

Chulalongkorn University

Chula Digital Collections

Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)

2019

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

วิชญ์ภัทร ธารนนท์

คณะเภสัชศาสตร์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd>



Part of the [Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Commons](#)

Recommended Citation

ธารนนท์, วิชญ์ภัทร, "เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ" (2019). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 9011.
<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/9011>

This Thesis is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD) by an authorized administrator of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ



นายวิษณุภัทร ธารนนท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

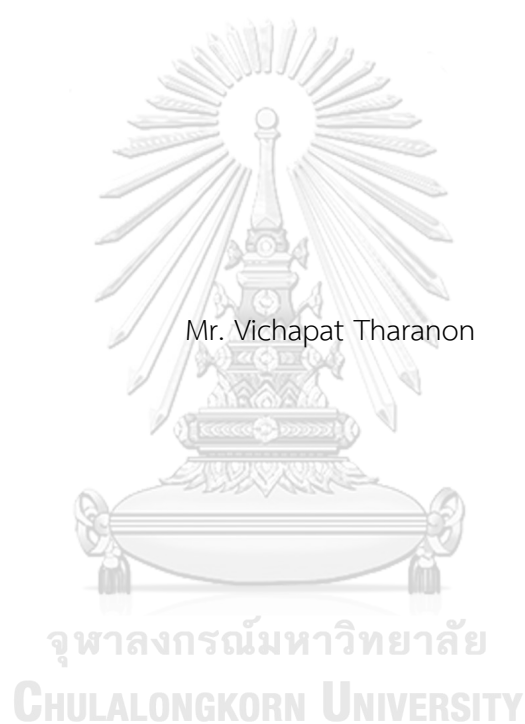
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2562

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

POPULATION PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS



Mr. Vichapat Tharanon

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

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่าย
	ตับ
โดย	นายวิษณุภัทร ธารานนท์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สุกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข)
..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พงษ์ภพ อินทรประสงค์)

พบว่า แบบจำลองที่เหมาะสมของยาทาโครลิมีสรูปแบบ oral ทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง มีการดูดซึมและการกำจัด (apparent oral clearance, CL/F) มีค่าเท่ากับ 26.2 ลิตร/นาฬิกาเท่ากับ 40.1 %) และปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution; V_d/F) มีค่าเท่ากับ 80.3 ลิตร/นาฬิกา (apparent oral clearance; CL/F) ของยาทาโครลิมีส \times bilirubin (TB)/1.9) $^{-0.096}$ จากสมการพบว่า เมื่อระดับ HB ลดลงในช่วงวันที่ 8 ถึงเดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution; V_d/F) ใน

สตรีประชากรของยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับนี้เป็น
และ TB เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่ออัตราการกำจัดย
การกระจายของยาโครลิมัส ผลการศึกษาที่น่าสนใจเป็นแนว

ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับช่วงวันที่ 8 ถึง เดือน

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6076115833 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: Population pharmacokinetics, Tacrolimus, Liver transplant patients

Vichapat Tharanon : POPULATION PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS . Advisor: Asst. Prof. Thitima Wattanavijitkul, Ph.D. Co-advisor: Assoc. Prof. Abhasnee Sobhonslidsuk, M.D.

This study aims to develop a population pharmacokinetic model of tacrolimus, to estimate the population means pharmacokinetic parameters of tacrolimus and to identify significant clinical factors that could explain pharmacokinetic variability of tacrolimus along 6 months of transplantation in Thai adult liver transplant patients.

A total of 1,012 tacrolimus concentrations-time measurements from 50 recipients following Day 8th to Month 6th post-liver transplantation was modeled by nonlinear mixed effects approach using NONMEM and PDx-POP software to perform the population pharmacokinetics analysis. Thirteen relevant covariates were tested to explore their influential effect on pharmacokinetic variability.

Pharmacokinetics of oral immediate-release tacrolimus in Thai liver transplant patients is best described by one-compartment model with first order absorption and elimination. The final estimates of apparent clearance (CL/F) and apparent volume of distribution (V/F) of tacrolimus were 26.2 L/h (Interindividual variability; IIV, 40.1%) and 890 L (IIV, 80.3%), respectively. The population pharmacokinetic equation that predicted the CL/F of tacrolimus was $CL/F = 26.2 \times (\text{hemoglobin (HB)}/11)^{-0.802} \times (\text{total bilirubin (TB)}/1.9)^{-0.096}$. Based on the equation, a higher level of HB and elevated TB would result in decreasing CL/F of tacrolimus during Day 8th to Month 6th in liver transplant patients. None of the tested clinical factors influenced V/F of tacrolimus.

The first population pharmacokinetic model of tacrolimus in adult Thai liver transplant patients was initially developed and validated to assist in dosage individualization. HB and TB were significant clinical factors influenced the CL/F of tacrolimus from 8th day to 6th month post-liver transplantation. No clinical factors had influenced on V/F of tacrolimus in this study.

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2019

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้อย่างบริบูรณ์ด้วยความกรุณาจากผู้สนับสนุนหลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่กรุณาให้ข้อคิดเห็น ดูแล และติดตามตั้งแต่เริ่มต้นการวิจัยอย่างใกล้ชิดจนสำเร็จลุล่วง และรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง อารักษ์ โสภณสฤษฎ์สุข ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ และสนับสนุนการทำวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับโดยตลอด

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ซึ่งประกอบด้วย รองศาสตราจารย์ เกษัชรหญิง ดร.ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา ประธานกรรมการสอบ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พงษ์ภพ อินทรประสงค์ และ รองศาสตราจารย์ เกษัชรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ ที่กรุณาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แก่ผู้วิจัย พร้อมให้ข้อเสนอแนะ ข้อคิดที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบพระคุณ งานเภสัชกรรมคลินิก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ และ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติที่อนุมัติให้ผู้วิจัยได้ศึกษาต่อในระดับเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต รวมถึงให้ทุนอุดหนุนเพื่อศึกษาต่อและบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่สนับสนุนการดำเนินงานวิจัยนี้ โดยอนุมัติทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ของทุกหน่วยงานในคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล และคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่อำนวยความสะดวก รวมถึงประสานงานต่างๆด้วยมิตรไมตรีจนผู้วิจัยดำเนินงานวิจัยจนสำเร็จลุล่วง นอกจากนี้ ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ป่วยปลูกถ่ายตับทุกท่านที่ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาข้อมูล โดยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าการวิจัยนี้จะสามารถเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับให้ดียิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ ผศ.ญ.ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม, ญ.ศุภศิลป์ สระเอี่ยม, ญ.นันทพร เล็กพิทยา, ญ.พัชรินทร์ สุวรรณภูมิ, ญ.กรรทอง พุฒโกสิน, อาจารย์ ญ. ดร.วรุณรัตน์ สุกาญจนาเศรษฐ์, อาจารย์ ญ.อภิญา บุญเป็ง, ภก.อรณพ ภูประดิษฐ์, ญ.ชนิกา ชูพันธ์, ญ. พัชราภรณ์ นัยโกวิทขจร, Ms Kathy Moe San, ญ.ลิษา เมฆลอย และทีมเภสัชกรปลูกถ่ายอวัยวะ โรงพยาบาลรามาริบัติ ทุกท่านที่ให้คำแนะนำและกำลังใจเสมอ รวมถึงเพื่อนๆในชั้นปี

ท้ายที่สุด ขอกราบขอบพระคุณคุณแม่ทัศนีย์ ธรานนท์, พี่วิชญ์นนท์ ธรานนท์, ญาติ และขอขอบคุณเพื่อนๆที่สนับสนุน และเป็นกำลังใจที่ดีแก่ผู้วิจัยตลอดมา.

วิษณุภัทร ธรานนท์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
คำย่อในงานวิจัย.....	11
บทที่ 1 บทนำ.....	12
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	16
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	55
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	65
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ แบบแผนการใช้จ่ายยาทาโครลิมีสและการติดตามระดับยาทาโครลิมีสในเลือด.....	65
4.2 การวิเคราะห์แบบจำลอง base model.....	70
4.3 การวิเคราะห์แบบจำลอง covariate model.....	74
4.4 การวิเคราะห์แบบจำลอง final model และการทดสอบความถูกต้อง.....	96
บทที่ 5 อภิปรายผล.....	100
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	105
บรรณานุกรม.....	107
ภาคผนวก.....	1
บรรณานุกรม.....	9

ประวัติผู้เขียน	11
-----------------------	----



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ข้อบ่งชี้การปลูกถ่ายตับตาม King's College criteria (5)	20
ตารางที่ 2 เกณฑ์จลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัส	28
ตารางที่ 3 ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในอดีต..	47
ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ	67
ตารางที่ 5 ค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ	68
ตารางที่ 6 แบบแผนการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ.....	69
ตารางที่ 7 ผลการติดตามระดับยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ	70
ตารางที่ 8 ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์จากแบบจำลอง base model.....	73
ตารางที่ 9 Pearson's correlation ของปัจจัยทางคลินิกจำนวน 13 ตัวแปร ณ วันที่ 8 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ.....	80
ตารางที่ 10 Pearson's correlation ของปัจจัยทางคลินิกจำนวน 13 ตัวแปร ณ วันที่ 30 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ.....	81
ตารางที่ 11 Pearson's correlation ของปัจจัยทางคลินิกจำนวน 13 ตัวแปร ณ วันที่ 180 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ.....	82
ตารางที่ 12 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัตยา และปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมัสที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1	85
ตารางที่ 13 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัตยา และปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมัสที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2	88
ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัตยา และปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมัสที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 3	93
ตารางที่ 15 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัตยา และปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมัสที่นำออกจาก Full model ทีละ 1 ปัจจัย	96
ตารางที่ 16 Parameter estimates for the final model and bootstrap results	99

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างยาทาโครลิมัส.....	24
รูปที่ 2 กลไกการเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP450 และการขจัดยาทาโครลิมัส	26
รูปที่ 3 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยโดยสรุป	62
รูปที่ 4 ขั้นตอนการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (model development).....	63
รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาทาโครลิมัสในเลือด.....	71
รูปที่ 6 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ base model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่วัดได้จริง (Observations) กับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำนายได้ (PRED และ IPRED).....	74
รูปที่ 7 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ base model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับค่า PRED และความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมัส (เวลาภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ)	74
รูปที่ 8 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาทาโครลิมัส	77
รูปที่ 9 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาตรการกระจายยาทาโครลิมัส (apparent volume of distribution, V/F) กับปัจจัยทางคลินิกที่สนใจศึกษา	79
รูปที่ 10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AST และ ALT ของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ช่วงวันที่ 8 – เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ.....	83
รูปที่ 11 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง total bilirubin และ direct bilirubin ของผู้ป่วยปลูกถ่าย ตับช่วงวันที่ 8 – เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ.....	83
รูปที่ 12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีโมโกลบิน และระดับฮีมาโทคริตของ ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับช่วงวันที่ 8 – เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ	84
รูปที่ 13 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ final model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่วัดได้จริง (observed tacrolimus concentration) กับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำนายได้ (PRED และ IPRED)	98

