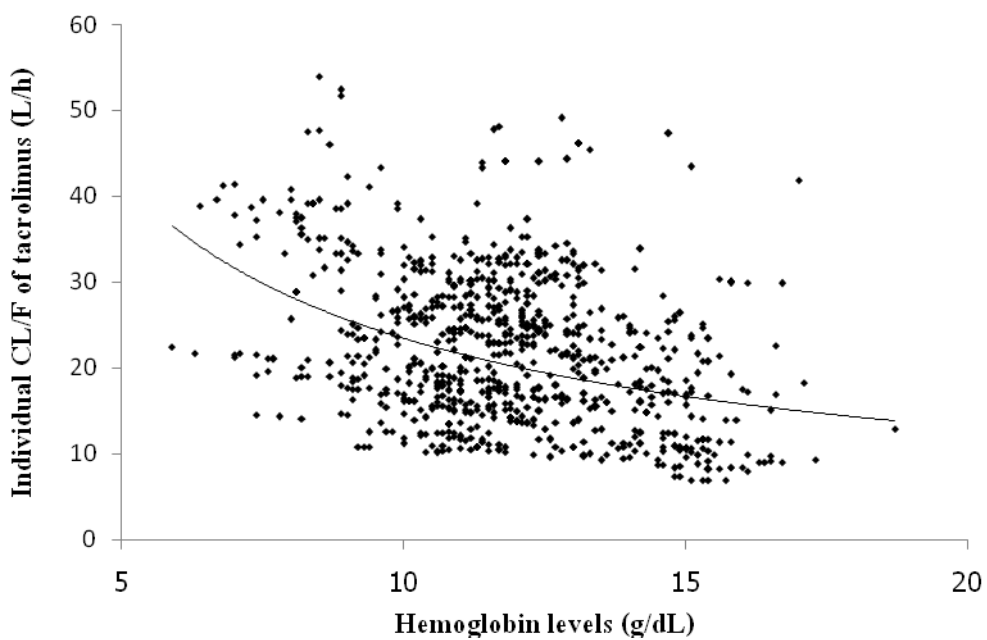
หมายเหตุ CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน) และ HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.)

P-value < 0.05 คือ ผลต่างของ OFV อย่างน้อย 3.84

จากการศึกษาพบว่า ปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ hemoglobin เป็น ปัจจัยที่ส่งผลให้ค่า CL/F ของยา tacrolimus เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญ โดยจากกราฟ ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ CL/F ของยา tacrolimus ดังรูปที่ 4.6 แสดงให้เห็นว่าเมื่อได้รับยา tacrolimus ระยะเวลาเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจะมีค่า CL/F ของยาลดลง โดยใน ระยะแรกค่า CL/F จะลดลงอย่างรวดเร็ว แล้วเริ่มลดลงอย่างช้า ๆ ที่ระยะหลังรับยา tacrolimus มาแล้วเป็นเวลานานประมาณ 1 ปี และจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง hemoglobin และ CL/F ของ ยา tacrolimus ดังรูปที่ 4.7 แสดงให้เห็นว่าระดับ hemoglobin ลดลง มีความสัมพันธ์กับค่า CL/F เพิ่มขึ้นเช่นกัน



รูปที่ 4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ individual apparent oral clearance ของยา tacrolimus ที่ได้จาก final model



รูปที่ 4.7 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ hemoglobin และ individual apparent oral clearance ของยา tacrolimus ที่ได้จาก final model

จากแบบจำลอง final model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus เมื่อแทนค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ดังแสดงในตารางที่ 4.13 จะได้สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้ทำนายค่า CL/F ของยา tacrolimus ดังสมการต่อไปนี้

$$CL/F = 100 \times DOT^{-0.0698} \times HB^{-0.498}$$

เมื่อ CL/F คือ apparent oral clearance ของยา tacrolimus (ลิตร/ชั่วโมง)
 DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน)
 HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.)

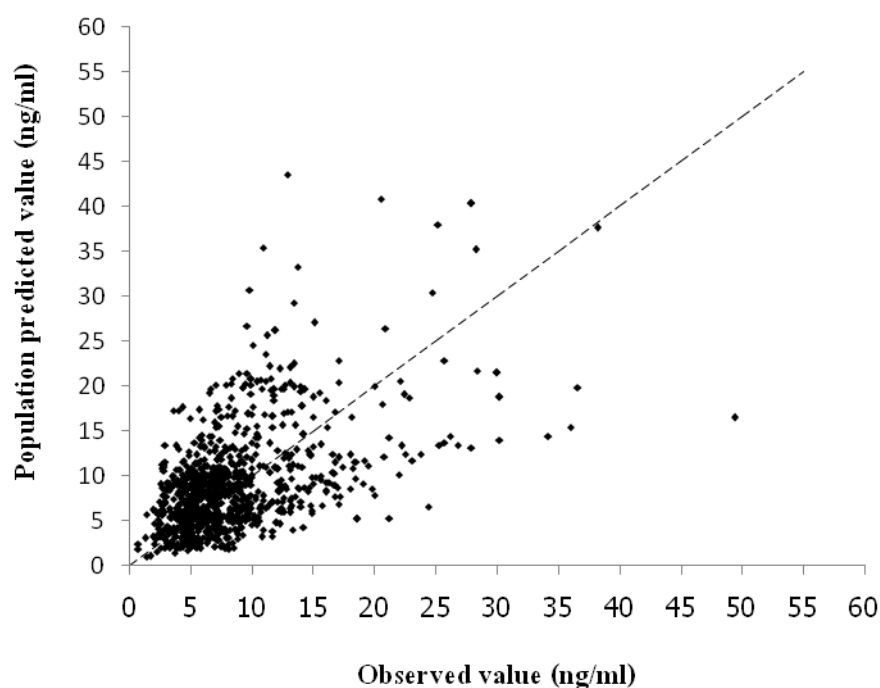
ตารางที่ 4.13 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ที่ได้จาก final model

Parameters	Population estimates (standard error)	95% CI* Population estimates
$CL = \theta_{CL} \times DOT^{\theta_{DOT}} \times HB^{\theta_{HB}}$ (ลิตร/ชั่วโมง)		
θ_{CL}	100 (21.3)	58.25, 141.75
θ_{DOT}	-0.0698 (0.0105)	-0.0904, -0.0492
θ_{HB}	-0.498 (0.0830)	-0.6607, -0.3353
V/F (ลิตร)	301 (62.00)	179.48, 422.52
K_a (ต่อชั่วโมง)	4.75 (1.04)	2.71, 6.79
Interindividual variability for CL/F (%)	37.68 (0.02)	37.63, 37.73
Interindividual variability for V/F (%)	54.31 (0.10)	54.12, 54.50
Interindividual variability for K_a (%)	-	-
Residual variability, proportional error (%)	22.93 (0.01)	22.90, 22.96
Residual variability, additive error (นาโนกรัม/มล.)	1.03 (0.79)	0.51, 2.57

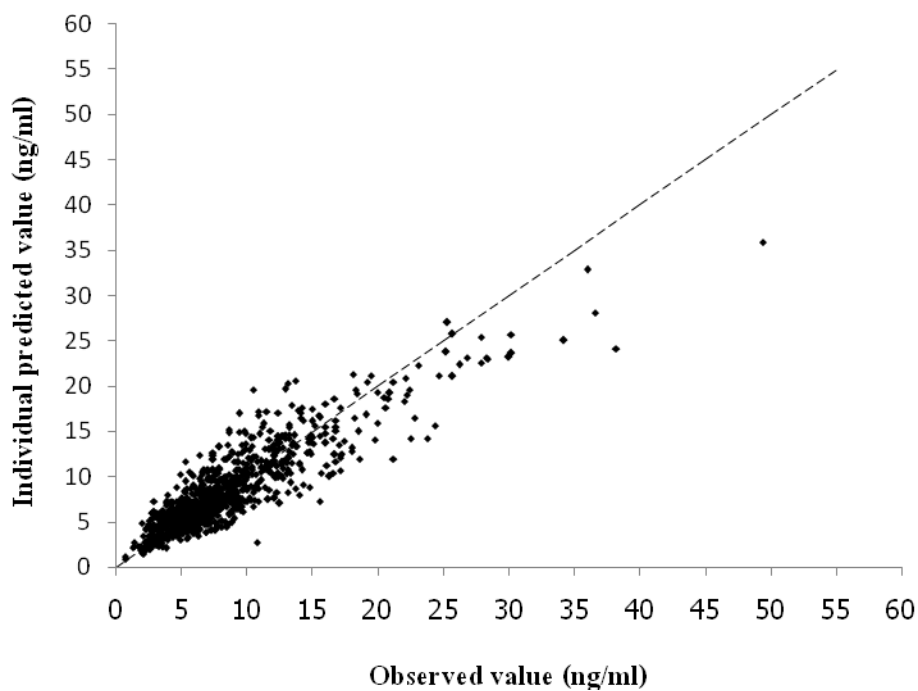
หมายเหตุ * 95% confident interval มีค่าเท่ากับ parameter estimate \pm 1.96 x standard error ของ parameter estimate

ซึ่งจากตารางที่ 4.7 และตารางที่ 4.13 จะพบว่าค่า interindividual variability ของ CL/F ที่ได้จาก final model มีค่าลดลงจาก base model (ร้อยละ 40.62 vs ร้อยละ 37.68) นั่นแสดงว่าปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ hemoglobin ในแบบจำลอง สามารถอธิบายความแตกต่างของ CL/F ในผู้ป่วยแต่ละราย และทำให้ค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความหลากหลายระหว่างบุคคลลดลง

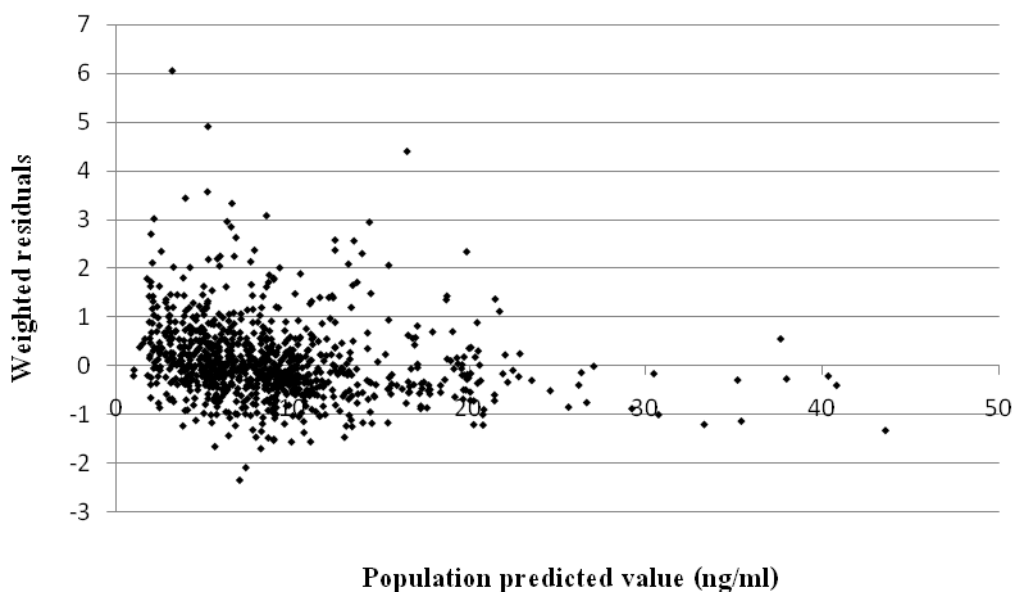
เมื่อนำ final model มาประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration และ individual predicted concentration ที่ได้จาก final model กับ observed concentration (PRED vs DV และ IPRED vs DV) พบว่า มีความสอดคล้องไปในทางเดียวกัน ดังรูปที่ 4.8 และรูปที่ 4.9 และความสัมพันธ์ระหว่าง weighted residuals กับ population predicted concentration (WRES vs PRED) พบว่า ส่วนใหญ่มีการกระจายแบบสมมาตร และมีค่าอยู่ในเกณฑ์ ± 3 ดังรูปที่ 4.10



รูปที่ 4.8 ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration ที่ได้จาก final model และ observed concentration (--- คือ line of identity)



รูปที่ 4.9 ความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration
ที่ได้จาก final model และ observed concentration (--- คือ line of identity)



รูปที่ 4.10 ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration
ที่ได้จาก final model และ weighted residuals

ตอนที่ 5 การวิเคราะห์หาคovariate model จากแบบจำลองที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการนำไปใช้ (simple model) ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองที่ง่ายต่อการนำไปใช้พบว่า เป็น linear model เมื่อนำปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก การทำงานของไต ระดับ hemoglobin ระดับ albumin และระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus มาวิเคราะห์สร้าง covariate model โดยใช้แบบจำลอง linear model เพื่อหาสมการอย่างง่าย ได้ผลการวิเคราะห์ดังนี้

