

การหาพื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาแบบย่อของยาทาโครลิมุส
ในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

เรืออากาศเอก ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-0923-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABBREVIATED AREA UNDER THE CURVE OF TACROLIMUS
IN THAI RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Flight Lieutenant Trairak Pisitkun

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2001

ISBN 974-03-0923-2

ไตรรักษ์ พิธิษฐกุล : การหาพื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาแบบย่อของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (ABBREVIATED AREA UNDER THE CURVE OF TACROLIMUS IN THAI RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง; 65 หน้า. ISBN 974-03-0923-2.

วัตถุประสงค์ เพื่อนำข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาประยุกต์ใช้ในการติดตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

วิธีดำเนินการ ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 15 ราย เป็นผู้ป่วยชาย 7 ราย และ หญิง 8 ราย ซึ่งมีอาการคงที่และได้รับยาทาโครลิมุสมาอย่างน้อย 3 เดือน ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดถูกตรวจวัดโดยวิธี microparticle enzyme immunoassay using monoclonal antibody ณ เวลา 0 (C_0), 1 (C_1), 2 (C_2), 4 (C_4), 6 (C_6), 8 (C_8), และ 12 (C_{12}) ชั่วโมงหลังรับประทานยามื้อเช้า

ผลการศึกษา ขนาดยาทาโครลิมุสมื้อเช้าที่ผู้ป่วยได้รับมีค่าเฉลี่ย 0.07 ± 0.01 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (mean \pm SE) ระดับยา C_0 (trough level) มีค่าเฉลี่ย 10.5 ± 0.9 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ระดับยาสูงสุดมีค่าเฉลี่ย 29.6 ± 2.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร เวลาที่มีระดับยาสูงสุดมีค่าเฉลี่ย 1.3 ± 0.1 ชั่วโมง พื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาแบบเต็ม (completed AUC) คำนวณโดยวิธีกฏสี่เหลี่ยมคางหมูมีค่าเฉลี่ย 190.1 ± 14.8 ชั่วโมง \cdot นาโนกรัม/มิลลิลิตร พบว่าขนาดยามื้อเช้าไม่มีความสัมพันธ์กับ completed AUC ระดับยา C_4 มีความสัมพันธ์ทางสถิติมากที่สุดกับ completed AUC ($r^2 = 0.94$; $p < 0.01$) พื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยาแบบย่อ (abbreviated AUC) ที่หาโดยใช้วิธีวิเคราะห์สมการถดถอยซึ่งใช้ระดับยาน้อยจุดที่สุด ที่สามารถทำนายค่า completed AUC ได้อย่างแม่นยำคือ abbreviated AUC = $13.8 + 10.8C_4$ [$r^2 = 0.94$; percentage of absolute prediction error, APE%, = $4.8 \pm 1.1\%$ (range = 0.2-12.9%)] ในขณะที่หาโดยใช้วิธีกฏสี่เหลี่ยมคางหมูคือ abbreviated AUC = $5C_0 + 2C_2 + 5C_4$ [$r^2 = 0.96$; APE% = $4.6 \pm 1.1\%$ (range = 0.5-13.4%)]

สรุป พบว่าระดับยา C_4 เป็นตัวแทนที่ดีที่สุดของ completed AUC และมีความแม่นยำเหนือกว่า C_0 ในการติดตามระดับยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งมีอาการคงที่และได้รับยานี้มาอย่างน้อย 3 เดือน

ภาควิชาอายุรศาสตร์.....
สาขาวิชาอายุรศาสตร์.....
ปีการศึกษา 2544

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4375221130 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEYWORD : TACROLIMUS / ABBREVIATED AREA UNDER THE CURVE / RENAL TRANSPLANTATION / PHARMACOKINETICS

TRAIKAK PISITKUN : ABBREVIATED AREA UNDER THE CURVE OF TACROLIMUS IN THAI RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D.; 65 pp. ISBN 974-03-0923-2.

Objectives : To apply the pharmacokinetics of tacrolimus in Thai renal transplant recipients for therapeutic drug monitoring of tacrolimus.

Methods : Pharmacokinetic studies of tacrolimus were performed in 15 stable Thai renal transplant recipients. Seven male and 8 female patients were given tacrolimus for a period of at least 3 months. Whole-blood tacrolimus concentrations, determined by microparticle enzyme immunoassay using monoclonal antibody, were measured at 0 (C_0), 1 (C_1), 2 (C_2), 4 (C_4), 6 (C_6), 8 (C_8), and 12 (C_{12}) hours after dosing.

Results : The average morning dose of tacrolimus was 0.07 ± 0.01 mg/kg (mean \pm SE). The levels of C_0 (trough level) were 10.5 ± 0.9 ng/ml. The maximal concentrations (C_{max}) were 29.6 ± 2.5 ng/ml. The time to maximal concentrations (t_{max}) were 1.3 ± 0.1 hr. The values of actual 12-hour AUC (completed AUC) calculated by linear trapezoidal rule were 190.1 ± 14.8 hr \cdot ng/ml. There was no significant correlation between the morning dose and completed AUC. The values of C_4 , instead of C_0 , had the best statistical correlation with completed AUC ($r^2 = 0.94$; $p < 0.01$). Abbreviated AUC derived from stepwise multiple linear regression analysis using minimal time points that could obtain an accurate prediction of completed AUC was: abbreviated AUC = $13.8 + 10.8C_4$ [$r^2 = 0.94$; percentage of absolute prediction error APE%, = $4.8 \pm 1.1\%$ (range = 0.2-12.9%)] while the one obtained from linear trapezoidal rule was: abbreviated AUC = $5C_0 + 2C_2 + 5C_4$ [$r^2 = 0.96$; APE% = $4.6 \pm 1.1\%$ (range = 0.5-13.4%)].