รูปที่ 14 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ Final model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับค่า PRED และความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมัส (เวลาภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ)	98
รูปที่ 15 การประเมิน visual predictive check ของ final model.....	100
รูปที่ 16 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีโมโกลบินและค่า total bilirubin.....	104
รูปที่ 17 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ HB และ TB.....	104



คำย่อในงานวิจัย

คำย่อ	คำอธิบาย
AST	aspartate aminotransferase
ALT	alanine aminotransferase
ALP	alkaline phosphatase
BUN	blood urea nitrogen
BW	body weight
CL _{cr}	creatinine clearance
CL/F	apparent clearance
CL _{d,b} /F	apparent clearance from whole blood after oral administration
CL _{d,p} /F	apparent clearance from plasma after oral administration
F	bioavailability (systemic availability of the administered dose)
GGT	gamma-glutamyl transferase
HB	hemoglobin
HCT	hematocrit
IIV	interindividual variability
K _a	absorption rate constant (first-order)
LT	liver Transplantation
OFV	objective function value
POD	post-operative day
Q/F	intercompartmental clearance
RUV	residual unexplained variability
SCr	serum creatinine
Tac, FK506	tacrolimus
TBIL/TB	total Bilirubin
V/F	apparent volume of distribution
V _{d,b} /F	apparent volume of distribution based on whole blood concentration
V _{d,p} /F	apparent volume of distribution based on plasma
V ₂ /F	apparent volume of the peripheral compartment in a two-compartment model

บทที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบัน การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) เป็นวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยตับวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรกที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด และภาวะผิดปกติทางเมตาบอลิซึมบางชนิด การปลูกถ่ายตับประสบความสำเร็จครั้งแรกในโลกเมื่อปี ค.ศ. 1967 (พ.ศ. 2510) โดย Professor Thomas E Starzl, University of Colorado, Denver ประเทศสหรัฐอเมริกา ผ่าตัดให้กับเด็กอายุ 18 เดือน ที่ป่วยด้วย hepatoblastoma ภายหลังการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยมีชีวิตรอดอยู่ได้เป็นระยะเวลา 400 วัน และเสียชีวิตจากการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็ง (1) ต่อมาการผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้รับการพัฒนามากขึ้นทั้งด้านเทคนิคการผ่าตัด การดูแลหลังผ่าตัด ความรู้ด้านภูมิคุ้มกันวิทยาการปลูกถ่ายอวัยวะ และยากดภูมิคุ้มกัน ประเทศไทยเริ่มการผ่าตัดปลูกถ่ายตับครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2530 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (2) ปัจจุบันมีโรงพยาบาลที่สามารถผ่าตัดปลูกถ่ายตับรวมทั้งสิ้น 10 โรงพยาบาล มีจำนวนผู้ปลูกถ่ายตับแล้วมากกว่า 900 ราย และมีผู้ลงทะเบียนรอรับการปลูกถ่ายตับกับศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทยจำนวน 250 รายในปี พ.ศ. 2561 และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี (3)

ทาโครลิมัส (tacrolimus) เป็นยาในกลุ่ม calcineulin inhibitors (CNI) ที่มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ และเป็นยาที่ใช้เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับของ European Association for the Study of the Liver (4) และสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย (5) ทาโครลิมัสจึงเป็นยาหลักในสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน antiproliferative agents (mycophenolic acid หรือ azathiopine) และ corticosteroids เพื่อป้องกันการปฏิเสธตับ จากการศึกษาแบบอภิมาน (meta-analysis study) ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับยาทาโครลิมัสจะมีอัตราการรอดชีวิต และอัตราการรอดของตับปลูกถ่ายที่ 1 ปีสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไซโครสปอริน (Death: RR 0.85, 95% CI 0.73–0.99; graft loss: RR 0.73, 95% CI 0.61–0.86) พบภาวะปฏิเสธตับชนิดเฉียบพลัน (RR 0.81, 95% CI 0.75–0.88) และภาวะปฏิเสธตับจากภาวะดี้อัสเตียรอยด์ (RR 0.54, 95% CI 0.47–0.74) ต่ำกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไซโครสปอริน (6) ทั้งนี้ ทาโครลิมัสมีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) อยู่ในช่วง 5 – 15 ไมโครกรัม/ลิตร ระดับยาที่สูงเกินช่วงการรักษาอาจมีพิษต่อ

ไต ระบบประสาท และเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อ ระดับยาที่ต่ำกว่าช่วงการรักษาอาจเป็นสาเหตุของภาวะปฏิเสธยาระยะได้ การติดตามระดับยาทางโครลิสม์ในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมจึงมีความจำเป็น ในทางปฏิบัติ การกำหนดขนาดยาทางโครลิสม์เพื่อให้ระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายอาจทำได้ยาก เนื่องจากยามีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลและภายในบุคคลสูง (high inter and intra-variability in pharmacokinetics) (7) ปัจจัยที่มีผลต่อระดับยาทางโครลิสม์ เช่น ระดับฮีโมโกลบิน ค่าการทำงานของตับ พันธุกรรม ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ จึงทำให้ไม่สามารถทำนายความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและผลการรักษาที่ชัดเจนได้ ค.ศ. 2018 Rayar และคณะ ศึกษาความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาทางโครลิสม์ต่ำสุด (inpatient variability, IPV) แบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 812 ราย มีอายุเฉลี่ย 56 (พิสัย 15 – 73 ปี) โดยคำนวณค่า IPV ด้วยค่า coefficient of variation (CV%) จากสัดส่วนของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, σ , SD) ของระดับยาทางโครลิสม์ต่ำสุดต่อค่าเฉลี่ยของระดับยาทางโครลิสม์ต่ำสุดช่วงวันที่ 8 ถึงวันที่ 30 หลังเริ่มได้รับยาทางโครลิสม์ พบว่า ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีค่า IPV สูง ($CV\% \geq 40$) มีการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาวะไตวายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ระยะเวลาการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต และรักษาตัวในโรงพยาบาลในอัตราที่สูงกว่ากลุ่มที่มีค่า IPV ต่ำ ($CV\% < 40$) และมีอัตราการรอดของตับปลูกถ่าย และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ระยะเวลา 1 ปี ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า IPV ต่ำ (8) ดังนั้น การศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อความผันแปรของระดับยาทางโครลิสม์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ จึงอาจช่วยลดความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนของยา และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) เป็นวิธีการหนึ่งที่ใช้ทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในประชากรกลุ่มจำเพาะที่สนใจศึกษา ตลอดจนสามารถศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่คาดว่าจะมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ (9) ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทางโครลิสม์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย รวมถึงยังไม่มีการศึกษาในระยะยาว (วันที่ 8 ถึง เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ) ซึ่งช่วงเวลาดังกล่าวถือเป็นช่วงสำคัญที่ผู้ป่วยควรได้รับขนาดยาทางโครลิสม์ที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย การศึกษานี้จึงช่วยพัฒนาแนวทางการกำหนดขนาดยาเพื่อให้ระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายที่แม่นยำขึ้น รวมทั้งทราบปัจจัยทางคลินิกที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ส่งเสริมให้ระดับยาทางโครลิสม์อยู่ในช่วงเป้าหมายได้เร็วขึ้น เพื่อผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดี ลดความเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อนของยา เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยต่อไป

2. วัตถุประสงค์การวิจัย

1. สร้างแบบจำลองเพื่ออธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยช่วงวันที่ 8 ถึง เดือนที่ 6 ภายหลังปลูกถ่ายตับ
2. ศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่อาจมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย

3. ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective analytical study) ในช่วงวันที่ 8 ถึง เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองและอธิบายลักษณะของเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีส รวมถึงปัจจัยทางคลินิกที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยที่ได้รับยาทาโครลิมีสเป็นหนึ่งในสูตรยากดภูมิคุ้มกันและเข้ารับการรักษ ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2540 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2561 รวมระยะเวลาทั้งสิ้น 21 ปี โดยกลุ่มตัวอย่างมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ การเก็บข้อมูลจะทำภายหลังได้รับอนุมัติการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนเรียบร้อยแล้ว

4. สมมติฐานการวิจัย

ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย สามารถอธิบายได้ด้วย one compartment model โดยมีปัจจัยทางคลินิกที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ได้แก่ น้ำหนัก ค่าฮีโมโกลบิน ฮีมาโทคริต ระดับอัลบูมิน ค่าการทำงานของตับ ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB) ค่าการทำงานของไต ได้แก่ blood urea nitrogen (BUN) และ serum creatinine (Scr) และ ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ (a number of post-operative day)

5. นิยามศัพท์ที่ใช้ในการวิจัย

5.1 การปลูกถ่ายตับ หมายถึง การปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่มีภาวะสมองตาย ตามเกณฑ์วินิจฉัยของแพทยสภา หรือการปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่มีชีวิต

5.2 ค่าทางห้องปฏิบัติการ หมายถึง ค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่บันทึกไว้ในเวชระเบียน หรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลรามาริบัติ ซึ่งประกอบด้วย ค่า aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), total bilirubin (TB) , total bilirubin (DB) , Albumin, Hemoglobin (HGB), Hematocrit (HCT), Serum creatinine (SCr) โดยค่าทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวถูกตรวจวัดในวันที่มีการตรวจระดับยาทาโครลิมีส หรือภายในช่วง 7 วัน ก่อนหรือหลังตรวจวัดระดับยาทาโครลิมีส

5.5 ระดับยาทาโครลิมีสต่ำสุด (tacrolimus trough concentration) หมายถึง ระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมีสในเลือด (whole blood) ที่เจาะวัด ณ เวลาก่อนผู้ป่วยรับประทานยามื้อถัดไป หรือหลังจากรับประทานยาไปแล้วเป็นเวลา 12 ชั่วโมง

5.6 อายุ (Age) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่วันเกิดถึงวันที่ผู้ป่วยมีการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมีส กำหนดหน่วยเป็นปี (year)