1. Forward inclusion step และ Backward elimination step

ผลการวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 1 ของ forward inclusion step (ตารางที่ 4.14) พบว่า hemoglobin เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาใน covariate model เพื่อใช้ทำนายค่า CL/F เป็นลำดับแรก โดยมีค่า OFV ลดลงจาก base model เท่ากับ 115.200 ($p < 0.05$) ในขั้นตอนที่ 2 ของ forward inclusion step (ตารางที่ 4.15) พบว่า ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus เป็นปัจจัยที่ใช้ทำนายค่า CL/F ที่ถูกคัดเลือกลำดับถัดมา โดยมีค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่มีปัจจัย hemoglobin อยู่ใน model ทำนายของ CL/F ลดลงเท่ากับ 66.340 ($p < 0.05$) และในขั้นตอนที่ 3 ของ forward inclusion step (ตารางที่ 4.16) พบว่า albumin เป็นปัจจัยที่ใช้ทำนายค่า CL/F ที่ถูกคัดเลือก โดยมีค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่มีปัจจัย hemoglobin และระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus อยู่ใน model ทำนายของ CL/F ลดลงเท่ากับ 14.030 ($p < 0.05$) และในขั้นตอนที่ 4 ของ forward inclusion step (ตารางที่ 4.17) พบว่า ไม่พบปัจจัยตัวใดที่ทำให้ผลต่างของ OFV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อนำ full model ที่ได้จาก forward inclusion step มาวิเคราะห์ backward elimination step พบว่า การนำปัจจัย ได้แก่ hemoglobin, ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ albumin ออกจากสมการ จะทำให้ค่า OFV เพิ่มสูงขึ้น 69.890, 69.109 และ 14.028 ($p < 0.01$) ตามลำดับ ดังแสดงผลการวิเคราะห์ backward elimination step ในตารางที่ 4.18

ดังนั้นจากการวิเคราะห์ พบว่า hemoglobin, ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ albumin เป็นปัจจัยที่มีส่งผลกระทบต่อให้ค่า CL/F ของยา tacrolimus เปลี่ยนแปลงไปในแบบจำลองที่ง่ายต่อการนำไปใช้ อย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 4.14 ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในรูปแบบ linear model ของขั้นตอนที่ 1 ใน forward inclusion step

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1$	2901.710		
Covariate model:			
HB-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB$	2786.493	-115.200	P<0.05
DOT- Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times DOT$	2824.070	-77.640	P<0.05
ALB-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times ALB$	2852.832	-48.880	P<0.05
BW-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times BW$	2873.286	-28.420	P<0.05
GFR-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times GFR$	2886.803	-14.910	P<0.05

หมายเหตุ ในขั้นตอนที่ 1 ของ forward inclusion step พบว่า hemoglobin ถูกคัดเลือก เพื่อใช้ทำนาย CL/F ($CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB$, OFV_{new} 2786.493), P-value < 0.05 คือ ผลต่างของ OFV อย่างน้อย 3.84 CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.), ALB คือ albumin (กรัม/ดล.), BW คือ body weight (กก.) และ GFR คือ Thai estimated glomerular filtration rate (มล./นาที/1.73 ม.²)

ตารางที่ 4.15 ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในรูปแบบ linear model ของขั้นตอนที่ 2 ใน forward inclusion step

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Base covariate model: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB$	2786.493		
Covariate model:			
DOT- Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT$	2720.153	-66.340	P<0.05
BW-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times BW$	2774.912	-11.581	P<0.05
ALB-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times ALB$	2775.234	-11.259	P<0.05
GFR-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times GFR$	2783.805	-2.688	NS

หมายเหตุ ในขั้นตอนที่ 2 ของ forward inclusion step พบว่า ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือก เพื่อใช้ทำนายค่า CL/F ($CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT$, OFV_{new} 2720.153) P-value < 0.05 คือ ผลต่างของ OFV อย่างน้อย 3.84

CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.), ALB คือ albumin (กรัม/ดล.), BW คือ body weight (กก.), GFR คือ Thai estimated glomerular filtration rate (มล./นาที/1.73 ม.²) และ NS คือ not significant

ตารางที่ 4.16 ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในรูปแบบ linear model ของขั้นตอนที่ 3 ใน forward inclusion step

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Base covariate model: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT$	2720.153		
Covariate model:			
ALB-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT + \theta_4 \times ALB$	2706.123	-14.030	P<0.05
BW-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT + \theta_4 \times BW$	2718.051	-2.102	NS
GFR-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT + \theta_4 \times GFR$	2720.022	-0.131	NS

หมายเหตุ ในขั้นตอนที่ 3 ของ forward inclusion step พบว่า albumin เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือก เพื่อใช้ทำนายค่า CL/F ($CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT + \theta_4 \times ALB$, OFV_{new} 2706.123)

P-value < 0.05 คือ ผลต่างของ OFV อย่างน้อย 3.84

CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.), ALB คือ albumin (กรัม/ดล.), BW คือ body weight (กก.), GFR คือ Thai estimated glomerular filtration rate (มล./นาที/1.73 ม.²) และ NS คือ not significant

ตารางที่ 4.17 ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ในรูปแบบ linear model ของขั้นตอนที่ 4 ใน forward inclusion step

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Base covariate model: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT + \theta_4 \times ALB$	2706.123		
Covariate model:			
BW-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT + \theta_4 \times ALB + \theta_5 \times BW$	2703.493	-2.630	NS
GFR-Linear: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT + \theta_4 \times ALB + \theta_5 \times GFR$	2705.912	-0.2130	NS

หมายเหตุ ในขั้นตอนที่ 4 ของ forward inclusion step พบว่า ไม่พบปัจจัยใดที่ถูกคัดเลือก เพื่อใช้ทำนายค่า CL/F

CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.), ALB คือ albumin (กรัม/ดล.), BW คือ body weight (กก.), GFR คือ Thai estimated glomerular filtration rate (มล./นาที/1.73 ม.²) และ NS คือ not significant

ตารางที่ 4.18 ค่า objective function value และผลต่าง objective function value ของแต่ละปัจจัยในรูปแบบ linear model ในขั้นตอน backward elimination step

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Full model: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT + \theta_4 \times ALB$	2706.125		
นำปัจจัย HB ออก: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times DOT + \theta_3 \times ALB$	2776.015	+69.890	P<0.01
นำปัจจัย DOT ออก: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times ALB$	2775.234	+69.109	P<0.01
นำปัจจัย ALB ออก: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT$	2720.153	+14.028	P<0.01

หมายเหตุ ขั้นตอน backward elimination step ไม่พบปัจจัยใดที่ถูกคัดออกเพื่อใช้ทำนายค่า CL/F CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.) และ ALB คือ albumin (กรัม/ดล.)

P-value < 0.01 คือ ผลต่างของ OFV อย่างน้อย 6.64

2. Final model ที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการนำไปใช้ (simple final model)

การวิเคราะห์สร้าง covariate model จากแบบจำลอง linear model พบว่า final model ที่ง่ายต่อการนำไปใช้ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus ที่ประกอบด้วย ปัจจัย hemoglobin, ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ albumin ทำให้ค่า OFV ของแบบจำลองลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ base model (OFV ลดลง เท่ากับ 195.585, P<0.05) ดังแสดงในตารางที่ 4.19

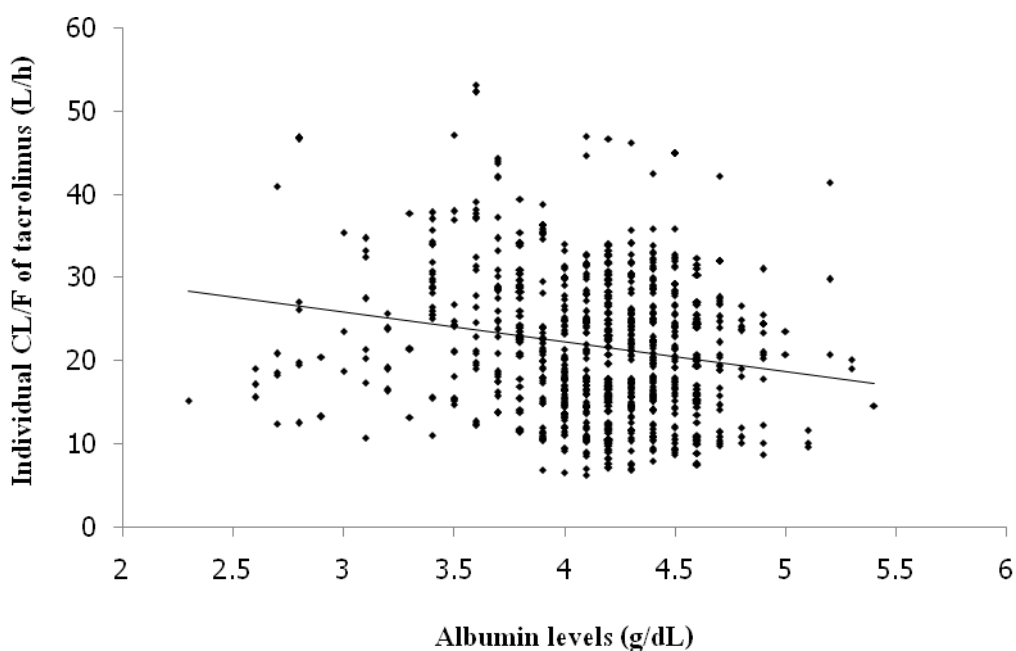
ตารางที่ 4.19 ค่า objective function value ของ base model และ final model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus ที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการนำไปใช้

Model	OFV	ผลต่าง OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1$	2901.710		
Simple final model: $CL/F = \theta_1 + \theta_2 \times HB + \theta_3 \times DOT + \theta_4 \times ALB$	2706.125	-195.585	P<0.05

หมายเหตุ CL/F คือ apparent oral clearance (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.) และ ALB คือ albumin (กรัม/ดล.)

P-value < 0.05 คือ ผลต่างของ OFV อย่างน้อย 3.84

จากแบบจำลอง linear model พบว่าปัจจัย hemoglobin, ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ albumin เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ค่า CL/F ของยา tacrolimus เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญ โดยความสัมพันธ์ระหว่าง hemoglobin และ CL/F ของยา tacrolimus และความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ CL/F มีความสัมพันธ์กันแบบเชิงลบเช่นเดียวกับผลการวิเคราะห์ final model ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น คือ เมื่อผู้ป่วยมีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้น และมีระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus นานขึ้น จะส่งผลให้มีค่า CL/F ของยา tacrolimus ลดลง นอกจากนี้ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างปัจจัย และ CL/F ของยานี้ พบว่าปัจจัย albumin เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่อธิบายการเปลี่ยนแปลงค่า CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ โดยจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง albumin และ CL/F ของยา tacrolimus แสดงให้เห็นว่าระดับ albumin ลดลง มีความสัมพันธ์กับ CL/F ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น ดังรูปที่ 4.11



รูปที่ 4.11 ความสัมพันธ์ระหว่าง albumin และ individual apparent oral clearance ของยา tacrolimus ที่ได้จาก simple final model

แบบจำลอง final model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยาที่วิเคราะห์จากแบบจำลอง linear model เมื่อแทนค่าพารามิเตอร์ดังแสดงในตารางที่ 4.20 จะได้สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้ทำนายค่า CL/F ของยา tacrolimus ในรูปแบบสมการอย่างง่ายต่อการนำไปใช้ ดังต่อไปนี้

$$CL/F = 39.4 - 0.955 HB - 0.00194 DOT - 1.59 ALB$$

เมื่อ CL/F คือ apparent oral clearance ของยา tacrolimus (ลิตร/ชั่วโมง)
 HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.)
 DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน)
 ALB คือ albumin (กรัม/ดล.)

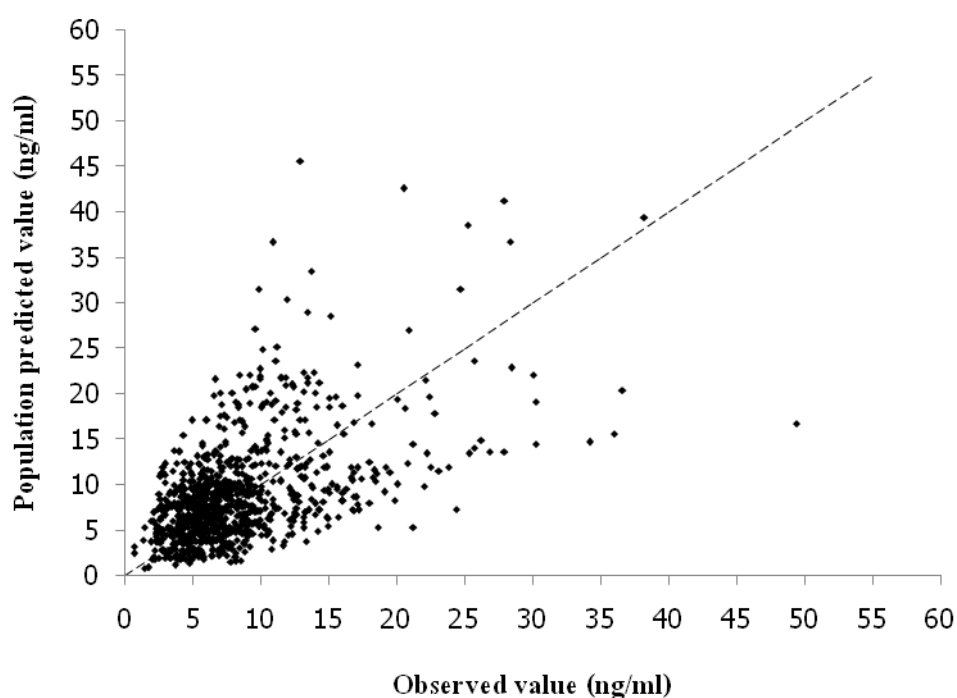
ตารางที่ 4.20 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ที่ได้จาก final model ที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการนำไปใช้