Conclusions : The more reliability of C_4 over C_0 in representing completed AUC would underscore the importance in measuring C_4 levels as an accurate monitoring of tacrolimus in stable renal transplant recipients receiving the drug for more than 3 months.

Department...Medicine..... Student's signature.....
Field of study...Medicine..... Advisor's signature.....
Academic year...2001..... Co-advisor's signature.....



กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และ ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และ ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเสาวลักษณ์ ชูศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และ ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวม และ คัดเลือกผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และ ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวม และ คัดเลือกผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และ ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งหาทุนสนับสนุนโครงการวิจัยทั้งหมด

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไตทุกท่านที่ให้คำปรึกษาแนะนำ และ ช่วยสนับสนุนในการทำวิจัย

ขอขอบคุณ พยาบาลหน่วยโรคไตทุกท่านที่ช่วยในการเจาะเลือด และ ดูแลผู้ป่วยอย่างเอาใจใส่

ขอขอบคุณ นางสาว กรุณา ยิ่งผ่อง และ นาง ประไพ ศรีสวัสดิ์ นักวิทยาศาสตร์ผู้ช่วยเหลือในการวิเคราะห์หาระดับยาทาโครลิมูสในเลือด

ขอขอบคุณ นาย พงษ์ศักดิ์ พันธุ์สิน เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตผู้ให้คำปรึกษาแนะนำในด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ธุรการหน่วยโรคไตทุกท่านที่ช่วยในการประสานงานด้านเอกสาร

ขอขอบคุณ บริษัท แจนเซน-ซีแลก ผู้ให้ทุนสนับสนุนโครงการวิจัยทั้งหมด

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยด้วยความเต็มใจ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุน และ เป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอมา

ขอขอบคุณ ภรรยา และ ครอบครัวของผู้วิจัย ผู้ให้การสนับสนุน และ เป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอมา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญรูปภาพ.....	ฅ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
3. วิธีการวิจัย.....	32
4. ผลการวิจัย.....	37
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	45
รายการอ้างอิง.....	48
ภาคผนวก	
ก.....	58
ข.....	62
ค.....	64
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	65

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus.....	17
2. ข้อมูลการศึกษาแบบ prospective randomized nonblind trials เปรียบเทียบ ระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต.....	21
3. ข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียง และ การเปรียบเทียบผลข้างเคียงของยา tacrolimus และ cyclosporin เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปีหลังได้รับการปลูก ถ่ายไต หรือ ตับ.....	24
4. ยาที่อาจมีผลกระทบต่อ metabolism ของยา tacrolimus.....	28
5. ขนาดเริ่มต้นของยา tacrolimus ที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต.....	30
6. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	37
7. ค่าเฉลี่ยของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆ.....	38
8. ความสัมพันธ์ของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆกับ completed AUC	40
9. Abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีวิเคราะห์สมการถดถอยซึ่งมีระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆเป็นตัวแปร และสามารถทำนายค่า completed AUC ได้ อย่างแม่นยำ.....	41
10. Abbreviated AUC ที่หาโดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมูซึ่งใช้ระดับยาน้อยจุดที่สุด ที่ สามารถทำนายค่า completed AUC ได้อย่างแม่นยำ.....	42
11. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละราย.....	58
12. ระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลาต่างๆ และ completed AUC ของผู้ป่วยแต่ละ ราย.....	61

สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
1.	ตำแหน่งที่พบเชื้อจุลินทรีย์ในประเทศญี่ปุ่น.....	6
2.	Scanning electron micrograph ของเชื้อ <i>Streptomyces tsukubaensis</i>	7
3.	โครงสร้างทางเคมีของยา tacrolimus.....	8
4.	การออกฤทธิ์ของยา tacrolimus ผ่านทางการยับยั้ง calcineurin.....	9
5.	การหา completed AUC โดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมู.....	34
6.	การหา abbreviated AUC โดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมู.....	35
7.	เส้นแสดงระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย (n = 15).....	39
8.	การหา completed AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา tacrolimus ในเลือด ณ เวลา ต่างๆ.....	42
9.	การหา abbreviated AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา C_0, C_1, C_4 (สมการที่ 15).....	43
10.	การหา abbreviated AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา C_0, C_2, C_4 (สมการที่ 16).....	43
11.	การหา abbreviated AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา C_0, C_2, C_6 (สมการที่ 17).....	44
12.	การหา abbreviated AUC จากค่าเฉลี่ยของระดับยา C_1, C_2, C_8 (สมการที่ 18).....	44

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AUC	=	area under the concentration time curve
APE%	=	percentage of absolute prediction error
C_t	=	ระดับยา tacrolimus ณ เวลา t
C_{max}	=	maximal concentration
FK	=	FK506 (tacrolimus)
hr	=	hour
kg	=	kilogram
KT	=	kidney transplantation
mg	=	milligram
ng	=	nanogram
r	=	correlation coefficient
r^2	=	coefficient of determination
t	=	เวลาที่วัดระดับยา
t_{max}	=	time to maximal concentration