5.7 น้ำหนัก (Bodyweight, BW) หมายถึง น้ำหนักที่ชั่งในวันที่ผู้ป่วยมีการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมีส หรือภายในช่วง 7 วันก่อนหรือหลังตรวจวัดระดับยา

5.8 ความสูงของผู้ป่วย (Height) หมายถึง ความสูงของผู้ป่วยที่บันทึกไว้ในประวัติช่วงที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับยาทาโครลิมีส

5.9 ระยะเวลาภายหลังปลูกถ่ายตับ (a number of post-operative day, POD) หมายถึง จำนวนวันภายหลังการปลูกถ่ายตับ โดยกำหนดวันที่ผู้ป่วยได้รับปลูกถ่ายตับเป็นวันที่ศูนย์

6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการทำวิทยานิพนธ์

ทราบแบบจำลอง และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย และทราบปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่าดังกล่าว เพื่อพัฒนาแนวทางการประมาณขนาดยาที่จะให้ระดับยาทาโครลิมีสในช่วงเป้าหมายได้แม่นยำยิ่งขึ้น

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 การปลูกถ่ายตับ (Liver Transplantation)

การปลูกถ่ายอวัยวะ เป็นการผ่าตัดนำอวัยวะใหม่ไปแทนที่อวัยวะเดิมที่เสื่อมสภาพและเสียหายที่การทำงาน โดยอวัยวะและเนื้อเยื่อที่สามารถนำมาปลูกถ่ายในปัจจุบัน ได้แก่ หัวใจ ตับ ตับอ่อน ปอด ไต ลิ้นหัวใจ กระดูก และกระจกตา ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะใหม่แล้ว อวัยวะที่ปลูกถ่ายจะทำหน้าที่แทนอวัยวะเดิมได้อย่างมีประสิทธิภาพ ถือเป็นความก้าวหน้าทางการแพทย์เพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วยในระยะสุดท้าย ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น บรรเทาความทุกข์จากโรคร้ายที่ประสบ (3)

ปัจจุบันการปลูกถ่ายตับเป็นวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยตับวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรกที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด และภาวะผิดปกติทางเมตาบอลิซึมบางชนิด การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาที่ซับซ้อนที่ต้องใช้แพทย์เฉพาะทางหลายสาขา ทั้งศัลยแพทย์ กุมารแพทย์ แพทย์จุลศัลยกรรม วิสัญญีแพทย์ รังสีแพทย์ ฯลฯ ทำงานร่วมกันเป็นทีมตลอดระยะเวลาการรักษาทั้งก่อนการผ่าตัด และหลังการผ่าตัด การปลูกถ่ายตับถูกรายงานครั้งแรกในโลก เมื่อ ปี ค.ศ. 1952 (พ.ศ. 2495) Dr Vittorio Staudacher, University of Milan ศัลยแพทย์ชาวอิตาลีผ่าตัดปลูกถ่ายตับครั้งแรกในสุนัข ต่อมาความพยายามทดลองผ่าตัดปลูกถ่ายตับมาโดยตลอด และเริ่มต้นผ่าตัดตับครั้งแรกในมนุษย์เมื่อ ค.ศ. 1963 (พ.ศ. 2506) โดย Professor Thomas E Starzl, University of Colorado, Denver ประเทศสหรัฐอเมริกา ผ่าตัดผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดแก้ไข biliary atresia หลายครั้ง แต่ผู้ป่วยเสียชีวิตมากและเสียชีวิตในท้องผ่าตัด (10) ผู้ป่วยรายที่สองและสามมีปัญหา hepatocellular carcinoma และ cholangiocarcinoma ตามลำดับ เสียชีวิตที่ 22 และ 8 วันภายหลังปลูกถ่ายตับ จากภาวะ pulmonary embolism หลังจากนั้นในช่วง ค.ศ. 1963 – 1964 มีการปลูกถ่ายตับอีก 4 ราย แต่ไม่ประสบความสำเร็จเนื่องจาก ผู้ป่วยเสียชีวิตภายหลังการผ่าตัดทั้งหมด (11) ความล้มเหลวดังกล่าวทำให้หยุดการผ่าตัดไประยะหนึ่ง โดยปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อความสำเร็จในขณะนั้น คือ ยากดภูมิคุ้มกัน การถอนอวัยวะบริจาค และเทคนิคการผ่าตัด

เมื่อปี ค.ศ. 1967 (พ.ศ. 2510) การปลูกถ่ายตับประสบผลสำเร็จครั้งแรกในโลก โดย Professor Thomas E Starzl ทำการผ่าตัดให้กับเด็กอายุ 18 เดือน ที่ป่วยด้วย hepatoblastoma ภายหลังการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยมีชีวิตรอดอยู่ได้เป็นระยะเวลา 400 วัน และเสียชีวิตจากการกลับมา

เป็นซ้ำของมะเร็ง (1) ต่อมาการผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้รับการพัฒนามากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งในด้านเทคนิค การผ่าตัด การดูแลหลังผ่าตัด ความรู้ด้านภูมิคุ้มกันวิทยาด้านการปลูกถ่ายอวัยวะ และยากดภูมิคุ้มกัน วิวัฒนาการทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ก้าวหน้ามากจนสามารถนำอวัยวะจากผู้เสียชีวิตและผู้ที่ยังมีชีวิตอยู่นำไปปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยได้ จึงถือเป็นวิธีการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตและกลับมาใช้ชีวิตใหม่อีกครั้ง (12)

สำหรับประเทศไทยเริ่มการผ่าตัดปลูกถ่ายตับครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2530 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (2) โดยเริ่มจากการปลูกถ่ายตับจากผู้ป่วยสมองตาย ต่อมาจึงพัฒนาวิธีการปลูกถ่ายโดยใช้ตับจากพ่อหรือแม่ที่มีชีวิตอยู่ ซึ่งเป็นวิทยาการทางการแพทย์ขั้นสูงที่เพิ่มโอกาสการรักษาแก่ผู้ป่วยให้มากยิ่งขึ้น

การได้มาของตับเพื่อการปลูกถ่าย

1. ผู้บริจาคสมองตาย ในทางกฎหมายและการแพทย์ถือว่าผู้ที่สมองตายเป็นผู้เสียชีวิตแล้ว แต่ตับยังทำงานได้ดี โดยต้องได้รับความยินยอมจากญาติสนิท โดยผ่านการบริจาคให้กับศูนย์รับบริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทยเป็นผู้จัดสรรให้กับผู้รอรับตับอย่างเป็นธรรม
2. ผู้บริจาคมีชีวิต กฎหมายระบุว่าผู้บริจาคตับต้องเป็นญาติที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด หรือเป็นสามีภรรยาที่แต่งงาน หรืออยู่ด้วยกันมากกว่า 3 ปี ยกเว้นมีบุตรด้วยกันก็ไม่จำเป็นต้องรอนจนครบ 3 ปี

สาเหตุของโรคตับที่นำไปสู่การปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่ (5)

1. ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบซี ตับอักเสบจากยาสมุนไพรและสุรา หรือเกิดจาก autoimmune hepatitis
2. โรคท่อน้ำดีอุดตันเรื้อรัง เช่น primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, biliary atresia
3. โรค metabolic liver disorders เช่น hemochromatosis, Wilson's disease, tyrosinemia, glycogen storage disease
4. ตับวายเฉียบพลัน (Fulminant hepatic failure) จากสาเหตุต่างๆ เช่น ยาสมุนไพร ไวรัสตับอักเสบ
5. มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

6. ภาวะอื่นๆที่พบไม่บ่อย เช่น hepatoblastoma, hepatic hemangioendothelioma, polycystic liver disease, Budd-Chiari syndrome เป็นต้น

ข้อบ่งชี้และเกณฑ์การปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่ แบ่งตามประเภทของโรคตับ

1. ตับแข็งระยะสุดท้าย (decompensated cirrhosis)

ผู้ป่วยตับแข็งระยะสุดท้ายควรได้รับการปลูกถ่ายตับ เมื่อมีโอกาสรอดชีวิตใน 1 ปี น้อยกว่าร้อยละ 90 หรือตับแข็งอยู่ในระยะ Child-Pugh B (Child-Pugh score >7) หรือ Child-Pugh C (Child-Pugh score >9) หรือมีอาการและอาการแสดงถึงภาวะแทรกซ้อนของตับแข็ง ได้แก่ มีน้ำในท้อง (ascites) เยื่อช่องท้องอักเสบ (spontaneous bacterial peritonitis) อาการทางสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy) หลอดเลือดของหลอดเลือดดำอาหารแตก (variceal hemorrhage) hepatorenal syndrome เป็นต้น ผู้ป่วยตับแข็งระยะสุดท้ายที่จะได้รับการปลูกถ่ายตับ ควรมีค่า MELD score[#] มากกว่า 15 และต้องหยุดสุราติดต่อกันไม่น้อยกว่า 6 เดือน (5)

$$\text{#MELD score} = (0.957 \log_e(\text{Cr-mg/dL}) + 0.378 \log_e(\text{Bili-mg/dL}) + 1.12 \log_e(\text{INR}) + (0.643) \times 10$$

2. มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)

เพื่อให้ได้อัตรารอดชีวิตภายหลังปลูกถ่ายตับที่ 5 ปี สูงกว่าร้อยละ 70 การปลูกถ่ายตับเนื่องจากโรคมะเร็งเซลล์ตับจึงมีข้อบ่งชี้ ดังนี้ ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนน้อยกว่า 5 เซนติเมตร ในกรณีที่มีเพียง 1 ก้อน หรือถ้ามีมากกว่า 1 ก้อนแต่ไม่เกิน 3 ก้อน ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนที่ใหญ่ที่สุดต้องไม่เกิน 3 เซนติเมตร (หรือ เรียกว่า Milan criteria) โดยไม่มีการกระจายของมะเร็งออกนอกตับหรือไม่กระจายเข้าหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) การปลูกถ่ายตับผู้ที่มีระยะของมะเร็งตับเกิน Milan criteria ควรอยู่ในดุลยพินิจของคณะแพทย์ที่ดูแลการปลูกถ่ายตับของสถาบันนั้น (5)

3. ตับวายเฉียบพลัน (Fulminant hepatic failure) ใช้เกณฑ์ตาม King's College criteria ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อบ่งชี้การปลูกถ่ายตับตาม King's College criteria (5)