Parameters	Population estimates (standard error)	95% CI* Population estimates
$CL/F = \theta_{CL} + \theta_{HB} \times HB + \theta_{DOT} \times DOT + \theta_{ALB} \times ALB$ (ลิตร/ชั่วโมง)		
θ_{CL}	39.4 (3.79)	(31.97, 46.83)
θ_{HB}	-0.955 (0.1890)	(-1.3254, -0.5846)
θ_{DOT}	-0.00194 (0.0004)	(-0.0027, -0.0012)
θ_{ALB}	-1.59 (0.61)	(-2.79, -0.39)
V/F (ลิตร)	277 (56.30)	(166.65, 387.35)
K_a (ต่อชั่วโมง)	4.61 (1.07)	(2.51, 6.71)
Interindividual variability for CL/F (%)	37.01 (0.02)	(36.96, 37.06)
Interindividual variability for V/F (%)	52.92 (0.10)	(52.72, 53.12)
Interindividual variability for K_a (%)	-	-
Residual variability, proportional error (%)	23.15 (0.01)	(23.13, 23.17)
Residual variability, additive error (นาโนกรัม/มล.)	1.08 (0.76)	(0.41, 2.57)

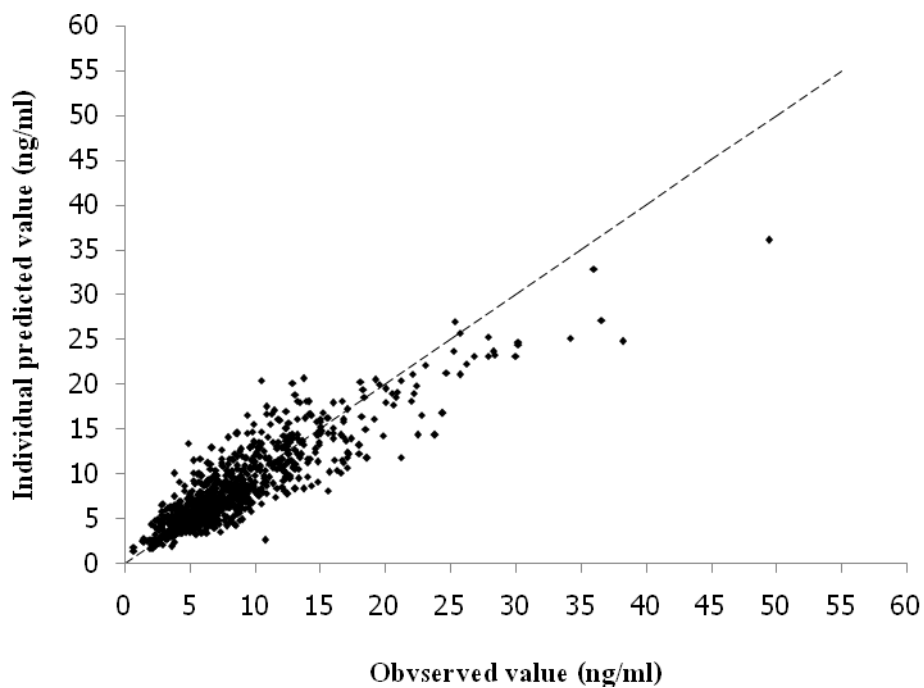
หมายเหตุ * 95% confident interval มีค่าเท่ากับ parameter estimate \pm 1.96 x standard error ของ parameter estimate

ซึ่งจากตารางที่ 4.7 และตารางที่ 4.20 จะพบว่าค่า interindividual variability ของ CL/F ที่ได้จาก final model ที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการนำไปใช้ มีค่าลดลงจาก base model (ร้อยละ 40.62 vs ร้อยละ 37.01) นั้นแสดงว่า ปัจจัย hemoglobin ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ albumin ในแบบจำลอง สามารถอธิบายความแตกต่างของ CL/F ในผู้ป่วยแต่ละราย และทำให้ค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความหลากหลายระหว่างบุคคลลดลง

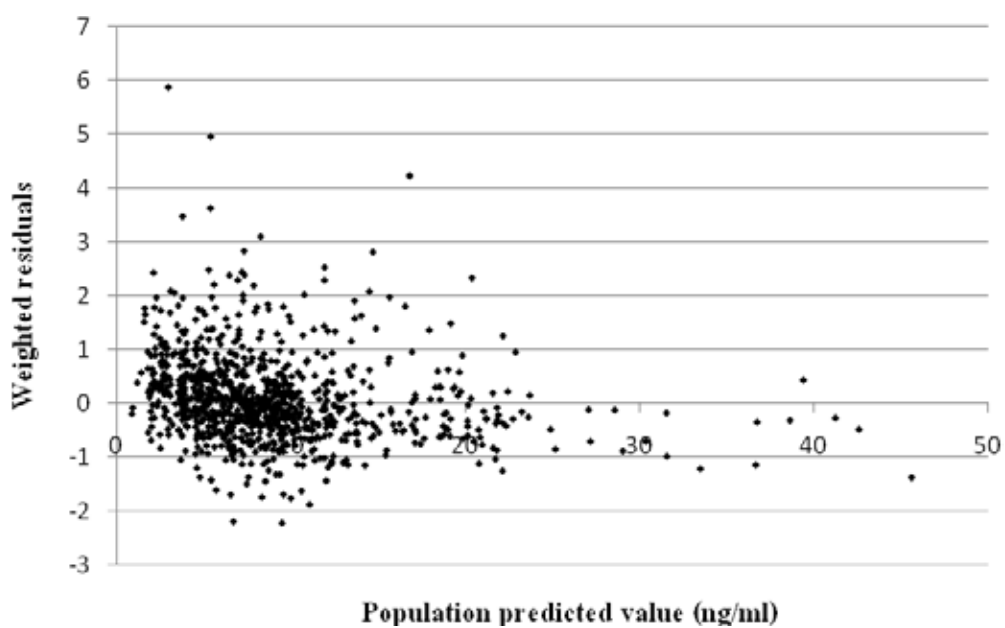
เมื่อนำ final model ที่มีรูปแบบอย่างง่ายต่อการนำไปใช้ มาประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration และ individual predicted concentration ที่ได้จากแบบจำลอง กับ observed concentration (PRED vs DV และ IPRED vs DV) พบว่า มีความสอดคล้องไปในทางเดียวกัน ดังรูปที่ 4.12 และ รูปที่ 4.13 และ ความสัมพันธ์ระหว่าง weighted residuals กับ population predicted concentration (WRES vs PRED) พบว่าส่วนใหญ่มีการกระจายแบบสมมาตรและมีค่าอยู่ในเกณฑ์ ± 3 ดังรูปที่ 4.14



รูปที่ 4.12 ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration ที่ได้จาก simple final model และ observed concentration (--- คือ line of identity)



รูปที่ 4.13 ความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration
ที่ได้จาก simple final model และ observed concentration (--- คือ line of identity)



รูปที่ 4.14 ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration
ที่ได้จาก simple final model และ weighted residuals

บทที่ 5

อภิปรายผล

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยอาศัยข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 77 คน โดยมีผู้ป่วยจำนวน 26 คน ได้รับการตรวจความเข้มข้นของยาเพิ่มเติมคนละ 7 ครั้ง ที่เวลาก่อน และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง ในวันที่ตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ผู้ป่วยมีอายุ 44.95 ± 10.19 ปี น้ำหนัก 58.11 ± 12.34 กก. ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับไตบริจาคจากผู้ป่วยที่มีภาวะสมองตาย ร้อยละ 58.4 และได้รับยากดภูมิคุ้มกัน tacrolimus เพื่อสำหรับ primary therapy ร้อยละ 61.0 ผู้ป่วยอยู่ในระยะหลังปลูกถ่ายไต 175 (7-6,140) วัน และได้รับยา tacrolimus มาแล้วเป็นเวลานาน 130 (4-3,909) วัน ในการศึกษาวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรจากข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ทั้งหมด จำนวน 959 ตัวอย่าง ประกอบด้วย ระดับยาที่ติดตามจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ จำนวน 777 ตัวอย่าง (ได้แก่ ระดับยาที่เวลาก่อนรับประทานยา หรือ C_0 , 775 ตัวอย่าง, ระดับยาที่เวลาหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง หรือ C_2 , 1 ตัวอย่าง และระดับยาที่เวลาหลังรับประทานยา 9 ชั่วโมง หรือ C_9 , 1 ตัวอย่าง) และเป็นระดับยาของผู้ป่วย 26 คน ที่ได้รับการตรวจความเข้มข้นยาเพิ่มเติมอีกคนละ 7 ครั้ง ที่เวลาก่อนรับประทานยา และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง จำนวน 182 ตัวอย่าง โดยมีผู้ป่วย 3 คน (จาก 26 คน) ได้รับการตรวจความเข้มข้นยาที่เวลาหลังรับประทานยา 4.92, 10 และ 11.08 ชั่วโมง ทดแทนที่เวลา 4, 12 และ 12 ชั่วโมง ตามลำดับ เนื่องจากตัวอย่างเลือดเกิดการแข็งตัว จำนวน 1 ตัวอย่าง และอาสาสมัครมีปัญหาในการเดินทางในการวิจัย จำนวน 2 คน จากผลตรวจ dose-normalized trough blood concentration ของยา tacrolimus พบว่า เภสัชจลนศาสตร์ของยา มีความเปลี่ยนแปลงต่างกันอย่างมากมายทั้งภายในบุคคลและระหว่างบุคคล การใส่ยาในขนาดเดียวกัน อาจให้ระดับยาที่แตกต่างกัน

เมื่อนำข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus มาวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร พบว่า base model ของยา tacrolimus ที่เหมาะสมกับข้อมูล คือ one compartment model with first order absorption ผลการศึกษามีความสอดคล้องกับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ที่ผ่านมาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ และในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ^(23, 48, 57) อาจเนื่องจากข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่นำมาวิเคราะห์ส่วนใหญ่เป็น trough blood concentration ข้อมูลระดับความเข้มข้นของยาในระยะ absorption และ distribution มีจำนวนน้อย อาจไม่เพียงพอ

ในการใช้อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาแบบ two compartment model ในการศึกษาที่ใช้ two compartment model อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ได้นั้น^(20, 21, 41) เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า วิเคราะห์จากระดับความเข้มข้นยาที่ตรวจวัดหลายจุดเวลา และมีจำนวนความเข้มข้นยาที่เวลาใด ๆ ในแต่ละจุดเวลาจำนวนมากกว่าในการศึกษานี้ ดังเช่นการศึกษาของ Benkali⁽²⁰⁾ และ Press⁽⁴¹⁾ ซึ่งมีทั้งจำนวนผู้ป่วยและระดับความเข้มข้นยาที่หลายจุดเวลามากกว่า คือ ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 32 คน วิเคราะห์จากระดับยาที่เวลาก่อน และหลังรับประทานยา 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9 และ 12 ชั่วโมง ทั้งในสัปดาห์ที่ 1, 2, 4, 12 และ 24 หลังปลูกถ่ายไต และการศึกษาของ Masuamba และคณะ⁽²¹⁾ แม้ว่าจะมีการตรวจระดับยาที่เวลาก่อนให้ยา และหลังให้ยา 1, 2, 4, 8, 12 ชั่วโมง เช่นเดียวกับการศึกษานี้ แต่ในแต่ละจุดเวลามีจำนวนระดับยามากกว่า (รวม 266 ตัวอย่าง) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการอธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาแบบ two compartment model นั้น อาจจะต้องมีผลตรวจวัดระดับยาเพิ่มเติมที่เวลา 0, 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2 และ 3 ชั่วโมง และควรมีจำนวนผู้ป่วยและจำนวนระดับยาที่มากขึ้น

ผลการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจาก base model พบว่ามีค่า CL/F 21.3 ลิตร/ชั่วโมง V/F 299 ลิตร และ K_a 4.79 ต่อชั่วโมง ผลการศึกษามีค่า CL/F ของยา tacrolimus ใกล้เคียงกับ CL/F จากการศึกษาในคนจีน 21.7 ลิตร/ชั่วโมง⁽¹⁹⁾ และมีค่าต่ำกว่า CL/F จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตอื่น ๆ ที่ผ่านมาเล็กน้อย ได้แก่ Antignac และคณะ⁽¹⁷⁾ 13.2-40.5 ลิตร/ชั่วโมง Staatz และคณะ⁽¹⁸⁾ 33.5 (15.3-68.6) ลิตร/ชั่วโมง Benkali และคณะ⁽²⁰⁾ 28 ลิตร/ชั่วโมง และ Masuamba และคณะ⁽²¹⁾ 29 ลิตร/ชั่วโมง

การศึกษานี้ได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus คือ $CL/F = 100 \times DOT^{-0.0698} \times HB^{-0.498}$ เมื่อ CL/F คือ apparent oral clearance ของยา tacrolimus (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน) และ HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.) และเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างปัจจัย และ CL/F ของยา tacrolimus จะได้แบบจำลองที่ง่ายต่อการนำไปใช้ คือ $CL/F = 39.4 - 0.955 HB - 0.00194 DOT - 1.59 ALB$ เมื่อ CL/F คือ apparent oral clearance ของยา tacrolimus (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.) และ ALB คือ albumin (กรัม/ดล.) แสดงว่าระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus ที่ยาวนานขึ้น ระดับ hemoglobin ที่เพิ่มขึ้น และ albumin ที่เพิ่มขึ้น เป็น 3 ปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมี CL/F ของยา tacrolimus ลดลง และผู้ป่วยอาจต้องการขนาดยา tacrolimus ลดลง เพื่อรักษาระดับยาที่เหมาะสมไว้ตามเป้าหมายรักษา