Acetaminophen overdose	Non-acetaminophen cause
Arterial pH < 7.3 หรือมี 3 ข้อต่อไปนี้ 1. Prothrombin time > 100 วินาที (หรือ INR > 7.7) 2. Creatinine > 3.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร 3. Grade III หรือ IV hepatic encephalopathy	Prothrombin time > 100 วินาที (INR > 6.5) หรือมี 3 ใน 5 ข้อ ต่อไปนี้ 1. อายุ < 10 หรือ > 40 ปี 2. สาเหตุของตับวาย: non-A, non-B หรือ ตับอักเสบจากยา 3. Jaundice > 7 วัน ก่อน encephalopathy 4. Prothrombin time > 50 วินาที (หรือ INR > 3.5) 5. Bilirubin > 17.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

2.2 ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents)

ยากดภูมิคุ้มกันเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะโดยเฉพาะในช่วงแรกของการปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อกดภูมิคุ้มกันและป้องกันการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ

ภายหลังการปลูกถ่ายตับ สามารถแบ่งระยะการใช้ยากดภูมิคุ้มกันได้เป็น 2 ช่วง คือ ช่วง induction และ ช่วง maintenance

1. ช่วง Induction immunosuppression

เป็นช่วงการให้ยากดภูมิคุ้มกันในช่วงระยะเวลานี้ในช่วงระหว่างการทำตัดปลูกถ่ายตับ โดยจะให้ยากดภูมิคุ้มกันในปริมาณสูงทันทีในช่วงต้นของการปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ (perioperative prophylactic immunosuppression) ในช่วงเดือนแรกภายหลังปลูกถ่ายตับ ซึ่งเป็นช่วงที่มีความเสี่ยงสูง อย่างไรก็ตาม การปลูกถ่ายตับจะได้รับผลกระทบจากระบบภูมิคุ้มกันในการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ (antibody-mediated rejection) และความรุนแรงในการปฏิเสธอวัยวะน้อยกว่าการปลูกถ่ายอวัยวะอื่นๆ เช่น ไต เนื่องจาก ตับค่อนข้างทนต่อการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ (liver intolerance) กรณีที่เกิดภาวะ acute cellular rejection อาจไม่มีผลเสียในระยะยาวต่อผู้ป่วยและตับปลูกถ่าย แต่พบว่าการได้รับยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูงอาจมีผลทำให้ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเกิดการกลับมาเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบบี และมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) ปัจจุบัน การให้ยากดภูมิคุ้มกันในช่วง induction ในการปลูกถ่ายตับมีเป้าหมายเพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และภาวะแทรกซ้อนจากยากดภูมิคุ้มกันมากกว่าการป้องกันการปฏิเสธตับ (13, 14) จึงมีหลักการให้ยากดภูมิคุ้มกันในช่วง induction ดังนี้ (15)

1.1 Calcineulin inhibitor (CNI) minimization for renal dysfunction

มีการศึกษารายงานการเริ่มต้นให้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม CNI แก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในระยะเวลาที่ช้าลง รวมถึงการลดขนาดยาของกลุ่ม CNI โดยใช้ร่วมกับยา mycophenolic acid เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของภาวะไตผิดปกติช่วงหลังผ่าตัด และโรคไตเรื้อรังในระยะยาว อันมีสาเหตุมาจากอาการไม่พึงประสงค์ของยาของกลุ่ม CNI ซึ่งมีผลทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และโรคไตเรื้อรังได้ โดยหลักการนี้ เรียกว่า CNI minimization อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีไตทำงานปกติจะมีอัตราการรอดชีวิต และอัตราการรอดของตับปลูกถ่ายที่ดีกว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีโรคไตร่วม (16, 17)

1.2 Calcineulin inhibitor (CNI) avoidance of neurotoxicity

ผู้ป่วยที่มีภาวะ fulminant hepatic failure หรือภาวะ decompensated cirrhosis รุนแรงที่มี encephalopathic coma ในระดับ 3 – 4 ก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายตับมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทจากยาของกลุ่ม CNI ได้สูง เนื่องจาก ภาวะดังกล่าวทำให้ประสิทธิภาพของ blood-brain barrier ในการจำกัดปริมาณยาทางโครลิซึมเข้าสู่สมองได้ลดลง ถึงแม้ว่ายาของกลุ่ม CNI จะมีโมเลกุลขนาดใหญ่ แต่ยังมีความชอบไขมันสูง และมีความสามารถสูงในการหลุดลอดเลือด จึงมีผลทำให้หลุดลอดขนาดเล็กเกิดความเสียหาย (microvascular damage) และยังทำลายโครงสร้างและหน้าที่ของ blood-brain barrier ทำให้ของเหลวภายในเลือดรั่วเข้าสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ได้ (vasogenic damage) ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท การเริ่มใช้ยา CNI จึงควรหลีกเลี่ยงในช่วง 14 วันภายหลังผ่าตัด โดยอาจพิจารณาให้ยา antithymoglobulin (ATG) ร่วมกับ mycophenolic acid และ prednisolone แทน (15) เพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว

1.3 Steroid minimization

การให้ยากดภูมิคุ้มกันในช่วง induction มีประสิทธิภาพในการช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันระยะยาวได้ การใช้ยากดภูมิคุ้มกันระยะยาวโดยมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภาวะกระดูกพรุน น้ำหนักขึ้น ต้อกระจก และการกลับมาเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบบี อย่างไรก็ตาม การศึกษาด้วยการวิเคราะห์ห่อภิรมพบว่า การหลีกเลี่ยงการใช้ยากดภูมิคุ้มกันระยะยาวจะช่วยลดการเกิดโรคเบาหวานอุบัติใหม่ได้ (15)

ยาที่ใช้ในช่วง induction immunosuppression

ปัจจุบัน การให้ยาในช่วง induction immunosuppression จะมีการใช้ยา 3 ประเภท ได้แก่

- **คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroids)** โดยให้ methylprednisolone Intravenous ในขนาด 500 มิลลิกรัม ถึง 1 กรัม ในช่วงภายหลังปลูกถ่ายตับ (5)
- **Anti-interleukin 2 receptor antibody (anti-IL2R)** คือ Basiliximab 20 mg Intravenous ถือเป็น lymphocyte non-depleting antibody เนื่องจากยาไม่ได้ทำให้จำนวน lymphocyte ลดลง เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีราคาสูงมาก และผลลัพธ์ของอัตราการรอดชีวิตและอัตราการรอดของตับปลูกถ่ายในระยะยาวไม่ได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยามากนัก จึงกำหนดข้อบ่งใช้ของยานี้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatorenal syndrome ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันก่อนผ่าตัด ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3 ขึ้นไป หรือระยะ 2 ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือภาวะอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปฏิเสธตับ หรือภาวะไตทำงานบกพร่องภายหลังปลูกถ่ายตับสูงกว่าปกติ (15)
- **Antithymocyte globulin (ATG)** เป็น lymphocyte depleting antibody เนื่องจากยาทำให้จำนวน lymphocyte ลดลงซึ่งมีผลกดภูมิคุ้มกันได้มากกว่ายาในกลุ่ม anti-IL2R ยาในกลุ่มนี้มี 2 ชนิด คือ equine ATG และ rabbit ATG โดยยาจะกดการทำงานของ T-cell เป็นหลัก รวมถึงอาจมีผลต่อ B-cell ด้วย จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) มากขึ้น (15)
- **Anti-CD25 หรือ Alemtuzumab** เป็น humanized monoclonal antibody ต่อ CD25 ซึ่งเป็น lymphocyte depleting antibody โดยยาจะกดการทำงานของ T-cell, B-cell, monocyte, macrophage, NK cell อย่างไรก็ตาม การศึกษาการใช้ alemtuzumab สำหรับ induction immunosuppression ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนและจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าว (18, 19)

การศึกษารายงานการใช้ antibody induction ช่วยลดการเกิดภาวะปฏิเสธตับได้แต่ไม่มาก อัตรารอดของผู้ป่วยและตับปลูกถ่ายที่ระยะเวลา 1 ปี ไม่ได้สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ antibody induction ดังนั้นระยะหลังจึงมักใช้ยาในกลุ่ม antibody induction เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์เรื่องผลพิษต่อไต ชะลอการเริ่มยากลุ่ม CNI หลังผ่าตัดระยะหนึ่ง

2. ช่วง Maintenance immunosuppression

การให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะ maintenance นี้มีเป้าหมายเพื่อควบคุมภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการเกิด ผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาวต่อเนื่อง โดยจะเริ่มต้นภายหลังที่ผู้ป่วย โดย และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากยากดภูมิคุ้มกัน โดยจะเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน และมีขนาดยาต่ำที่สุด เพื่อหลีกเลี่ยงพิษของยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูง จากนั้นแพทย์จะพิจารณาปรับลดยากดภูมิคุ้มกันลง จนท้ายที่สุดในระยะยาวมักจะเหลือยากดภูมิคุ้มกันเพียงชนิดเดียว (monotherapy immunosuppression) โดยยากลุ่ม CNI โดยเฉพาะยาทาโครลิมัสถูกเลือกใช้ถึง 90 เปอร์เซ็นต์ให้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาวต่อเนื่องในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ เนื่องจาก การวิเคราะห์ห่อหุ้มาน ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับยาทาโครลิมัสจะมีอัตราการรอดชีวิต และอัตราการรอดของตับปลูกถ่ายที่ 1 ปีสูงกว่า (Death: RR 0.85, 95% CI 0.73–0.99; graft loss: RR 0.73, 95% CI 0.61–0.86) พบภาวะปฏิเสธตับชนิดเฉียบพลัน (RR 0.81, 95% CI 0.75–0.88) และภาวะปฏิเสธตับจากภาวะดื้อสเตียรอยด์ (RR 0.54, 95% CI 0.47–0.74) ต่ำกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไซโครสปอริน (6)

ยาที่ใช้ในช่วง Maintenance immunosuppression

- ยาทาโครลิมัส (Tacrolimus) ขนาด 0.05 – 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้งทางปาก หรือขนาดยา 0.03 – 0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน บริหารยาต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ จากนั้นตรวจวัดระดับยาในเลือด และปรับขนาดยาให้ได้ระดับยาทาโครลิมัสในเลือดต่ำสุด (trough level) อยู่ในช่วงเป้าหมายที่เหมาะสม

ตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ปี พ.ศ. 2558 โดยสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยกำหนดระดับยาทาโครลิมัสต่ำสุดในช่วงแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับประมาณ 5 – 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ต่อมาหลังจาก 4 – 6 เดือนเป็นต้นไปสามารถลดระดับยาเป็น 5 – 7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ได้

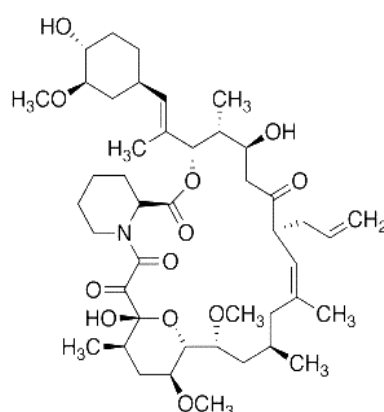
สำหรับแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี พ.ศ.2559 กำหนดระดับยาทาโครลิมัสต่ำสุดเป้าหมาย ช่วงภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ 0 – 3 เดือนประมาณ 5 – 7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ต่อมาหลังจาก 3 เดือนเป็นต้นไปสามารถลดระดับยาเป็น 4 – 6 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

- ยาไมโคฟีโนลิก เอซิด (Mycophenolic acid) ในระยะนี้จะพิจารณาให้ยา mycophenolate mofetil (MMF) ขนาด 1000 มิลลิกรัม ให้วันละ 2 ครั้งต่อวันทางปาก หรือยา mycophenolate sodium ขนาด 720 มิลลิกรัม ให้วันละ 2 ครั้งทางปาก

- คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid) ภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่มีการใช้ขนาดสูงในช่วงแรก ต่อมาจึงค่อยๆ ลดขนาดยาตามลำดับ จนหยุดยาภายใน 3 – 6 เดือน (ยกเว้นการปลูกถ่ายตับจากภาวะ autoimmune hepatitis) อาจใช้ยาเพียงชนิดเดียว (monotherapy) หรือ 2 ชนิด (dual therapy) โดยมียากลุ่ม CNI เป็นยาหลักและใช้ร่วมกับยากลุ่ม antiproliferative drug หรือ mTOR-inhibitor (13)

2.3 ยาทาโครลิมัส (Tacrolimus; FK506)

ทาโครลิมัส (Tacrolimus) หรือมีชื่อ index terms คือ FK506 เป็นยากดภูมิคุ้มกัน กลุ่ม calcineulin inhibitor (CNI) มีข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะการปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น หัวใจ ปอด หัวใจและปอด ตับ และข้อบ่งใช้อื่นๆ เช่น graft-versus-host disease กรณีปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ยามีโครงสร้างเป็น macrolide-based calcineurin inhibitor ซึ่งคล้ายคลึงกับยาไซโรลิมัส (sirolimus) แต่มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกันยาไซโครสปอริน (cyclosporine) มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 804 ดาลตัน (7) ทาโครลิมัสผลิตขึ้นจากการหมักของเชื้อรา *Streptomyces tsukubaensis* ซึ่งถูกค้นพบโดย Fujisawa Pharmaceutical Company ในปี ค.ศ. 1984 จากการวิเคราะห์ตัวอย่างดินภูเขา Tsukuba ในประเทศญี่ปุ่น และยาได้รับการขึ้นทะเบียนสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1994 (20)



รูปที่ 1 โครงสร้างยาทาโครลิมัส

1. กลไกการออกฤทธิ์

ยาโครลิมส์ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ (cell-mediated immunity) โดยยับยั้งการทำงานของ T cell หรือ T-lymphocyte ส่งผลทำให้ยับยั้งการสร้าง Interleukin-2 (IL-2) และ cytokines อื่นๆ กลไกของยาจะเข้าจับกับ FK binding protein-12 (FKBP-12) ซึ่งเป็น intracellular cytoplasmic protein ที่พบใน T cell เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่สามารถไปจับกับ calcineurin เพื่อยับยั้งการทำงานของ calcineurin โดย calcineurin เป็น calcium-calmodulin dependent serine-threonine protein phosphate ทำหน้าที่นำ phosphate ออกจาก nuclear factor of activated T cell (NF-Atc) เพื่อให้ NF-Atc เคลื่อนที่จาก cytoplasm เข้าสู่ nucleus ได้เพื่อเข้าจับกับ nuclear factor of activated T cell ที่อยู่ใน nucleus (NF-Atn) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน คือ NF-Atc-NF-Atn complex ซึ่งทำหน้าที่เป็น transcription factor สำหรับ cytokine genes ที่สร้างสารต่างๆ เช่น interleukin-2 (IL-2), interleukin-3 (IL-3), interleukin-4 (IL-4), interferon- γ , granulocyte macrophage colony-stimulatory factor (GM-CSF) และ tumor necrotic factor- α (TNF- α) ดังนั้นการใช้ยาโครลิมส์จึงมีผลยับยั้งการสร้าง cytokines ที่เกิดจากการกระตุ้น T cell (21)

2. ข้อบ่งใช้

ใช้ป้องกันภาวะปฏิเสธไต โดยเริ่มต้นให้ยาโครลิมส์ภายหลังการปลูกถ่ายไต ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่นๆ เช่น ไมโคฟิโนลิก เอซิด (mycophenolic acid) และยากอร์ติโคสเตียรอยด์ (22)

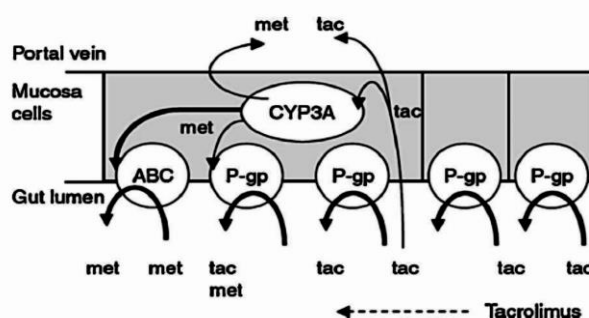
3. ขนาดยาโครลิมส์สำหรับการปลูกถ่ายไตสำหรับผู้ใหญ่

1. Oral, immediate-release: เริ่มต้น 0.1 – 0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง จากนั้นปรับขนาดยาจนได้ระดับยาโครลิมส์เป้าหมาย
2. Oral, extended-release: เริ่มต้น 0.1 – 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน วันละ 1 ครั้ง จากนั้นปรับขนาดยาจนได้ระดับยาโครลิมส์เป้าหมาย
3. Intravenous (IV): เริ่มต้น 0.03 – 0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยให้ทางหลอดเลือดดำแบบ continuous infusion (22)

4. เกล็ดขงจลนศาสตรข์ของยาทาโครลิมัส (Tacrolimus pharmacokinetics)

4.1 การดูดซึมของยา (absorption)

ยาทาโครลิมัสมีค่า bioavailability (F) ร้อยละ 4 – 89 (เฉลี่ยร้อยละ 25) เมื่อได้รับยาเข้าสู่ร่างกายทางปากในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและตับ ระดับยาจะสูงสุดในเลือดที่ 1.5 – 3 ชั่วโมง ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ พบว่ายาทาโครลิมัสมี lag time 0 – 2 ชั่วโมง (21) อัตราการดูดซึมและค่า bioavailability ของยาภายหลังการรับประทานยา มีความหลากหลายในประชากรผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ ค่า bioavailability ของยาทาโครลิมัสที่มีค่าต่ำนั้น มีสาเหตุจาก presystemic metabolism บริเวณผนังลำไส้โดย intestinal CYP3A4 และกลไกการขจัดยาออกด้วย efflux pump ของ P-glycoprotein (Pgp) ซึ่งเป็น adenosine triphosphate (ATP)-driven efflux pump (7) โดย Pgp จะมีตำแหน่งอยู่บริเวณ apical membrane ของ mature epithelial cell, hepatocytes, renal proximal tubular cells, blood-brain barrier และ leucocytes (23) เมื่อรับประทานยาทาโครลิมัสแล้ว ยาเคลื่อนผ่าน Pgp แล้วเข้าสู่เซลล์ลำไส้เล็ก กระบวนการขจัดยาทาโครลิมัสจะเริ่มขึ้น โดยประกอบด้วย กระบวนการเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP450 และกระบวนการ active efflux ณ บริเวณเยื่อลำไส้เล็ก โดย Pgp มีหน้าที่ควบคุมปริมาณยาทาโครลิมัสที่จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ CYP3A4 ลำไส้เล็กในแต่ละครั้ง อย่างไรก็ตาม ยาทาโครลิมัสจะถูกดูดกลับอีกครั้งโดย Pgp เพื่อให้ยาได้ถูกเมตาบอลิซึมด้วย CYP3A อีกครั้งอย่างมีประสิทธิภาพในลำไส้เล็ก



รูปที่ 2 กลไกการเมตาบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP450 และการขจัดยาทาโครลิมัส

โดยกลไก active efflux transporter ณ บริเวณเยื่อลำไส้เล็ก

ยาทาโครลิมัสเป็นยาที่มีความชอบไขมันสูง ดังนั้นการดูดซึมยาจึงขึ้นกับการละลาย การดูดซึมยาทาโครลิมัสอาจลดลงได้ เนื่องจากภาวะท้องเสีย น้ำดีไม่มีผลต่อการดูดซึมยาทาโครลิมัส (24) อาหารมีผลต่ออัตราและปริมาณการดูดซึมยาทาโครลิมัส โดยเฉพาะอาหารที่มีไขมันสูง พบว่าเมื่อให้ยาทาโครลิมัสพร้อมอาหาร จะมีผลทำให้พารามิเตอร์ของยาเปลี่ยนแปลง คือ ค่า t_{max} เพิ่ม

สูงขึ้น 5 – 7 เท่า ค่า Cmax ลดลง 39 – 77% และ AUC ลดลง 27 – 37% ดังนั้นเพื่อลดความแปรผันของการดูดซึมยา ยาทาโครลิมีสจึงควรบริหารขณะท้องว่าง ห่างจากอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อให้การดูดซึมยาเป็นไปได้อย่างสมบูรณ์ รวดเร็ว โดยปกติแล้วระดับยาสูงสุดของยาทาโครลิมีสจะอยู่ในช่วง 1.5 – 3 ชั่วโมง หลังรับประทานยาทางปาก (7) โดยทั่วไปแล้วขนาดยาทาโครลิมีสที่ให้ทางปากจะมีขนาดยาสูงกว่าขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ 3 – 4 เท่า เนื่องจากความสามารถในการดูดซึมยาจากทางเดินอาหารต่ำ (21)

4.2 การกระจายของยา (distribution)