การศึกษานี้พบว่า ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus ที่ยาวนานขึ้น มีความสัมพันธ์กับค่า CL/F ของยา tacrolimus ที่ลดลง โดยจะลดลงอย่างรวดเร็ว แล้วเริ่มลดลงอย่างช้า ๆ หลังได้รับยา tacrolimus นานกว่า 1 ปีโดยประมาณ ผลการศึกษาสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต^(18, 49, 50) และในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ⁽⁵¹⁾ การศึกษาของ Staatz และคณะ⁽¹⁸⁾ ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 70 คน (ความเข้มข้นยา 1,060 ตัวอย่าง) อายุ 43.6 ± 14.0 ปี ระยะเวลาได้รับยา tacrolimus 128 (2-1,475) วัน พบว่าจำนวนวันที่ได้รับยา tacrolimus นานขึ้น มีผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 10 คน อายุมากกว่า 18 ปี พบว่าที่ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต 3 สัปดาห์ 6 เดือน และ 12 เดือน ผู้ป่วยมี CL/F ของยา tacrolimus ลดลงเท่ากับ 38.7, 33.7 และ 25.4 ลิตร/ชั่วโมง ตามลำดับ⁽⁴⁹⁾ และสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 30 คน อายุ 40.2 (23.0-57.0) ปี น้ำหนัก 61.1 (46-60) กก. ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus นาน 12.8 (3-31) เดือน พบว่าระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus เปลี่ยนแปลงไป 1 เดือน ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง 0.012 ลิตร/กก./วัน ($p = 0.013$)⁽⁵⁰⁾ นอกจากนี้ การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 50 คน ระยะ 1 ปีแรกหลังปลูกถ่ายตับ พบว่า ผู้ป่วยต้องการขนาดยา tacrolimus เพื่อรักษาระดับยาให้เหมาะสมที่ระยะ 1 เดือนหลังปลูกถ่ายตับ มากกว่า ขนาดยาที่ระยะ 1 ปีหลังปลูกถ่ายตับ (0.12 มก./กก./วัน และ 0.06 มก./กก./วัน ตามลำดับ) และระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับมีความสัมพันธ์เชิงลบกับค่าสัดส่วนระหว่างขนาดยา และ trough blood concentration ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.3893$, $p < 0.0001$) และผู้ป่วยมีค่าสัดส่วนระหว่างขนาดยา และ trough blood concentration ที่ระยะ 1 เดือน และ 1 ปีหลังปลูกถ่ายตับ เท่ากับ 0.0144 และ 0.0053 ตามลำดับ⁽⁵¹⁾

ระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus มีความสัมพันธ์กับค่า CL/F ของยา tacrolimus ที่ลดลง อาจเนื่องมาจากการใช้ corticosteroids ในขนาดยาลดลง การศึกษานี้พบว่า มีการใช้ยา prednisolone ในระยะเริ่มรับยา tacrolimus ขนาดสูงกว่าในระยะหลัง ผู้ป่วยได้รับขนาดยา prednisolone ลดลงตามลำดับ ดังนี้ ได้รับ prednisolone ขนาดเฉลี่ย 44.07 ± 13.46 มก./วัน ในระยะ 2 สัปดาห์แรก, 36.77 ± 11.69 มก./วัน ในระยะ 2-3 สัปดาห์, 26.41 ± 8.06 มก./วัน ในระยะ 3-4 สัปดาห์, 19.86 ± 9.41 มก./วัน ในระยะ 1-2 เดือน, 12.29 ± 7.94 มก./วัน ในระยะ 2-3 เดือน, 8.99 ± 4.48 มก./วัน ในระยะ 3-4 เดือน, 6.27 ± 3.41 มก./วัน ในระยะ 4-12 เดือน และ 4.28 ± 6.63 มก./วัน ในระยะมากกว่า 12 เดือนหลังเริ่มรับยา tacrolimus มีรายงานพบว่า prednisolone อาจทำให้เกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus ส่งผลให้ระดับยา tacrolimus ลดลง โดยผ่านกลไก CYP3A isoenzyme inducers ทำให้เกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น^(11, 36) นอกจากนี้ prednisolone ยังเป็น P-glycoprotein inducers อาจส่งผลให้ยา tacrolimus ซึ่งเป็น substrate ของ P-

glycoprotein ถูก efflux pump ออกจากร่างกายบริเวณลำไส้เล็กได้^(36, 47) มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา corticosteroids และ CL/F ของยา tacrolimus พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงบวกอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตระยะหลังปลูกถ่าย 2-12 เดือนแรก จำนวน 303 คน อายุ 46.6 (18-72) ปี พบว่าขนาดยา corticosteroids (adjusted to dose equivalent to prednisolone) มีความสัมพันธ์กับ CL/F ของยา tacrolimus ที่เพิ่มสูงขึ้น ($r = 0.94, p = 0.0172$)⁽²⁴⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตของ Antignac⁽¹⁷⁾ และ Anglichean⁽⁵⁸⁾ พบว่าการใช้ยา tacrolimus ร่วมกับ prednisolone ขนาดมากกว่า 25 มก. มีผลให้ CL ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น 1.575 เท่าเมื่อเทียบกับการใช้ prednisolone ขนาดน้อยกว่า 25 มก.⁽¹⁷⁾ และผู้ป่วยปลูกถ่ายไตกลุ่มที่ได้รับยา steroid high dose (มากกว่า 0.25 มก./กก./วัน) ต้องการขนาดยา tacrolimus เพื่อให้มีระดับยาที่เหมาะสม สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ steroid intermediate dose (0.16-0.25 มก./กก./วัน) และ steroid lowest dose (0-0.15 มก./กก./วัน) ทั้งที่ระยะ 1 เดือนแรกหลังได้รับยา tacrolimus (ขนาดยา tacrolimus ที่ได้รับเท่ากับ 0.21, 0.17 และ 0.15 มก./กก./วัน ตามลำดับ; high vs intermediate dose, $p = 0.05$; high vs low dose, $p = 0.03$; intermediate vs low dose, $p = \text{NS}$) และที่ระยะ 3 เดือนแรกหลังได้รับยา tacrolimus (ขนาดยา tacrolimus ที่ได้รับเท่ากับ 0.18, 0.15 และ 0.10 มก./กก./วัน ตามลำดับ; high vs intermediate dose, $p = \text{NS}$; high vs low dose, $p = 0.02$; intermediate vs low dose, $p = 0.0001$)⁽⁵⁸⁾ นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตระยะ 1 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต จำนวน 65 คน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา prednisolone มีระดับ dose-normalized trough concentrations ของยา tacrolimus น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา prednisolone (83 ± 8 และ 119 ± 17 นาโนกรัม/มล./มก./กก. ตามลำดับ, $p < 0.05$) และผู้ป่วยที่ได้รับยา prednisolone มีระดับ dose-normalized trough concentrations ของยา tacrolimus ที่ระยะ 1 และ 2 เดือนหลังปลูกถ่ายไต น้อยกว่าผู้ป่วยที่ prednisolone withdrawal ที่ระยะ 4 เดือนหลังปลูกถ่ายไต ร้อยละ 42 และ 29 ตามลำดับ ($p < 0.001$)⁽⁵⁹⁾

อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่ให้ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus และ clearance ของยา tacrolimus ขัดแย้งกัน^(17, 48) จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าจำนวนวันหลังปลูกถ่ายอวัยวะที่นานขึ้น มีความสัมพันธ์กับ CL ของยาที่เพิ่มขึ้น โดยค่า CL จะเพิ่มขึ้นรวดเร็ว แล้วเริ่มเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ และคงที่หลังผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะนานประมาณ 1-2 เดือน ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁽¹⁷⁾ และผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ⁽⁴⁸⁾ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้ได้ติดตามการใช้ยา tacrolimus ระยะหลังได้รับยาเป็นระยะเวลาที่นานกว่า 130 (4-3,909) วัน ซึ่งแตกต่างจาก 2 การศึกษาดังกล่าว ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และศึกษาในระยะ 2 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งอาจมีผลกระทบจากการใช้ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ

ยา tacrolimus ในระยะแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะที่แตกต่างกัน หรือผลจากปัจจัยภาวะแทรกซ้อนอื่นในระหว่าง หรือหลังการผ่าตัด ที่อาจทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวแตกต่างกันได้^(17, 48)

การศึกษานี้พบว่า ระดับ hemoglobin ที่ลดลง มีความสัมพันธ์กับ CL/F ของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ hematocrit และ CL/F ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต^(20, 22, 24) และผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ^(23, 60) การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 303 คน อายุ 46.6 (18-72) ปี พบว่า hematocrit ที่เปลี่ยนแปลงไปมีความสัมพันธ์เชิงลบกับ CL/F ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยระยะ 12 สัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต ($r = -0.84, p = 0.017$)⁽²⁴⁾ และมีความสัมพันธ์เชิงลบเช่นเดียวกับในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 32 คน อายุ 54 (20-71) ปี ระยะ 6 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต ($r^2 = 0.240$)⁽²⁰⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Zaho และคณะ⁽²²⁾ ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ปลูกถ่ายไต 50 คน อายุ 10 ± 5 ปี ระยะหลังปลูกถ่ายไต 21 ± 12 วัน พบว่าผู้ป่วยที่มี hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 33 มีค่า CL/F ของยา tacrolimus มากกว่าผู้ป่วยที่มี hematocrit มากกว่าร้อยละ 33 อย่างมีนัยสำคัญ (23.3 ± 9.8 และ 16.3 ± 5.8 ลิตร/ชั่วโมง ตามลำดับ, $p = 0.007$) นอกจากนี้ผลการศึกษามีความสัมพันธ์กับการศึกษาในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับเช่นกัน Minemasu และคณะ⁽⁶⁰⁾ ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 7 คน (ความเข้มข้นยา 343 ตัวอย่าง) พบว่า hematocrit ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับค่าสัดส่วนระหว่างขนาดยา และ trough blood concentration ของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้น ($r = -0.53, p < 0.001$) เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 67 คน (ความเข้มข้นยา 694 ตัวอย่าง) อายุ 46.20 ± 12.74 ปี ระยะหลังปลูกถ่ายตับ 40.2 ± 17.3 วัน พบว่าเมื่อผู้ป่วยมี hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 35 จะมีค่า CL/F ของยา tacrolimus มากกว่าผู้ป่วยที่มี hematocrit มากกว่าร้อยละ 35 เท่ากับ 9.8 ลิตร/ชั่วโมง หรือเพิ่มขึ้นร้อยละ 46⁽²³⁾

การศึกษานี้พบว่า ระดับ hemoglobin ที่ลดลงสัมพันธ์กับค่า CL/F ของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเป็นเพราะการเปลี่ยนแปลงของระดับ erythrocyte ที่อาจมีผลต่อปริมาณยาในรูป unbound fraction เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus จับรวมตัวกับ erythrocyte ได้ดี ส่งผลให้มีความเข้มข้นยาใน whole blood สูงกว่าใน plasma ถึง 35 เท่า (ระหว่าง 12-67 เท่า)⁽¹⁰⁾ และ tacrolimus เป็น low hepatic extraction ratio drug ค่า hepatic clearance ของยา จึงขึ้นกับความเข้มข้น drug unbound fraction และ hepatic enzyme activity (intrinsic clearance)^(9, 13) เมื่อผู้ป่วยมีระดับ hemoglobin ลดลง อาจส่งผลให้ tacrolimus จับกับ erythrocyte ได้ลดลง ทำให้มี unbound fraction ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น และการเมแทบอลิซึมของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น ผลการศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Kuypers และคณะ⁽⁶¹⁾ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 100 คน ระยะหลังปลูกถ่ายไต 7 วัน พบว่าระดับ hematocrit ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับเวลาที่ยา tacrolimus อยู่ในร่างกาย

ยาวนานขึ้น (mean residence time = $AUMC_{0-12} / AUC_{0-12}$, เมื่อ $AUMC_{0-12}$ คือ area under the moment curve 0 - 12 ชั่วโมง, $r^2 = 0.21$, $p = 0.03$)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างปัจจัยต่าง ๆ และ CL/F ของยา tacrolimus พบว่า albumin เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่า CL/F ของยาได้ โดยการลดลงของ albumin สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ CL/F ของยา tacrolimus สอดคล้องกับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ที่ผ่านมาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต^(24, 50, 62) และผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ⁽²³⁾ การศึกษาของ Undre และคณะ⁽²⁴⁾ ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 303 คน อายุ 46.6 (18-72) ปี ระยะ 12 สัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต พบว่า การลดลงของระดับ albumin สัมพันธ์กับ CL/F ของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.74$, $p = 0.047$) เช่นเดียวกับการศึกษา Hu และคณะ⁽⁵⁰⁾ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 30 คน อายุ 40.2 (23-57) ปี ระยะหลังรับยา tacrolimus 12.8 (3-31) เดือน พบว่าระดับ albumin ที่เพิ่มขึ้น 1 กรัม/ดล. ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง 0.014 ลิตร/กก./วัน ($p = 0.0046$) และสอดคล้องกับการศึกษาของ Lemahieu และคณะ⁽⁶²⁾ ซึ่งรายงานความสัมพันธ์ระหว่าง albumin และ dose-normalized trough concentrations ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 203 คน อายุ 51 ± 13 ปี ระยะ 1 ปีแรกหลังปลูกถ่ายไต พบว่า ระดับ albumin ที่ลดลงมีผลให้ dose-normalized trough concentrations ของยา tacrolimus ลดลง ความสัมพันธ์นี้พบได้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับด้วย การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 67 คน (ความเข้มข้นยา 694 ตัวอย่าง) อายุ 46.20 ± 12.74 ปี ระยะหลังปลูกถ่ายตับ 40.2 ± 17.3 วัน พบว่าผู้ป่วยที่มี albumin น้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. จะมีค่า CL/F ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น 3.4 ลิตร/ชั่วโมง หรือเพิ่มขึ้นร้อยละ 16 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี albumin มากกว่า 3.5 กรัม/ดล.⁽²³⁾