ความเข้มข้นของยาทาโครลิมีสในเลือด (whole blood) จะสูงกว่าในพลาสมาเฉลี่ย 15 เท่า (พิสัย 4 – 114 เท่า) (24) เนื่องจากยาทาโครลิมีสจับกับเม็ดเลือดแดงสูง ค่าการกระจายของยาทาโครลิมีส (volume of distribution, V) จากความเข้มข้นของยาในพลาสมามีค่ามากกว่า 20 ลิตร/กิโลกรัม แสดงให้เห็นว่ายาทาโครลิมีสสามารถกระจายออกนอกพลาสมาได้ โดยยาทาโครลิมีสมีค่า blood-to-plasma ratio ประมาณ 35 (พิสัย 12 – 67) ยาจึงสามารถกระจายเข้าสู่เม็ดเลือดแดงได้ดี และค่า V จากความเข้มข้นของยาในเลือดมีค่าโดยประมาณ 1 ลิตร/กิโลกรัม ยาโครลิมีสจับกับอัลบูมิน (albumin) และ alpha-1-acid glycoprotein ประมาณร้อยละ 99 ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ(7)

4.3 การกำจัดยาของยา (elimination) การกำจัดยาออกจากร่างกาย อาศัย 2

กระบวนการหลัก ได้แก่

4.3.1 เมแทบอลิซึม (metabolism)

ยาโครลิมีสถูกกำจัดโดยเมแทบอลิซึมเป็นหลักโดยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP3A5 ที่ตับและผนังลำไส้เล็ก ซึ่งมีผลทำให้เกิด first-pass metabolism ภายหลังจากเมแทบอลิซึมจะอยู่ในรูปเมแทบอลิซึมที่มีผลดกภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ เช่น hydroxylated and demethylated metabolites นอกจากนี้ ยาโครลิมีสยังเป็น substrate ของ CYP3A4, CYP3A5 และ P-glycoprotein ซึ่งเป็น membrane-localized drug transporter พบการทำงานของ drug efflux pump ของ P-glycoprotein บริเวณ luminal face ของเซลล์ผนังลำไส้เล็ก (enterocytes) ซึ่งสามารถขับยาออกจากเซลล์กลับสู่ gut lumen ได้ ทำให้ลดการดูดซึมยาทาโครลิมีสลง เมื่อบริหารยาโดยรูปแบบรับประทาน การใช้ยาทาโครลิมีสควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ

รวมถึงการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆที่อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาผ่านทาง CYP3A family enzyme ได้ (21)

4.3.2 การขับถ่ายยา (excretion)

ทาโครลิมีสถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางน้ำดีเป็นหลักประมาณร้อยละ 92.4-92.6 และขับออกทางไตน้อยกว่าร้อยละ 1 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

Systemic clearance ของยาทาโครลิมีสในพลาสมามีค่าสูง อยู่ในช่วง 0.6 – 5.4 L/kg/h อย่างไรก็ตาม ความสามารถในการกระจายของยาทาโครลิมีสไปยังเม็ดเลือดแดงนั้นจะช่วยจำกัดการถูกขจัดของยาออกจากเลือดได้ สำหรับค่า Systemic clearance ของยาทาโครลิมีสในเลือด จะอยู่ในช่วง 0.04 – 0.083 L/kg/h การขจัดยาจะลดลงตามการทำงานของตับที่ลดลง ดังนั้น ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับเพียงบางส่วน (partial liver transplant) อาจต้องการขนาดยาทาโครลิมีสในขนาดต่ำกว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายตับทั้งหมด (whole liver transplant) เนื่องจาก ชีตความสามารถในการเมแทบอลิซึมยาของตับที่มีขนาดเล็กกว่า

ค่าครึ่งชีวิต (half-life; $t_{1/2}$) ของยาทาโครลิมีสมีค่าโดยประมาณ 2 – 36 ชั่วโมง และจะมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกรณีผู้ป่วยมีปัญหาตับบกพร่อง

ตารางที่ 2 เกณฑ์จลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีส

Absorption	Distribution	Metabolism	Excretion
-Tmax: Oral: 1.5 to 3 hours (immediate release) : 4 to 8 hours (extended-release) - Bioavailability (F): Mean 25% (7 – 32%) - Effect of food: clinically significant decrease in rate and extent of absorption - Lag time: 0 – 2 h in liver transplanted	-Drug binding: -In whole blood: 74-80% Tac bound to erythrocyte -In plasma: 72-99 % Tac in plasma bound to albumin and α -1 acid glycoprotein -Volume of distribution -adult, 0.85 – 1.41 L/kg -pediatric, 2.6 L/kg -hepatic impairment, 3.1 – 3.9 L/kg -renal impairment, 1.07 L/kg	- 98-99% Hepatic metabolism by CYP3A isozyme in the liver and intestinal wall - substrate of CYP3A4, CYP3A5, P-glycoprotein - drug interaction concern	-1 – 2 % via renal as unchanged drug -Tac Metabolites are eliminated via bile -Biliary obstruction is reported to increase Tac blood conc. - $T_{1/2}$: 2 – 36 h

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21, 22

5. วิธีวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมส์ในเลือด

การตรวจวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมส์ในเลือดควรใช้การวิเคราะห์โดยตรวจจาก whole blood เนื่องจากยาทาโครลิมส์มีความสามารถในการจับกับเม็ดเลือดแดงได้มากกว่าร้อยละ 80 โดยมีค่า blood-to-plasma ratio ประมาณ 35 (พิสัย 12 – 67) (25) ปัจจัยด้านอุณหภูมิมีผลต่อการกระจายตัวของยาทาโครลิมส์ไปยังส่วนต่างๆของเลือด โดยอุณหภูมิต่ำมีผลทำให้ยาทาโครลิมส์จับกับเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ระดับยาในพลาสมาจึงมีค่าลดลง ซึ่งทำให้ผลการวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมส์ในพลาสมาเกิดความแปรปรวนได้สูงกว่าผลการวิเคราะห์ระดับยาใน whole blood เนื่องจาก อุณหภูมิในกระบวนการแยกส่วนประกอบต่างๆของเลือดในช่วงการวิเคราะห์มีอุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิร่างกาย จึงมีผลต่อระดับยาทาโครลิมส์ในพลาสมา (26)

วิธีวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมส์ในเลือดมี 2 เทคนิคที่สำคัญ คือ

1. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) ซึ่งมีทั้งรูปแบบ Mass specspectrometry (HPLC-MS) และ Mass specspectrometry/Mass specspectrometry (HPLC-MS/MS)
2. Immunoassays

เทคนิค HPLC-MS หรือ HPLC-MS/MS เป็นวิธีที่แนะนำ เนื่องจากมีความจำเพาะต่อ ยาโครลิมส์ในรูปแบบ parent drug และมีความไว (sensitivity) ที่ดี โดยระดับยาทาโครลิมส์ต่ำสุดที่สามารถตรวจวัดได้ คือ น้อยกว่า 0.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร แต่วิธีนี้ยังมีข้อจำกัดเรื่องงบประมาณที่ใช้ในการวิเคราะห์สูง และใช้ระยะเวลานาน ซึ่งอาจไม่เหมาะสมในทางปฏิบัติ สำหรับเทคนิค Immunoassays เช่น Microparticle enzyme immunoassay (MEIA) มีขั้นตอนไม่ซับซ้อนเมื่อเทียบกับเทคนิค HPLC ทำให้สะดวกในการตรวจวัดระดับยาในทางปฏิบัติ ในอดีตวิธีการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมส์ด้วยวิธี MEIA นี้ อาจเกิด cross-reactivity ของ metabolites ของยาทาโครลิมส์ ในการตรวจวัดได้ ซึ่งอาจทำให้ตรวจระดับยาทาโครลิมส์ในเลือดได้สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิค HPLC-MS หรือ HPLC-MS/MS พบว่าค่ามัธยฐานของวิธีตรวจด้วย MEIA เพิ่มขึ้นร้อยละ 5.04 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (clinical insignificant) (26, 27) ปัจจุบัน เทคนิคในการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมส์ได้รับการพัฒนาให้มีความจำเพาะ (specificity) ความไว (sensitivity) สามารถตรวจสอบระดับยาทาโครลิมส์ในเลือดปริมาณน้อยได้ มีต้นทุนประสิทธิภาพที่คุ้มค่า มีระยะเวลาในการตรวจวิเคราะห์ที่เหมาะสม สำหรับเทคนิค chemiluminescent microparticle enzyme immunoassay (CMIA) ซึ่งพัฒนาโดยบริษัท Abbott Laboratories Diagnostic ในการตรวจวิเคราะห์มี LOQ คือ 0.8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร, สัมประสิทธิ์ความผันแปร (Coefficient of variation, CV) ของระดับยาทาโครลิมส์ น้อยกว่าเท่ากับร้อยละ 20 ทั้ง Within run

precision และ Between run precision (28) สำหรับการตรวจวัดและรายงานผลความเข้มข้นยาทาโครลิมีส จะรายงานเป็น parent compound tacrolimus เพื่อให้สะดวกต่อการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ ทั้งนี้ยังพบว่า CMIA สามารถตรวจวิเคราะห์ tacrolimus metabolite ได้อีก 4 ชนิด ซึ่งประกอบด้วย M-1 (13-O-demethyl tacrolimus), M-2 (31-O-demethyl tacrolimus), M-3 (15-O-demethyl tacrolimus) และ M-4 (12-hydroxy tacrolimus)

2.4 ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีส

การศึกษาที่ผ่านมาได้รายงานปัจจัยที่กระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ดังนี้

1. อายุ

มีการศึกษารายงาน อายุมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance (CL/F))(29) ของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยอธิบายเหตุผลนี้ได้จาก metabolic function ของตับที่ยังอยู่ในช่วง developmental phase ของการเจริญเติบโตในเด็ก และอายุที่มากขึ้นจะมีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมีสที่ลดลง (34% เมื่ออายุเพิ่มขึ้นทุก 1 ปี ในช่วงอายุ 1.1 ถึง 13.9 ปี) (30) ดังนั้นผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจะต้องการขนาดยาทาโครลิมีสที่สูงกว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ประมาณ 2 – 4 เท่าเพื่อจะคงระดับยาทาโครลิมีสต่ำสุดให้อยู่ในช่วงการรักษา (31) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเด็กบางรายยังต้องการขนาดยาที่สูงกว่าทั่วไป กรณีที่มีความแตกต่างของความยาวของลำไส้ การไหลเวียนของเลือดที่ตับ การแสดงออกของ CYP3A4 (32) Li D และคณะศึกษาปัจจัย รายงานว่า อายุยังไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับผู้ใหญ่ (33)

2. น้ำหนัก

Yasuhara และคณะ (1995) รายงานว่า น้ำหนักเป็น interindividual variability ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีส โดยอัตราการกำจัดยาของยา (CL/F) จะลดลงเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น ต่อมาการศึกษาเพิ่มเติมโดย Sam และคณะ (2000) รายงานค่า apparent whole blood clearance (CL_b/F) ว่าแปรผันโดยตรงกับน้ำหนักตัว ซึ่งข้อมูลที่ยานานตรงกับการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้ที่พบว่า น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัมจะมีผลทำให้ค่า CL_b/F เพิ่มขึ้นประมาณ 1.7% ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวเอเชีย (34) ดังนั้นการกำหนดขนาดยาทาโครลิมีสโดยอ้างอิงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่ได้รับยา (body weight-based dosage adjustment) จึงมีความสำคัญ

และวิธีการกำหนดขนาดยาทาโครลิมส์ตามน้ำหนักตัวจะช่วยลดความผันแปรของระดับยาทาโครลิมส์ ทำให้ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาได้ดียิ่งขึ้นทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (35)

3. อีมาโทคริต และอีโมโกลบิน

ยาทาโครลิมส์มีความสามารถในการจับกับเซลล์เม็ดเลือดแดง (red blood cell) ได้มาก โดยพบว่า เซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นแหล่งเก็บหลักของยาทาโครลิมส์ในเลือด โดยยาทาโครลิมส์ มีค่า blood : plasma ratio อยู่ในช่วง 2.9 – 134.8 ในช่วงความเข้มข้นของยาในเลือด 3 – 28.7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร มีรายงานว่า ยาทาโครลิมส์จับกับเม็ดเลือดแดงแบบไม่เป็นเส้นตรงในอาสาสมัคร สุขภาพดี ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลค่า blood : plasma ratio ที่อยู่ในช่วง 4 – 39 และ 4 – 114 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ (36)

อิทธิพลของค่าอีมาโทคริตจึงมีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา (CL/F) ของยาได้ (37) มีการศึกษาพบว่าระดับอีมาโทคริตมีผลต่อความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมส์ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยอัตราการกำจัดยา (CL/F) ของยาจะลดลงเมื่อระดับอีมาโทคริตเพิ่มขึ้น (38)

Minematsu และคณะทำการศึกษาเกี่ยวกับการกระจายของยาทาโครลิมส์ในเซลล์เม็ดเลือดแดงของมนุษย์ในหลอดทดลอง และวิเคราะห์ขนาดยาทาโครลิมส์กับความเข้มข้นของยาใน whole blood เพื่อทำนายความเข้มข้นของยาทาโครลิมส์ในพลาสมาในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับบริจาค อวัยวะจากผู้มีชีวิตรอด ผลการศึกษาสรุ้ว่าอีมาโทคริตเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมส์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับบริจาคอวัยวะจากผู้บริจาคที่มีชีวิตรอด เพราะ ค่าอีมาโทคริตของผู้ป่วยจะลดลงเมื่อดับทำงานลดลง จากการศึกษาจึงแนะนำให้ติดตามระดับอีมาโทคริตในการพิจารณาขนาดยาทาโครลิมส์ กล่าวไว้ว่าความเข้มข้นของยาทาโครลิมส์ในพลาสมาจะเปลี่ยนแปลงเมื่อค่าอีมาโทคริตเปลี่ยนแปลง เนื่องจากพลาสมามีความสัมพันธ์ที่ใกล้ชิดกับผลการรักษา และผลไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมส์มากกว่าระดับยาใน whole blood เนื่องจากพลาสมาจะเป็นที่อยู่ของยาทาโครลิมส์ในรูปอิสระ (free drug) ซึ่งจะแสดงถึงปริมาณยาส่วนที่สามารถแพร่ไปยังเซลล์ได้ ดังนั้น หากผู้ป่วยมีค่าอีมาโทคริตลดลง ระดับยาทาโครลิมส์ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว (39)

ในปี ค.ศ. 2013 Viterbo และคณะ พบว่าระดับอีมาโทคริตที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับค่าเคลียร์เลนส์ของยาที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (37)

สำหรับค่าอีโมโกลบิน การศึกษาของ Zhu และคณะ (2015) พบว่าระดับอีโมโกลบิน

สัมพันธ์กับค่า apparent volume of distribution (V/F) ของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับผู้ใหญ่ (40)

4. ค่าการทำงานของตับ

การประเมินการทำงานของตับ โดยการตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการ liver function tests (LFTs) สามารถสะท้อนการทำงานของตับได้ในหลายส่วน (41) เช่น

- serum aminotransferase ซึ่งประกอบด้วย ค่า aspartate aminotransferase (AST, serumglutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)) และ alanine aminotransferase (ALT, serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) มีค่าปกติ 30 U/L ในชาย และ 19 U/L ในหญิง) ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatocellular damage) จะทำให้ระดับเอนไซม์ AST และ ALT ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยเอนไซม์ ALT มีความเข้มข้นสูงภายในตับ ดังนั้นค่า ALT จึงมีความจำเพาะต่อการเกิดภาวะตับอักเสบ หรือเกิดการตายของเซลล์ตับ (hepatocyte necrosis) มากกว่าค่า AST

- serum alkaline phosphatase (ALP) เป็นเอนไซม์ที่อยู่บริเวณ hepatic canalicular membrane ค่าปกติของ ALP อยู่ในช่วง 40 – 150 มิลลิกรัม/เดซิลิตร การตรวจค่า ALP มีความไวต่อการบ่งชี้ภาวะท่อน้ำดีอุดตัน (biliary tract obstruction) โดยค่า ALP จะสูงขึ้นกรณีเกิดภาวะดังกล่าวทั้งในกรณีที่เกิดการอุดตันของท่อน้ำดีทั้งบริเวณ intrahepatic และ extrahepatic ducts โดย ALP จะมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17 วัน ดังนั้น ค่า ALP ยังอาจมีค่าสูงได้ราว 1 สัปดาห์ภายหลังภาวะอุดตันของท่อน้ำดีได้รับการรักษาแล้ว การเพิ่มขึ้นของ ALP ในระดับปานกลางยังพบในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบ และตับแข็ง

- gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) เป็นเอนไซม์ที่ปรากฏในหลายอวัยวะ แต่มีความเข้มข้นสูงบริเวณ epithelial cells lining biliary ductules ค่า GGT มีความไวต่อการบ่งชี้โรคที่เกิดกับhepatobiliary แต่ไม่มีความจำเพาะ เนื่องจาก ระดับ GGT สามารถเพิ่มขึ้น กรณีเกิดภาวะไตวาย กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคเบาหวาน โรคทางตับอ่อน หรือการดื่มแอลกอฮอล์ เอนไซม์ GGT มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 26 วัน ในผู้ป่วยบางรายที่มีระดับ GGT เพิ่มสูงขึ้นเพียงค่าเดียว อาจไม่ได้เกิดจากภาวะของโรคตับ แต่ควรพิจารณาตรวจค่า GGT ซ้ำ ภายหลังหลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์หรือสารที่มีผลพิษต่อตับในระยะหลายสัปดาห์

- serum bilirubin บิลิรูบิน (bilirubin) เป็นรงควัตถุที่เป็นผลผลิตของการย่อยสลายฮีโม (heme) ซึ่งเป็น cofactor ของ heme proteins ต่างๆ ได้แก่ hemoglobin, myoglobin,

cytochromes และ redox enzymes ซึ่ง bilirubin ส่วนใหญ่มาจากการสลายของฮีโมโกลบินของเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุประมาณ 95% และมาจากฮีโมโปรตีนชนิดอื่นๆที่มักพบในตับหรือกล้ามเนื้อ bilirubin ที่เกิดขึ้นจะถูกปลดปล่อยจากเซลล์ไปยังกระแสเลือดและจับกับอัลบูมินซึ่งจะช่วยกระจาย bilirubin ไปทั่วร่างกาย โดย unconjugated bilirubin สามารถจับกับอัลบูมินได้ดีมาก จับกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (complex) เมื่อ complex มาถึงตับแล้ว 20% ของ bilirubin จาก complex จะถูกนำเข้าสู่เซลล์ตับโดยกลไกเฉพาะ complex ที่เหลือจะออกจากตับผ่านทางหลอดเลือดดำ ในเซลล์ตับจะมีเอนไซม์ uridine diphosphate (UDP)-glucuronyl transferase มาเติมหมู่ glucuronide ให้กับ bilirubin จากนั้นจะได้โครงสร้างใหม่ที่ละลายน้ำได้ดี คือ conjugated bilirubin ซึ่งจะถูกลำเลียงไปเก็บที่ถุงน้ำดี เมื่อถุงน้ำดีถูกกระตุ้นจากอาหารไขมัน conjugated bilirubin จะเข้าสู่ลำไส้เล็ก จากนั้นไปสู่ลำไส้ใหญ่ จุลชีพในลำไส้ใหญ่จะดึงหมู่ glucuronide ออกจาก conjugated bilirubin และเปลี่ยน bilirubin เป็น urobilinogen โดย 50% ของ urobilinogen ที่เกิดขึ้นจะถูกดูดซึมกลับผ่าน portal vein ไปยังตับ และขับออกทางลำไส้ นอกจากนี้ยังมีบางส่วนที่ผ่านกระแสเลือดมายังไต ออกมาในปัสสาวะ โดยสีเหลืองของปัสสาวะเกิดจาก urobilinogen ที่ถูกดูดกลับถูก oxidized ในกระแสเลือด นอกจากนั้น urobilinogen ยังถูก oxidized ต่อภายในลำไส้ใหญ่ได้เป็น urobilin ทำให้อูจาระมีสีเหลือง

เนื่องจากสัดส่วนของ bilirubin ที่อยู่ในรูป conjugated และ unconjugated ในกระแสเลือดสามารถตรวจวัดได้ และสามารถบ่งชี้ระดับความผิดปกติของอวัยวะที่มีผลต่อวิถีการเปลี่ยนแปลงและส่งผ่าน bilirubin ได้ จึงมีการตรวจวัดระดับ total bilirubin (TB) ในผู้ใหญ่ ซึ่งมีค่าประมาณ 0.2 – 1.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งค่านี้เป็นผลรวมของระดับ unconjugated bilirubin หรือ indirect serum bilirubin (90% ของค่ารวม) ซึ่งมีค่าประมาณ 0.1 – 0.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และระดับ conjugated bilirubin (10% ของค่ารวม) หรือ direct serum bilirubin (DB) ซึ่งมีค่าประมาณ 0.1 – 0.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ระดับ serum bilirubin สามารถเพิ่มสูงขึ้นได้ เนื่องจากภาวะ cholestasis เนื่องจากการเดินทางของน้ำดีจากตับไปยังถุงน้ำดีถูกอุดกั้น โดยมีสาเหตุจาก viral hepatitis, bacterial abscess หรือ gallstones