การศึกษานี้พบว่า ระดับ albumin ที่ลดลงสัมพันธ์กับค่า CL/F ของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเป็นเพราะการเปลี่ยนแปลงปริมาณ unbound fraction ของยา tacrolimus เช่นเดียวกับที่กล่าวมาข้างต้น เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus จับรวมตัวกับ plasma protein ได้ดีถึงร้อยละ 99 โดยจับกับ albumin และ alpha-1-acid glycoprotein เป็นหลัก⁽¹⁰⁾ และ tacrolimus เป็น low hepatic extraction ratio drug ค่า hepatic clearance ของยา จึงขึ้นกับความเข้มข้น drug unbound fraction และ hepatic enzyme activity^(9, 13) เมื่อผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ลดลง อาจส่งผลให้ tacrolimus จับกับ plasma protein ได้ลดลง ทำให้มี unbound fraction ของยาในพลาสมาเพิ่มขึ้น และการเมแทบอลิซึมของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 100 คน ที่ระยะหลังปลูกถ่ายไต 7 วัน พบว่าระดับ albumin ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับ

เวลาที่ยา tacrolimus อยู่ในร่างกายยาวนานขึ้น (mean residence time = $AUMC_{0-12} / AUC_{0-12}$, เมื่อ $AUMC_{0-12}$ คือ area under the moment curve 0 - 12 ชั่วโมง, $r^2 = 0.22$, $p = 0.02$)⁽⁶¹⁾

จากแบบจำลอง final model ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus ที่ได้มา แสดงให้เห็นว่าระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus, hemoglobin และ albumin เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์แบบเชิงลบกับค่า CL/F ของยา tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่ง final model นี้ มีผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ที่เหมาะสมอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ และสามารถอธิบายความแตกต่างของ CL/F ในผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้ค่า interindividual variability ของ CL/F ของยา tacrolimus มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 37 ซึ่งลดลงจาก base model ที่มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 41 อย่างไรก็ตามแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus นี้ ยังคงมีความคลาดเคลื่อนระหว่างบุคคลอยู่ ทั้งนี้อาจเนื่องจากปัจจัยอื่นๆ เช่น การใช้ prednisolone^(17, 24, 58, 59) และ genetic polymorphisms ของ CYP3A isoenzyme และ p-glycoprotein^(20, 21, 42, 43) นอกจากนี้ในการศึกษาพบค่า relative standard error ของ interindividual variability ของ K_a สูง อาจเนื่องมาจากมีข้อมูลระดับความเข้มข้นยาที่เวลาต่าง ๆ ในระยะ absorption ค่อนข้างน้อย ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus เพิ่มเติมในขนาดตัวอย่างที่มากขึ้นต่อไป เพื่อสามารถทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรได้ดียิ่งขึ้น

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยอาศัยข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติครั้งนี้ พบว่าแบบจำลองของยา tacrolimus ที่เหมาะสมกับข้อมูล คือ one compartment model with first order absorption ได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหมาะสมในการใช้หา CL/F ของยา tacrolimus คือ $CL/F = 100 \times DOT^{-0.0698} \times HB^{-0.498}$ และได้แบบจำลองที่ง่ายต่อการนำไปใช้ คือ $CL/F = 39.4 - 0.955 HB - 0.00194 DOT - 1.59 ALB$ เมื่อ CL/F คือ apparent oral clearance ของยา tacrolimus (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.) และ ALB คือ albumin (กรัม/ดล.) การเปลี่ยนแปลงของปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus ที่นานขึ้น ระดับ hemoglobin ที่เพิ่มขึ้น และ albumin ที่เพิ่มขึ้น เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการติดตามระดับความเข้มข้นยา tacrolimus และการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus ระดับ hemoglobin และระดับ albumin อาจช่วยในการกำหนดขนาดยา tacrolimus ให้ผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ได้รับการรักษาด้วยยา tacrolimus ที่มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา apparent oral clearance ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยอาศัยข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา จำนวน 77 คน อายุ 44.95 ± 10.09 ปี น้ำหนัก 58.11 ± 12.34 กก. อยู่ในระยะหลังปลูกถ่ายไต 175 (7-6,140) วัน และได้รับยา tacrolimus มาแล้วเป็นเวลา 130 (4-3,909) วัน ในการศึกษาวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรจากข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus จำนวน 959 ตัวอย่าง ซึ่งประกอบด้วยระดับยาที่ติดตามจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ จำนวน 777 ตัวอย่าง และเป็นระดับยาของผู้ป่วย 26 คน ที่ได้รับการตรวจความเข้มข้นยาเพิ่มเติมอีกคนละ 7 ครั้ง ที่เวลาก่อนรับประทานยา และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง จำนวน 182 ตัวอย่าง

จากการศึกษาแบบจำลองของยา tacrolimus ที่เหมาะสมกับข้อมูล คือ one compartment model with first order absorption และผลการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา tacrolimus จาก base model พบว่ามีค่า CL/F 21.3 ลิตร/ชั่วโมง V/F 299 ลิตร และ K_a 4.79 ต่อชั่วโมง

จากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus พบว่าปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus, hemoglobin และ albumin ที่เปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus มีค่าแตกต่างกัน โดยปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus ที่นานขึ้น ระดับ hemoglobin ที่เพิ่มขึ้น และ albumin ที่เพิ่มขึ้น เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus คือ $CL/F = 100 \times DOT^{-0.0698} \times HB^{-0.498}$ เมื่อ CL/F คือ apparent oral clearance ของยา tacrolimus (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน) และ HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.) และเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างปัจจัยต่าง ๆ และ CL/F ของยา tacrolimus จะได้แบบจำลองที่ง่ายต่อการนำไปใช้ คือ $CL/F = 39.4 - 0.955 HB - 0.00194 DOT - 1.59 ALB$ เมื่อ CL/F คือ apparent oral clearance ของยา tacrolimus (ลิตร/ชั่วโมง), DOT คือ duration of tacrolimus therapy (วัน), HB คือ hemoglobin (กรัม/ดล.) และ ALB คือ albumin (กรัม/ดล.)

ปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus, hemoglobin และ albumin ส่งผลให้ apparent oral clearance ของยา tacrolimus มีค่าแตกต่างกัน ดังนั้นการติดตามระดับความเข้มข้นยา tacrolimus และการเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus, hemoglobin และ albumin อาจช่วยในการกำหนดขนาดยา tacrolimus ให้ผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ได้รับการรักษาด้วยยา tacrolimus ที่มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

ข้อเสนอแนะ

1. ก่อนนำสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus ที่ได้ไปใช้เพื่อทำนายค่า CL/F ของยา ควรศึกษาเพิ่มเติมหรือทดสอบความถูกต้องของสมการ (model validation) เพื่อประเมินว่าสมการที่ได้สามารถใช้งานได้ดีเพียงไร โดยอาจตรวจสอบด้วยวิธี external validation ซึ่งเป็นการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่วิเคราะห์ได้ (จาก index data) ไปทำนายระดับความเข้มข้นยาในกลุ่มประชากรใหม่ (validation data) เพื่อประเมินความสอดคล้องพอดีของระดับความเข้มข้นยาที่ทำนายได้ และระดับความเข้มข้นยาที่วัดได้จริง

2. ปัจจัยระยะเวลาที่ได้รับยา tacrolimus, hemoglobin และ albumin ในแบบจำลอง สามารถอธิบายความแตกต่างของ CL/F ในผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้ค่า interindividual variability ของ CL/F ของยา tacrolimus มีค่าลดลง อย่างไรก็ตามแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หา CL/F ของยา tacrolimus ยังคงมีความคลาดเคลื่อนระหว่างบุคคล ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากปัจจัยอื่น ๆ เช่น การใช้ยา prednisolone และ genetic polymorphisms ของ CYP3A isoenzyme และ p-glycoprotein ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาปัจจัยที่อาจส่งผลต่อ CL/F ของยา tacrolimus เพิ่มเติมในขนาดตัวอย่างที่มีจำนวนมากขึ้นต่อไป

3. ในการศึกษาที่มีค่า relative standard error ของ interindividual variability ของ K_a สูง อาจเนื่องจากมีข้อมูลระดับความเข้มข้นของยาที่เวลาต่าง ๆ ในระยะ absorption ค่อนข้างน้อย และพารามิเตอร์ K_a และ V/F เป็นอีกพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจที่จะทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยที่อาจมีผลต่อ K_a และ V/F ของยา tacrolimus ในการศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาต่าง ๆ จำนวนมากขึ้นต่อไป เพื่อให้มีผลการศึกษาในการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ดียิ่งขึ้น

รายการอ้างอิง

- (1) โสภณ จิรสิทธิ์ธรรม, เกียรติศักดิ์ วารีแสงทิพย์, วสันต์ สุเมธกุล และเสาวลักษณ์ ชูศิลป์. ตำราการปลูกถ่ายไต. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์กรุงเทพวารสาร, 2547.
- (2) Praditpornsilpa, K. Thailand renal replacement therapy year 2009. Bangkok: The Nephrology Society of Thailand, 2009. [Mimeographed]
- (3) Webster, A. C., Woodroffe, R. C., Taylor, R. S., Chapman, J. R. and Craig, J. C. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMI 331 (7520) (2005): 810.
- (4) Ekberg, H., Tedesco-Silva, H., Demirbas, A., Vitko, S., Nashan, B., Gurkan, A., et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 357 (25) (2007): 2562-75.
- (5) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 9 (Suppl 3) (2009): S1-155.
- (6) Venkataramanan, R., Swaminathan, A., Prasad, T., Jain, A., Zuckerman, S., Warty, V., et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. Clin Pharmacokinet 29 (6) (1995): 404-30.
- (7) Formea, C. and Karlix, J. Antirejection agents In: Murphy, J. E., (ed.), Clinical pharmacokinetics. 4th ed. pp. 107-17. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2008.
- (8) Christians, U., Pokaiyavanichkul, T. and Chan, L. Tacrolimus. In: Burton, M. E., Schentag, J. J., Shaw, L. M. and Evans, W. E., (eds.), Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: Principles of therapeutic drug monitoring. 4th ed. pp. 529-61. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- (9) Bauer, L. A. Applied clinical pharmacokinetics. 2nd ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2008.
- (10) Quan, D. J. and Winter, M. E. Immunosuppressants: cyclosporine, tacrolimus and sirolimus. In: Winter, M. E., (ed.), Basic clinical pharmacokinetics. 5th ed. pp. 250-76. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

- (11) Staatz, C. E. and Tett, S. E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. Clin Pharmacokinet 43 (10) (2004): 623-53.
- (12) Winter, M. E. Basic clinical pharmacokinetics. 5th ed. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- (13) Shargel, L., Wu-Pong, S. and Yu, A. B. C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2005.
- (14) Wahlby, U. Methodological studies on covariate model building in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Sweden: Uppsala University, 2002.
- (15) Miller, R. Population pharmacokinetics. In: Atkinson, J. A. J., Abernethy, D. R., Daniel, C. E., Dedrick, R. L. and Markey, S. P., (eds.), Principles of clinical pharmacology. 2nd ed. pp. 129-39. United states of America: Elsevier, 2007.
- (16) Center for drug evaluation and research (CDER) and Center for biologics evaluation and research (CBER). Guidance for industry population pharmacokinetics [Online]. 1999. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> [2010, December 1]
- (17) Antignac, M., Barrou, B., Farinotti, R., Lechat, P. and Urien, S. Population pharmacokinetics and bioavailability of tacrolimus in kidney transplant patients. Br J Clin Pharmacol 64 (6) (2007): 750-7.
- (18) Staatz, C. E., Willis, C., Taylor, P. J. and Tett, S. E. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. Clin Pharmacol Ther 72 (6) (2002): 660-9.
- (19) Zhang, G. M., Li, L., Chen, W. Q., Bi, S. S., Liu, X., Zhang, X. L., et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant patients [Abstract]. Yao Xue Xue Bao 43 (7) (2008): 695-701.
- (20) Benkali, K., Premaud, A., Picard, N., Rerolle, J. P., Toupance, O., Hoizey, G., et al. Tacrolimus population pharmacokinetic-pharmacogenetic analysis and Bayesian estimation in renal transplant recipients. Clin Pharmacokinet 48 (12) (2009): 805-16.
- (21) Musuamba, F. T., Mourad, M., Haufroid, V., Delattre, I. K., Verbeeck, R. K. and Wallemacq, P. Time of drug administration, CYP3A5 and ABCB1 genotypes, and analytical method influence tacrolimus pharmacokinetics: a population pharmacokinetic study. Ther Drug Monit 31 (6) (2009): 734-42.

- (22) Zhao, W., Elie, V., Rousset, G., Brochard, K., Niaudet, P., Leroy, V., et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 86 (6) (2009): 609-18.
- (23) Zahir, H., McLachlan, A. J., Nelson, A., McCaughan, G., Gleeson, M. and Akhlaghi, F. Population pharmacokinetic estimation of tacrolimus apparent clearance in adult liver transplant recipients. *Ther Drug Monit* 27 (2005): 422-30.
- (24) Undre, N. A. and Schafer, A. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. *Transplant Proc* 30 (4) (1998): 1261-3.
- (25) สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. คู่มือบริหารงบประมาณหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2554 เล่มที่ 3 การบริหารงบบริการสุขภาพผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ศรีเมืองการพิมพ์ จำกัด, 2553.
- (26) หน่วยโรคไต ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และสาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. คู่มือ (Guideline) การปฏิบัติงานการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตสำหรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. กรุงเทพมหานคร: หน่วยโรคไต ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย, 2542. (อัดสำเนา)
- (27) Praditpornsilpa, K., Townamchai, N., Chawatanarat, T., Tiranathanagul, K., Katawatin, P. and Susantitapong, P. The need for robust validation for MDRD-based glomerular filtration rate estimation in various CKD populations. *Nephrol Dial Transplant* 0 (2011): 1-6.
- (28) ศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย. คู่มือการประสานงานการปลูกถ่ายอวัยวะ. กรุงเทพมหานคร: ศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย, 2553. (อัดสำเนา)
- (29) Kalble, T., Alcaraz, A., Budde, K., Humke, U., Karam, G., Lucan, M., et al. Guidelines on renal transplantation. *European Association of Urology* (2009).
- (30) Danovitch, G. M. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: Danovitch, G. M., (ed.), *Handbook of kidney transplantation*. 5th ed. pp. 77-126. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- (31) Micromedex[®] 2.0. *Tacrolimus* [Online]. Thomson Reuters 1974-2012. Available from: <http://www.thomsonhc.com> [2012, March 11]

- (32) Stewart, J., Thornton, P. and Wilson, K. Drug information online: Tacrolimus [Online]. 2000-2009. Available from: <http://www.drugs.com/pro/tacrolimus.html> [2009, November 20]
- (33) Subramanian, A. Drug facts and comparisons. Missouri: Wolters Kluwer, 2010.
- (34) Kramer, B. K., Montagnino, G., Castillo, D. C., Margreiter, R., Sperschneider, H. and Olbricht, C. J. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. Nephrol Dial Transplant 20 (2005): 968-73.
- (35) McEvoy, G. K. AHFS drug information. Bethesda: the American society of health-system pharmacist, 2009.
- (36) Christians, U., Jacobsen, W., Benet, L. Z. and Lampen, A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. Clin Pharmacokinet 41 (11) (2002): 813-51.
- (37) Boeckmann, A. J., Sheiner, L. B. and Beal, S. L. NONMEM Users guide. San Francisco: Regents of the University of California, 1994.
- (38) Knebel, W. Population pharmacokinetics [slide]. FDA Population PK Guidance, 2004.
- (39) Tornoe, C. W. Population PK model building [slide]. Office of Clinical Pharmacology Food and Drug Administration, 2008.
- (40) Bonate, P. L. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modeling and simulation. United States of America: Springer Science and Business Media, 2006.
- (41) Press, R. R., Ploeger, B. A., Hartigh, J., Straaten, T., Pelt, J., Danhof, M., et al. Explaining variability in tacrolimus pharmacokinetics to optimize early exposure in adult kidney transplant recipients. Ther Drug Monit 31 (2) (2009): 187-97.
- (42) Satoh, S., Kagaya, H., Saito, M., Inoue, T., Miura, M., Inoue, K., et al. Lack of tacrolimus circadian pharmacokinetics and CYP3A5 pharmacogenetics in the early and maintenance stages in Japanese renal transplant recipients. Br J Clin Pharmacol 66 (2) (2008): 207-14.
- (43) Choi, J. H., Lee, Y. J., Jang, S. B., Lee, J. E., Kim, K. H. and Park, K. Influence of the CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy Korean subjects. Br J Clin Pharmacol 64 (2) (2007): 185-91.

- (44) Na-Bangchang, K. and Karbwang, J. Pharmacokinetic variability: age, body weight and gender. In: Na-Bangchang, K. and Wernsdorfer, W. H., (eds.), Fundamental clinical pharmacokinetics. pp. 123-34. Bangkok: Faculty of Allied Health Sciences Thammasat University, 2001.
- (45) ทศนัย สุริยจันทร์. หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์. กรุงเทพมหานคร: พชรการพิมพ์, 2539.
- (46) Sam, W. J., Tham, L. S., Holmes, M. J., Aw, M., Quak, S. H., Lee, K. H., et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in whole blood and plasma in asian liver transplant patients. Clin Pharmacokinet 45 (1) (2006): 59-75.
- (47) Pal, D. and Mitra, A. K. MDR- and CYP3A4-mediated drug–drug Interactions. J Neuroimmune Pharmacol 1 (2006): 323–39.
- (48) Antignac, M., Hulot, J. S., Boleslawski, E., Hannoun, L., Touiton, Y., Farinotti, R., et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in full liver transplant patients: modelling of post-operative clearance. Eur J Clin Pharmacol 61 (2005): 409-16.
- (49) Christiaans, E., Duijnhoven, E. V., Beysens, T., Undre, A., Schafer, A. and Hooff, J. V. Effect of breakfast on the oral bioavailability of tacrolimus and changes in pharmacokinetics at different times posttransplant in renal transplant recipients. Transplant Proc 30 (4) (1998): 1271-3.
- (50) Hu, R. H., Lee, P. H. and Tsai, M. K. Clinical influencing factors for daily dose, trough level, and relative clearance of tacrolimus in renal transplant recipients. Transplant Proc 32 (2000): 1689-92.
- (51) Pou, L., Brunet, M., Andres, I., Rodamilans, M., Lopez, R. and Corbella, J. Influence of posttransplant time on dose and concentration of tacrolimus in liver transplant patients. Transpl Int 11 (suppl 1) (1998): s270-1.
- (52) Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., Anderson, R. E. and Tatham, R. L. Multivariate data analysis. 6th ed. New Jersey: Pearson Education, 2006.
- (53) Freeman, D. J., Stawecki, M. and Howson, B. Stability of FK 506 in whole blood samples. Ther Drug Monit 17 (3) (1995): 266-7.
- (54) Ingels, S. C., Koenig, J. and Scott, M. G. Stability of FK506 (tacrolimus) in whole-blood specimens. Clin Chem 41 (9) (1995): 1320-1.

- (55) Annesley, T. M., Hunter, B. C., Fidler, D. R. and A, G. D. Stability of tacrolimus (FK 506) and cyclosporin G in whole blood. Ther Drug Monit 17 (4) (1995): 361-5.
- (56) Abbott Laboratories. Architect system: tacrolimus [Manufacturer's information]. United States of America, April, 2009.
- (57) Staatz, C. E., Willis, C., Taylor, P. J., Lynch, S. V. and Tett, S. E. Toward better outcomes with tacrolimus therapy: population pharmacokinetics and individualized dosage prediction in adult liver transplantation. Liver Trans 9 (2) (2003): 130-7.
- (58) Anglicheau, D., Flamant, M., Schlageter, M. H., Martinez, F., Cassinat, B., Beaune, P., et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 18 (2409-14) (2003).
- (59) Hesselink, D. A., Ngyuen, H., Wabbijn, M., Smak Gregoor, P. J. H., Steyerberg, E. W., Riemsdijk, I. C. V., et al. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is significantly higher when used in combination with corticosteroids. Br J Clin Pharmacol 56 (2003): 327-30.
- (60) Minematsu T, Sugiyama E, Kusama M, Hori S, Yamada Y, Ohtani H, et al. Effect of hematocrit on pharmacokinetics of tacrolimus in adult living donor liver transplant recipients. Transplant Proc 38 (2004): 1506-11.
- (61) Kuypers, D. R. J. and Vanrenterghem, Y. Time to reach tacrolimus maximum blood concentration, mean residence time, and acute renal allograft rejection: an open-label, prospective, pharmacokinetic study in adult recipients. Clinical Therapeutics 26 (11) (2004): 1834-44.
- (62) Lemahieu, W. P. D., Maes, B. D. and Y, V. Different evaluation of trough and dose levels during the first year after transplantation for tacrolimus versus cyclosporine. Transplant Proc 37 (2005): 2051-3.
- (63) Tatro, D. S. Drug interaction facts. United States of America: Wolters Kluwer Health, 2011.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลประวัติผู้ป่วย

Patient ID (*อักษรย่อ **ลำดับ)	*	*	-	**	**	**
--------------------------------	---	---	---	----	----	----

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	หมายเหตุ
1. วัน/เดือน/ปีที่ปลุกถ่ายไต/...../ ค.ศ.....	KT DATE
2. เพศ: <input type="checkbox"/> (0) ชาย <input type="checkbox"/> (1) หญิง	MALE
3. เชื้อชาติ: <input type="checkbox"/> (0) ไทย <input type="checkbox"/> (1) อื่นๆ	RACE
4. วัน/เดือน/ปีเกิด/...../ค.ศ.....	DOB
5. อายุ (ในวันที่เริ่มรับยา tacrolimus):ปี	TACAGE
6. น้ำหนัก (ในวันที่เริ่มรับยา tacrolimus):..... กิโลกรัม	TACWT
7. ส่วนสูง: เซนติเมตร	Height
8. BMI (ในวันที่เริ่มรับยา tacrolimus): กิโลกรัมต่อเมตร ²	TACBMI
9. IBW (ในวันที่เริ่มรับยา tacrolimus): กิโลกรัม	TACIBW
10. ประวัติโรคไต	ESRD
<input type="checkbox"/> (0) Diabetic nephropathy <input type="checkbox"/> (7) Analgesic nephropathy	
<input type="checkbox"/> (1) Lupus nephritis <input type="checkbox"/> (8) IgA nephropathy	
<input type="checkbox"/> (2) Congenital cystic disease <input type="checkbox"/> (9) Chronic glomerulonephritis	
<input type="checkbox"/> (3) Ischemic nephropathy <input type="checkbox"/> (10) Hypertensive nephropathy	
<input type="checkbox"/> (4) Membranous nephropathy <input type="checkbox"/> (11) Nephrotic syndrome	
<input type="checkbox"/> (5) Membranoproliferative GN <input type="checkbox"/> (12) Unknown	
<input type="checkbox"/> (6) Obstructive uropathy <input type="checkbox"/> (13) Other	
11. ประวัติโรคประจำตัว (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)	DM, DLD,
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Hepatitis B antigenemia	HT, HBV,
<input type="checkbox"/> Dyslipidemia <input type="checkbox"/> Anti HCV +ve	HCV,
<input type="checkbox"/> Hypertension <input type="checkbox"/> AST > 120 / ALT > 150 U/L	Hepatitis
<input type="checkbox"/> Cirrhosis <input type="checkbox"/> Hepatocellular carcinoma	Cirrhosis,
	HCC
12. วิธีบำบัดทดแทนไตก่อนปลุกถ่ายไต	HD
<input type="checkbox"/> (0) Hemodialysis <input type="checkbox"/> (2) No RRT	
<input type="checkbox"/> (1) CAPD <input type="checkbox"/> (3) Other.....	

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	หมายเหตุ
13. ครั้งที่ได้รับการปลูกถ่ายไต <input type="checkbox"/> (1) ครั้งที่ 1 <input type="checkbox"/> (2) ครั้งที่ 2 <input type="checkbox"/> (3) อื่นๆ	No of KT
14. ชนิดของการปลูกถ่ายไต <input type="checkbox"/> (0) CDKT <input type="checkbox"/> (1) LDKT มีสัมพันธ์ทางสายเลือด: () Parent-child () Sibling () Other <input type="checkbox"/> (2) LDKT ไม่มีสัมพันธ์ทางสายเลือด: () Spouse	CARDAV
15. Total ischemia time ชั่วโมง Cold ischemia time ชั่วโมง Warm ischemia time ชั่วโมง	TT CT WT
16. Tissue typing: HLA Mismatch <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	HLAA, HLA B, HLA DR
17. HLA cross match <input type="checkbox"/> (0) negative <input type="checkbox"/> (1) positive	Crossmatch
18. PRA (HLA AB) % T cell..... B cell.....	PRA, PRA T, PRA B
19. การตั้งใช้ยา tacrolimus: วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มใช้ยา tacrolimus:/...../ ค.ศ..... Initial maintenance dose: เข้า มก. เย็นมก. (.....มก.ต่อวัน) น้ำหนักตัวในวันที่เริ่มรับยา: กิโลกรัม ขนาดยาที่เริ่มรับต่อน้ำหนักตัว: มก.ต่อกก.ต่อวัน	TAC start , TACAMi, TACPMi, TACDAYi TACWT TACADJi
20. ข้อบ่งใช้ของยา tacrolimus: <input type="checkbox"/> (0) แบบ Primary therapy <input type="checkbox"/> (1) แบบ Rescue therapy เนื่องจาก..... <input type="checkbox"/> (2) แบบ Intolerance therapy เนื่องจาก.....	Primary1 Basil, Dacli,
21. ยาควบคุมภูมิคุ้มกันที่ได้รับร่วมในวันที่เริ่มรับยา tacrolimus: <input type="checkbox"/> basiliximab <input type="checkbox"/> Prednisolone <input type="checkbox"/> MMF <input type="checkbox"/> daclizumab <input type="checkbox"/> Methylprednisolone <input type="checkbox"/> Myfortic <input type="checkbox"/> ATG / ALG <input type="checkbox"/> Sirolimus <input type="checkbox"/> Azathioprine	ATG, ALG, MMF, MPS, AZA, PRD, MPRD, SLR

Patient ID	*	*	-	**	**	**
วันที่ปลูกถ่ายไต...../...../.....	วันที่เริ่ม TAC...../...../.....					

วัน เดือน ปี...../...../ค.ศ.....

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ระดับยา tacrolimus		ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ		ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
ขนาดยา TAC (มก.)	เข้า...เย็น..	Scr (0.6-1.3 mg/dl)		TB (< 1.4 mg/dl)	
วันที่เริ่มรับขนาดยา		Hb (M:13-18, F:12-16)		DB (< 0.4 mg/dl)	
ระดับ TAC C ₀ / C ₂ / C...h		Hct (M:37-53, F:36-46)		SGOT (5-40 U/l)	
BW (kg)		Albumin (3.5-5 g/dl)		SGPT (10-50 U/l)	
				ALP (30-130 U/l)	

หมายเหตุ C₀ คือ ความเข้มข้นยา tacrolimus ที่เวลาก่อนรับประทานยามื้อเช้าC₂ คือ ความเข้มข้นยา tacrolimus ที่เวลาหลังรับประทานยามื้อเช้า 2 ชั่วโมง

รายการยาที่ได้รับ

การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน			การใช้ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยา		
รายการยา	ขนาดยา (มก./วัน)	วันที่เริ่มรับ	รายการยา	ขนาดยา (มก./วัน)	วันที่เริ่มรับ
Basiliximab			Rifampicin		
Daclizumab			Phenytoin		
ATG			Ambobarbital		
ALG			Phenobarbital		
MM F			Nifedipine		
MPS			Diltiazem		
AZA			Ketoconazole		
Prednisolone			Fluconazole		
Methylprednisolone			Itraconazole		
Sirolimus			Clotrimazole		
			Voriconazole		
			Clarithromycin		
			Telithromycin		
			Erythromycin		
			PIs		

Compliance note.....

.....

Patient ID	*	*	-	**	**	**
วันที่ปลูกถ่ายไต...../...../	วันที่เริ่ม TAC...../...../.....					

วัน เดือน ปี .../...../ ค.ศ.....

**แบบบันทึกข้อมูลที่ได้รับการตรวจระดับยา tacrolimus 7 ครั้ง
ที่เวลา ก่อนรับประทานยา และหลัง 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง**

วันที่เริ่มรับประทานยา tacrolimus...../...../ ค.ศ.....

ขนาดยา tacrolimus เข้า เวลา น. มก.

เย็น เวลา น. มก.

กำหนดการเจาะเลือด	เวลาที่เจาะเลือด	ผู้ที่เจาะเลือด	ระดับ tacrolimus (นาโนกรัมต่อมล.)
ก่อนได้รับยา tacrolimus มือเช้า (C ₀)			
หลังได้รับยา tacrolimus 1 ชั่วโมง (C ₁)			
หลังได้รับยา tacrolimus 2 ชั่วโมง (C ₂)			
หลังได้รับยา tacrolimus 4 ชั่วโมง (C ₄)			
หลังได้รับยา tacrolimus 6 ชั่วโมง (C ₆)			
หลังได้รับยา tacrolimus 8 ชั่วโมง (C ₈)			
หลังได้รับยา tacrolimus 12 ชั่วโมง (C ₁₂)			

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
BW (kg)	
Scr (0.6-1.3 mg/dl)	
Hb (M:13-18, F:12-16)	
Hct (M:37-53, F:36-46%)	
Albumin (3.5-5 g/dl)	
SGOT (AST) (5-40 U/l)	
SGPT (ALT) (10-50 U/l)	

Patient ID	*	*	-	**	**	**
วันที่ปลูกถ่ายไต...../...../.....	วันที่เริ่ม TAC...../...../.....					

วัน เดือน ปี/...../ ค.ศ.....

แบบบันทึกข้อมูลที่ได้รับการตรวจระดับยา tacrolimus 7 ครั้ง
 ที่เวลา ก่อนรับประทานยา และหลัง 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง

รายการยาที่ได้รับ

การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน			การใช้ยาที่อาจเกิดปฏิกิริยา		
รายการยา	ขนาดยา (มก./วัน)	วันที่เริ่มรับ	รายการยา	ขนาดยา (มก./วัน)	วันที่เริ่มรับ
Basiliximab			Rifampicin		
Daclizumab			Phynetoin		
ATG			Ambobarbital		
ALG			Phenobarbital		
MM F			Nifedipine		
Myfortic			Diltiazem		
AZA			Ketoconazole		
Prednisolone			Fluconazole		
Methylprednisolone			Itraconazole		
Sirolimus			Clotrimazole		
			Voriconazole		
			Clarithromycin		
			Telithromycin		
			Erythromycin		
			PIs		

Compliance note.....

.....

.....

ภาคผนวก ข

รายชื่อยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus

ผู้วิจัยได้ติดตามยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus ที่มีระดับความรุนแรงและหลักฐานรายงานการเกิดอันตรกิริยาอยู่ในระดับนัยสำคัญอันดับที่ 1 และ 2 ตามการจัดเรียงลำดับความรุนแรงของเอกสารอ้างอิง Drug interaction facts ปี พ.ศ. 2011 มีรายชื่อยาดังต่อไปนี้

CYP 3A4 inhibitors ^(8, 31, 36, 63)	CYP 3A4 inducers ^(8, 31, 36, 63)
<u>Calcium channel blocker</u> ได้แก่ diltiazem, nifedipine <u>Antifungal agents</u> ได้แก่ clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole <u>Macrolide antibiotics</u> ได้แก่ clarithromycin, erythromycin, telithromycin <u>Protease inhibitors</u> ได้แก่ amprenavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, indinavir, saquinavir	<u>Anticonvulsants</u> ได้แก่ amobarbital, phenobarbital, phenytoin <u>Rifamycins</u> ได้แก่ rifampicin
P-glycoprotein inhibitors ⁽⁴⁷⁾	P-glycoprotein inducers ⁽⁴⁷⁾
<u>Calcium channel blocker</u> ได้แก่ diltiazem <u>Antifungal agents</u> ได้แก่ clotrimazole, itraconazole, ketoconazole <u>Macrolide antibiotics</u> ได้แก่ clarithromycin, erythromycin <u>Protease inhibitors</u> ได้แก่ nelfinavir, ritonavir, saquinavir ยาอื่นๆ ได้แก่ sirolimus	<u>Calcium channel blocker</u> ได้แก่ diltiazem, nifedipine <u>Macrolide antibiotics</u> ได้แก่ erythromycin <u>Rifamycins</u> ได้แก่ rifampicin <u>Anticonvulsants</u> ได้แก่ phenobarbital <u>Protease inhibitors</u> ได้แก่ amprenavir, nelfinavir, ritonavir ยาอื่นๆ ได้แก่ sirolimus

หมายเหตุ

1. sirolimus มีผลให้ระดับยา tacrolimus ลดลงโดยไม่ทราบกลไกของอันตรกิริยาที่ชัดเจน⁽⁶³⁾
2. การเกิดอันตรกิริยาที่มีระดับความรุนแรงนัยสำคัญอันดับที่ 1 คือ มีระดับความรุนแรงของอันตรกิริยาที่เป็นผลให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต หรือเกิดการสูญเสียอย่างถาวร (severity:

major) และมีหลักฐานรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่ดี (documentation: established, probable or suspected)

3. การเกิดอันตรายกิริยาที่มีระดับความรุนแรงน้อยสำคัญอันดับที่ 2 คือ มีระดับความรุนแรงของอันตรายกิริยาที่อาจเป็นผลให้ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเสื่อมลง อาจจำเป็นต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล หรือได้รับการรักษาผลของอันตรายกิริยาที่เกิดขึ้น (severity: moderate) และมีหลักฐานรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่ดี (documentation: established, probable or suspected)

ภาคผนวก ก

แนวทางการเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย

1. คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าการวิจัย
2. ชี้แจงรายละเอียดงานวิจัย และดำเนินงานเฉพาะในผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมวิจัย
3. ผู้ป่วยรับประทานยา tacrolimus ตรงตามเวลาอย่างสม่ำเสมอ คือ 8.00 น. และ 20.00 น.
4. แพทย์สั่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในวันที่ตรวจวัดระดับยา tacrolimus ได้แก่
 - สั่งตรวจ tacrolimus blood level: at C_0 (8.00 น.), C_1 (9.00 น.), C_2 (10.00 น.), C_4 (12.00 น.), C_6 (14.00 น.), C_8 (16.00 น.), C_{12} (20.00 น.)
 - สั่งตรวจ blood: serum creatinine, albumin, Hct, Hb
5. พยาบาลและเภสัชกรทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้
 - 7.55 น. เจาะหลอดเลือดครั้งที่ 1 โดยจะเก็บปริมาณ 9 มล. แบ่งเป็นหลอดละ 3 มล. คือ
 - หลอดที่ 1 (clot blood) เพื่อส่งตรวจ serum creatinine, albumin
 - หลอดที่ 2 (EDTA tube) เพื่อส่งตรวจ Hct, Hb
 - หลอดที่ 3 (EDTA tube) เพื่อตรวจวัดระดับยา tacrolimus
 แล้วใส่เข็มคาหลอดเลือดดำบริเวณแขน ซึ่งหลังจากนี้จะดูดเลือดจากเข็มคาหลอดเลือดนี้โดยไม่ต้องเจาะเลือดซ้ำ (เว้นแต่สายคาเกิดการอุดตันจึงต้องเจาะเลือดใหม่)
 - 8.00 น. รับประทานยา tacrolimus มื้อเช้า
 - 9.00 น. ดูดเลือดครั้งที่ 2 ปริมาณ 3 มล. เพื่อวัดระดับยาหลังรับประทานยา 1 ชั่วโมง
 - 10.00 น. ดูดเลือดครั้งที่ 3 ปริมาณ 3 มล. เพื่อวัดระดับยาหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง
 - 12.00 น. ดูดเลือดครั้งที่ 4 ปริมาณ 3 มล. เพื่อวัดระดับยาหลังรับประทานยา 4 ชั่วโมง
 - 14.00 น. ดูดเลือดครั้งที่ 5 ปริมาณ 3 มล. เพื่อวัดระดับยาหลังรับประทานยา 6 ชั่วโมง
 - 16.00 น. ดูดเลือดครั้งที่ 6 ปริมาณ 3 มล. เพื่อวัดระดับยาหลังรับประทานยา 8 ชั่วโมง
 - 20.00 น. ดูดเลือดครั้งที่ 7 ปริมาณ 3 มล. เพื่อวัดระดับยาหลังรับประทานยา 12 ชั่วโมง

หมายเหตุ

1. ระหว่างรอดูดเลือดผู้ป่วยควรอยู่ที่ตึกธนาคารกสิกรไทยก่อนดูดเลือดอย่างน้อย 15 นาที
2. ผู้วิจัยนำส่งหลอดเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยา tacrolimus ที่ตึก อปร. ด้วยตนเอง โดยจะเก็บหลอดเลือดไว้ในตู้แช่เย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส และนำส่งพร้อมกันในเช้าวันรุ่งขึ้น

ภาคผนวก ง

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย เกษัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ นางสาวสาวิตรี ไพรสวรรณ

ที่อยู่ 2/46 ซอยพหลโยธิน 14 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน เขตพญาไท กรุงเทพฯ 10400

เบอร์โทรศัพท์ 08-9469-1772

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์

ที่อยู่ ภาควิชาเกษตรกรรมปฏิบัติ คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 0-2218-8303

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ชื่อ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยິงยศ อวิหิงสานนท์

ที่อยู่ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4251 ต่อ 204

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และได้รับการรักษาด้วยยาทาโครลิมุส ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

การปลูกถ่ายไต เป็นวิธีบำบัดทดแทนไตของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่สำคัญวิธีหนึ่งที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตใกล้เคียงคนปกติมากที่สุด จากข้อมูลสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตสูงถึง 552.8 คนต่อประชากรล้านคน ซึ่งเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2551 ที่มีผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต 496.93 คนต่อประชากรล้านคน โดยในปี พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการปลูกถ่ายไตสูงถึง 2,923 คน (คิดเป็น 46.0 คนต่อประชากรล้านคน) และมีอุบัติการณ์การปลูกถ่ายไตมากถึง 308 คน (คิดเป็น 4.84 คนต่อประชากรล้านคน) ยาทาโครลิมุสเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้สำหรับป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย ผ่านการรับรองโดยสำนักงานอาหารและยาสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 8 เมษายน พ.ศ.2537 การใช้ยาทาโครลิมุสสำหรับป้องกันภาวะปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต มักใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันร่วมกัน 2-3 ชนิด และปรับขนาดการใช้ยาตามอาการทางคลินิกและผลตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดของผู้ป่วย

เนื่องจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีการเปลี่ยนแปลงและแตกต่างกันทางกายภาพ เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ภาวะโลหิตจาง การทำงานของไตหรือตับผิดปกติ และมีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน อาจส่งผลต่อกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป ดังนั้นการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หาอัตราการกำจัดยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยอาศัยข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ เพื่อช่วยในการติดตามการใช้ยาทาโครลิมุสให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ดียิ่งขึ้นในอนาคตต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้ คือ เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หาอัตราการกำจัดยาทาโครลิมุส ในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยอาศัยข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ จำนวนผู้เข้าร่วมในการวิจัย คือ อย่างน้อย 15 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้พบแพทย์ เพื่อประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ บันทึกประวัติการใช้ยา และท่านจะได้รับการเจาะเลือดโดยใช้วิธีการคาสายในหลอดเลือดดำบริเวณแขน เพื่อคัดเลือดที่เวลาก่อนรับประทานยาทาโครลิมุสมือเช้า และที่เวลา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา โดยใช้เลือดปริมาณครั้งละ 3 มล. เพื่อนำไปตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมุส แต่ที่เวลาก่อนรับประทานยามือเช้าจะเจาะเลือดปริมาณ 9 มล. เพื่อแบ่งตัวอย่างเลือดปริมาณ 6 มล. ไปประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น การ

ทำงานของไต และระดับเม็ดเลือดแดง ดังนั้นท่านจะเสียเวลาประมาณ 1 วัน เพื่อได้รับการเจาะเลือดตามเวลาที่กำหนดไว้

ตัวอย่างเลือดจะถูกนำไปวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมุสทุกหลอดพร้อมกันที่ห้องปฏิบัติการพิเศษรวม ตึกอำนวยการ หิดล ปรมราชชริราช ชั้น 11 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตามขั้นตอนการวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมุสของบริษัทผู้ผลิตเครื่องวัดระดับยา

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน อาหารเสริมสมุนไพร ตลอดจนใช้ยาอื่นนอกเหนือไปจากรายการยาที่แพทย์สั่ง เนื่องจากอาจมีผลต่อระดับยาทาโครลิมุสที่ตรวจวัดได้ และขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

งานวิจัยนี้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษาหรือการได้รับยาใดๆของท่าน แต่ท่านจะได้รับการเจาะเลือด ซึ่งมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซึ่งจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอลงตัวออกจากโครงการวิจัย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง แต่ท่านจะได้ทราบระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมุสในเลือดของท่าน โดยผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านและแพทย์ผู้ให้การรักษาได้ทราบ และผลการศึกษาก็ได้จะเป็นประโยชน์ในอนาคตต่อผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เนื่องจากทำให้ทราบอัตราการกำจัดยาทาโครลิมุสจากการปฏิบัติงานประจำในคลินิกปฏิบัติ และปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ซึ่งจะมีประโยชน์ในการติดตามการใช้ยาทาโครลิมุสให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้นต่อไป

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ท่านไม่ควรใช้ยาอื่นนอกเหนือจากรายการยาที่แพทย์สั่ง และขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับ โครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย คือ ญ. สาวิตรี ไพรสสุวรรณ เบอร์โทรศัพท์ 08-94691772 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการใดๆในงานวิจัย ผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ค่าเดินทางสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าชดเชยค่าเสียเวลาในการเดินทางในโครงการวิจัย จำนวน 800 บาท

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิด ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิด จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุด

โครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียน บันทึกลงยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ ญญ.สาวิตรี ไพรสุวรรณ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 เบอร์โทรศัพท์ 08-94691772

หากท่านยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูล ส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อ ประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูล ของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีของการวิจัย
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงที่อาจจะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
6. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดย ไม่ได้รับผลกระทบใดๆ ทั้งสิ้น
7. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
8. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจาก การใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชัดเจนต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น โดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

ภาคผนวก จ

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง เกสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....ได้อ่านรายละเอียดจาก

เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

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

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

ภาคผนวก จ

ความเข้มข้นยา tacrolimus ของผู้ป่วย 26 คน ที่ได้รับการตรวจความเข้มข้นยาที่เวลาก่อน และหลังรับประทานยา 1, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง

ผู้ป่วย ลำดับที่	จำนวนวันที่ ได้รับขนาดยา TAC คงที่	ขนาดยา tacrolimus				Tacrolimus dose-normalized concentrations (นาโนกรัม/มล./มก.)							Dose-normalized AUC ₀₋₁₂ (นาโนกรัม ชม./มล./มก.)
		เข้า (มก.)	เย็น (มก.)	เฉลี่ย (มก.) / 12 ชั่วโมง	เฉลี่ย (มก./กก.) / 12 ชั่วโมง	C ₀	C ₁	C ₂	C ₄	C ₆	C ₈	C ₁₂	
1	40.0	7.00	7.00	7.00	0.10	1.54	3.99	3.60	1.96	1.91	1.60	1.91	26.53
2	620.0	2.50	2.00	2.25	0.04	2.40	7.16	4.62	3.11	2.71	2.22	2.09	37.78
3	59.0	2.00	3.00	2.50	0.06	1.72	4.84	6.84	3.08	2.60	2.24	1.56	37.16
4	75.0	8.00	8.00	8.00	0.17	0.99	1.61	2.56	1.36	1.23	1.20	0.88	16.48
5	12.0	7.00	7.00	7.00	0.12	1.89	5.46	4.04	3.53	2.99	2.44	1.84	36.51
6	15.0	3.00	2.00	2.50	0.06	3.56	13.68	10.72	7.32	6.24	4.96	4.96	83.46
7	17.0	1.50	1.50	1.50	0.04	4.47	11.33	9.73	6.07	5.73	4.60	4.27	74.10
8	311.0	3.50	3.50	3.50	0.06	1.23	5.71	6.51	-	1.69	1.37	1.26	32.32*
9	25.0	1.50	1.50	1.50	0.02	3.93	11.20	13.20	6.47	4.67	4.27	3.33	74.70
10	22.0	3.50	3.00	3.25	0.07	2.34	6.89	6.34	3.85	3.08	2.52	-	-
11	42.0	3.00	2.00	2.50	0.03	3.68	8.48	8.88	6.72	5.96	5.12	3.84	72.04
12	77.0	3.00	4.00	3.50	0.05	3.71	10.46	8.63	5.17	4.06	3.89	2.86	61.09
13	12.0	3.50	3.00	3.25	0.04	1.85	2.58	4.12	3.11	2.71	2.28	1.94	32.03
14	76.0	4.00	4.00	4.00	0.08	1.95	7.10	5.53	3.53	2.93	2.60	1.90	40.86

ผู้ป่วย ลำดับที่	จำนวนวันที่ ได้รับขนาดยา TAC คงที่	ขนาดยา tacrolimus				Tacrolimus dose-normalized concentrations (นาโนกรัม/มล./มก.)							Dose-normalized AUC ₀₋₁₂ (นาโนกรัม ชม. /มล./มก.)
		เช้า (มก.)	เย็น (มก.)	เฉลี่ย (มก.) / 12 ชั่วโมง	เฉลี่ย (มก./กก.) / 12 ชั่วโมง	C ₀	C ₁	C ₂	C ₄	C ₆	C ₈	C ₁₂	
15	105.0	2.00	2.00	2.00	0.03	2.70	4.30	5.70	3.20	2.60	2.60	-	-
16	16.0	2.00	3.00	2.50	0.04	6.40	12.08	11.16	7.68	6.68	7.64	5.00	93.66
17	453.0	2.00	2.00	2.00	0.05	1.80	9.25	8.70	4.85	4.10	3.50	3.05	57.70
18	31.0	2.50	3.00	2.75	0.05	1.64	5.45	6.55	4.15	2.80	2.44	1.67	40.64
19	5.0	4.00	4.00	4.00	0.07	0.63	2.48	3.50	2.10	1.43	1.20	0.80	20.29
20	3.0	1.50	1.00	1.25	0.03	4.00	13.68	6.56	4.96	4.48	4.00	2.80	62.00
21	6.0	2.00	2.00	2.00	0.03	0.95	3.85	3.30	2.00	1.35	1.25	1.20	22.13
22	17.0	4.50	4.00	4.25	0.06	2.24	6.05	7.06	3.76	3.18	2.68	2.12	43.92
23	3.0	2.50	2.50	2.50	0.05	1.20	5.32	3.24	2.80	2.72	1.88	1.32	30.10
24	34.0	2.00	3.00	2.50	0.04	5.00	10.48	10.28	8.32	7.28	6.24	5.04	88.40
25	34.0	5.00	5.00	5.00	0.07	2.96	4.76	4.50	3.32	2.94	2.64	2.58	38.59
26	21.0	3.00	3.00	3.00	0.06	4.50	16.47	12.00	8.43	7.70	7.33	5.73	102.45
เฉลี่ย	82.0	3.31	3.31	3.31	0.06	2.66	7.49	6.84	4.43	3.68	3.26	2.66	51.04
SD	148.7	1.76	1.76	1.74	0.03	1.45	3.91	3.01	2.07	1.87	1.81	1.45	25.05
มัธยฐาน	28.0	3.00	3.00	2.63	0.05	2.29	6.47	6.53	3.76	2.96	2.60	2.10	40.75
ค่าต่ำสุด	3.0	1.50	1.00	1.25	0.02	0.63	1.61	2.56	1.36	1.23	1.20	0.80	16.48
ค่าสูงสุด	620.0	8.00	8.00	8.00	0.17	6.40	16.47	13.20	8.43	7.70	7.64	5.73	102.45

หมายเหตุ

1. ผู้ป่วยในการศึกษา 3 คน ได้แก่ ลำดับที่ 8, 10 และ 15 ได้รับการตรวจความเข้มข้นยาที่เวลาหลังรับประทานยา 4.92, 11.08 และ 10.00 ชั่วโมง ทดแทนที่เวลา 4, 12 และ 12 ชั่วโมง ตามลำดับ เนื่องจากตัวอย่างเลือดเกิดการแข็งตัว จำนวน 1 ตัวอย่าง และอาสาสมัครมีปัญหาในการเดินทางในการวิจัย จำนวน 2 คน ตัวอย่างเลือดทั้ง 3 ตัวอย่าง มีระดับความเข้มข้นยาต่อขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ ดังนี้ ที่เวลาหลังรับประทานยา 4.92 ชั่วโมง (ผู้ป่วยลำดับที่ 8) มีค่าเท่ากับ 2 นาโนกรัม/มล./มก., ที่เวลาหลังรับประทานยา 11.08 ชั่วโมง (ผู้ป่วยลำดับที่ 10) มีค่าเท่ากับ 2.12 นาโนกรัม/มล./มก. และที่เวลาหลังรับประทานยา 10.00 ชั่วโมง (ผู้ป่วยลำดับที่ 15) มีค่าเท่ากับ 2.05 นาโนกรัม/มล./มก.
2. AUC_{0-12} คือ area under the concentration curve คำนวณจาก linear trapezoidal rule (นาโนกรัม ชั่วโมง /มล.)
3. TAC คือ tacrolimus
4. C_0 คือ ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาก่อนรับประทานยามื้อเช้า
5. C_1 คือ ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาหลังรับประทานยามื้อเช้า 1 ชั่วโมง
6. C_2 คือ ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาหลังรับประทานยามื้อเช้า 2 ชั่วโมง
7. C_4 คือ ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาหลังรับประทานยามื้อเช้า 4 ชั่วโมง
8. C_6 คือ ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาหลังรับประทานยามื้อเช้า 6 ชั่วโมง
9. C_8 คือ ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาหลังรับประทานยามื้อเช้า 8 ชั่วโมง
10. C_{12} คือ ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus ที่เวลาหลังรับประทานยามื้อเช้า 12 ชั่วโมง
11. * คือ dose-normalized AUC_{0-12} ที่คำนวณจากความเข้มข้นยาที่เวลาต่าง ๆ ดังนี้ ที่เวลาก่อนรับประทานยา มีระดับยา 1.23 นาโนกรัม/มล./มก., ที่เวลาหลังรับประทานยา 1 ชั่วโมง มีระดับยา 5.71 นาโนกรัม/มล./มก., ที่เวลาหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง มีระดับยา 6.51 นาโนกรัม/มล./มก., ที่เวลาหลังรับประทานยา 4.92 ชั่วโมง มีระดับยา 2 นาโนกรัม/มล./มก., ที่เวลาหลังรับประทานยา 6 ชั่วโมง มีระดับยา 1.69 นาโนกรัม/มล./มก., ที่เวลาหลังรับประทานยา 6 ชั่วโมง มีระดับยา 1.37 นาโนกรัม/มล./มก. และที่เวลาหลังรับประทานยา 12 ชั่วโมง มีระดับยา 1.26 นาโนกรัม/มล./มก.

ภาคผนวก ข

COA No. 186/2011
IRB No. 042/54

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4455 ต่อ 14, 15

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

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

ชื่อโครงการ : เกสซ์จลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

เลขที่โครงการวิจัย : -

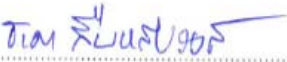
ผู้วิจัยหลัก : นางสาวสาวิตรี ไพรสุวรรณ


สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารรับรอง :

1. โครงการวิจัย Version 2.0 Dated March 10, 2011
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ Version 2.0 Dated March 10, 2011
3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 2.0 Dated March 10, 2011
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 1.0 Dated Jan 20, 2011
5. แบบบันทึกข้อมูล Version 1.0 Dated Jan 20, 2011

ลงนาม 
(ศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดา สีบลินวงศ์)
ประธาน
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

ลงนาม 
(รองศาสตราจารย์โสภิต ธรรมอารี)
กรรมการและเลขานุการ
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

วันที่รับรอง : 7 เมษายน 2554

วันหมดอายุ : 6 เมษายน 2555

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



COA No. 186/2011
IRB No. 042/54

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4455 ext 14, 15

Certificate of Approval

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study which is to be carried out in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Study Title : POPULATION PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS
IN THAI KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS.


Study Code : -


Study Center : Faculty of Pharmacy, Chulalongkorn University

Principal Investigator : Sawittree Praisuwan

Document Reviewed :

1. Protocol Version 2.0 Dated March 10, 2011
2. Protocol synopsis Version 2.0 Dated March 10, 2011
3. Information sheet for research participant Version 2.0 Dated March 10, 2011
4. Consent Form Version 1.0 Dated Jan 20, 2011
5. Case Record Form Version 1.0 Dated Jan 20, 2011

Signature: 
(Professor Tada Sueblinvong MD)
Chairperson of
The Institutional Review Board

Signature: 
(Associate Professor Sopit Thamaree)
Committee and Secretary of
The Institutional Review Board

Date of Approval : April 7, 2011

Approval Expire Date : April 6, 2012

Approval is granted subject to the following conditions: (see Lack of this Certificate)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวสาวิตรี ไพรสุวรรณ เกิดเมื่อวันที่ 28 พฤษภาคม 2526 ที่จังหวัดพังงา สำเร็จการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง) จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อปี พ.ศ. 2549 เข้ารับราชการในปี พ.ศ. 2549 ตำแหน่งเภสัชกรแผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลตะกั่วป่า ปัจจุบันรับราชการในตำแหน่งเภสัชกร ระดับปฏิบัติการ แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลตะกั่วป่า