เนื่องจาก ทาโครลิมัสถูกเมทาบอลไลต์หลักที่ตับและบริเวณเยื่อเมือกของลำไส้โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) 3A และขับออกผ่านทางน้ำดี หากผู้ป่วยมีการทำงานของตับที่ไม่ดีจะทำให้ อัตราการกำจัดยา (CL/F) ของยาลดลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับปกติ

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ พบว่าการทำงานของตับที่ลดลงมีอิทธิพลต่อการจัดยาทาโครลิมีส โดยค่าตับที่ผิดปกติ อัตราการกำจัดของยา (CL/F) จะลดลง 2 ใน 3 และค่าครึ่งชีวิตของยาจะเพิ่มมากขึ้น 3 เท่าจากปกติ โดยพิจารณาการทำงานของตับ คือ ค่า AST ซึ่งมีประโยชน์ในการติดตามค่าการทำงานของตับที่ลดลง (42) นอกจากนี้ Fukudo และคณะ ได้รายงานการลดลงของอัตราการกำจัดยาทาโครลิมีสแบบ exponential เมื่อค่า AST เพิ่มขึ้น (35) การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับรายงานว่าค่า AST มีอิทธิพลต่ออัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมีส โดยค่าการทำงานของตับมีค่าน้อยกว่า 70 U/L จะทำให้อัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมีสเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ(43) นอกจากนี้ ยังมีอีกหลายการศึกษาที่รายงานค่าการทำงานของตับที่สัมพันธ์กับค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีส ดังนี้

- Sam และคณะ (2006) รายงานค่า serum alkaline phosphatase (ALP) ≥ 200 U/L สัมพันธ์กับค่า apparent whole blood clearance after oral administration (CL_b/F) ที่ลดลง 2.93 L/hr (30)

- Zhu และคณะ (2015) รายงาน ค่า total bilirubin (TB) ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับค่าเคลียแรนซ์ (CL/F) ของยาทาโครลิมีสที่ลดลง เนื่องจากค่า TB แสดงถึงการทำงานของ biliary tract function ที่ลดลง ซึ่งมีผลต่อการจัดยาทาโครลิมีสออกจากร่างกาย (40)

- Lu และคณะ (2015) รายงานว่า ค่า alanine aminotransferase (ALT) สัมพันธ์แบบผกผันกับค่า เคลียแรนซ์ CL/F ของยาทาโครลิมีส (44) แต่การศึกษาของ Zahir และคณะ (2005) พบว่า ในระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายตับ ค่า ALT ที่เพิ่มขึ้นนั้นสัมพันธ์กับค่า CL/F ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ค่าการทำงานของตับ เช่น ค่า AST, ALT, GGT ยังมีโอกาสสูงได้ในช่วง 2 สัปดาห์ แต่ค่าการทำงานของตับที่สูงในช่วงดังกล่าวอาจมิได้สะท้อนการทำงานของตับปลูกถ่ายที่ลดลงในช่วงเวลาดังกล่าว (36)

6. ค่าการทำงานของไต

การประมาณการทำงานของไตในเชิงปริมาณในทางปฏิบัติมีหลายวิธี วิธีที่ถูกใช้มากที่สุด คือ การประเมินค่าจาก serum creatinine (SCr) เนื่องจากตรวจวัดได้ง่าย ราคาถูก เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจเลือดพื้นฐาน เนื่องจาก SCr มีความสัมพันธ์ชนิดแปรผกผันกับค่า glomerular filtration rate (GFR) ซึ่งเป็นค่ามาตรฐานสำหรับประมาณการทำงานของไตเชิงปริมาณทั้งในผู้ที่มีสุขภาพดีและผู้ป่วย โดยค่า GFR คือ อัตราการกรองสารออกจาก glomerulus มีหน่วยวัดเป็น

ปริมาตรของพลาสมาที่กรองผ่านไตออกไปได้ใน 1 หน่วยเวลา ค่าปกติของระดับ SCr เท่ากับ 0.6 – 1.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อาจแตกต่างกันในแต่ละห้องปฏิบัติการ (45)

การขจัดออกของยาทาโครลิมีสผ่านไตพบว่ำน้อยกว่า 1% ของ total body clearance ค่า serum creatinine (SCr) ของผู้ป่วยเป็นพารามิเตอร์ที่แสดงค่าการทำงานของไตที่ลดลง โดยมีผลกระทบต่อค่า apparent whole blood clearance after oral administration (CL_{B}/F) ของยาทาโครลิมีส (34) โดยค่า Scr ที่เพิ่มขึ้น 1 $\mu\text{mol/L}$ จะสัมพันธ์กับค่า CL_{B}/F ที่ลดลง 0.6 เปอร์เซ็นต์ (30) ดังนั้นการปรับขนาดยา ทาโครลิมีสอาจไม่จำเป็นต้องคำนึงถึงค่า SCr อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่รายงานความสัมพันธ์ของระดับ SCr กับอัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมีส โดยค่า SCr ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตรสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา (CL/F) ของยาที่ลดลง 40 เปอร์เซ็นต์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ผู้วิจัยตั้งสมมติฐานไว้ว่า ค่า SCr อาจเป็นตัวแทนของการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนของเลือดที่ไต ซึ่งอาจสัมพันธ์กับตับที่ได้รับบาดเจ็บที่ไม่แสดงอาการ (subclinical hepatic injury) (46)

สารอีกชนิดหนึ่งที่ใช้ในการประมาณการทำงานของไตในเชิงปริมาณ คือ Urea ในสภาวะสมดุล ระดับของ Urea จะแปรผกผันกับค่า GFR และต่อมากค่า blood urea nitrogen (BUN) ถูกนำมาใช้ในการวินิจฉัยทางคลินิกและใช้จนถึงปัจจุบัน แม้จะมีข้อจำกัดหลายประการ โดยอัตราการสร้าง urea สามารถเปลี่ยนแปลงได้ในสภาวะบางอย่าง โดย urea จะถูกกรองผ่าน glomerulus และดูดซึมกลับที่ tubule โดยการดูดซึม urea กลับสัมพันธ์กับการดูดซึมน้ำกลับที่ proximal และ distal renal tubule ค่าปกติของระดับ BUN เท่ากับ 7 – 21 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อาจแตกต่างกันในแต่ละห้องปฏิบัติการ (45) Zhu และคณะ (2015) ได้รายงานว่่า blood urea nitrogen (BUN) ว่่าเป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมีส โดยมีผลทำให้ค่า objective function value (OFV) ของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ full model เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญ ($\Delta\text{OFV} = 11.258$) (40)

6. อัลบูมิน (Albumin)

อัลบูมิน เป็นหนึ่งใน serum proteins ที่มีปริมาณสูงถึง 75 % ของปริมาณ serum proteins ที่ไหลเวียนอยู่ในพลาสมา ซึ่งถูกผลิตขึ้นโดยตับ โดยอัลบูมินมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3 สัปดาห์ ความเข้มข้นของอัลบูมินในเลือดขึ้นอยู่กับปริมาตรของพลาสมา และอัตราการสังเคราะห์

อัลบูมิน โดยปกติ อัตราการสังเคราะห์จะอยู่ที่ 12 กรัมต่อวัน ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) อาจเกิดจากระดับพลาสมาที่เพิ่มสูงขึ้น หรืออัตราการสังเคราะห์อัลบูมินที่ลดลง ซึ่งภาวะดังกล่าวสัมพันธ์กับภาวะท้องมาน (ascites) หรือเกิดการขยายตัวของ extracellular albumin pool ในส่วนของ intravascular albumin pool ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำเป็นภาวะที่เกิดได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) ซึ่งภาวะนี้พบไม่บ่อยในผู้ป่วยโรคตับเฉียบพลัน (acute liver disease) ซึ่งภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำอาจไม่มีความจำเพาะกับเฉพาะโรคตับ แต่อาจสะท้อนการสูญเสียอัลบูมินจากทางเดินอาหาร หรือทางไตผ่าน glomerular ได้ (41)

อิทธิพลของระดับอัลบูมินต่ออัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมัสเป็นเรื่องที่น่าสนใจ เนื่องจาก ยาทาโครลิมัสมีคุณสมบัติเป็น low clearance drug โดยมีค่า extraction ratio ประมาณ 3% ของอัตราการไหลของเลือดไปยังตับ (liver blood flow) ดังนั้น ยาทาโครลิมัสซึ่งมีคุณสมบัติในการจับกับอัลบูมินได้สูง (72 – 99%) และมีค่า hepatic extraction ratio (ER_H) ต่ำ ยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวจะไม่ขึ้นกับอัตราการไหลของเลือดไปยังตับ แต่จะขึ้นกับสัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระ และความสามารถของเอนไซม์ในตับในการเมแทบอลิสมดังกล่าวในกรณีที่ไม่มีข้อจำกัดของการไหลของเลือดไปยังตับ (intrinsic clearance; CL_{int}) (47) กล่าวคือ การเคลียร์แรนซ์ของยาทาโครลิมัสจะขึ้นกับระดับฮีมาโทคริต และอัลบูมิน โดยมีการศึกษาแบบ cross-sectional ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับพบว่า สัดส่วนของยาทาโครลิมัสในรูปอิสระมีความสัมพันธ์เชิงลบ (negative correlation) กับระดับฮีมาโทคริต และระดับอัลบูมิน (48) นอกจากนี้ Zahir และคณะ (2005) รายงานว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายตับผู้ใหญ่ที่มีภาวะ hypoalbuminemia (albumin ต่ำกว่า 3.5 g/dL) มีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมัสที่เพิ่มขึ้น 16% (49)

7. ปฏิกริยาระหว่างยา (drug interaction)

ยาทาโครลิมัสสามารถเกิดปฏิกริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นๆที่ใช้ร่วมกันได้ เนื่องจาก ยาทาโครลิมัสถูกเมแทบอลิสมโดยเอนไซม์ Cytochrome P-450 และ P-glycoprotein โดยยาทาโครลิมัสเป็น substrate ของ CYP3A4 การใช้ยาที่เป็น Cytochrome P450 substrate/inhibitor ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอาจเป็นสาเหตุของการเกิดระดับยาทาโครลิมัสสูงกว่าระดับการรักษาจนอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แต่หากใช้ยาที่เป็น Cytochrome P450 inducer อาจทำให้ระดับยาทาโครลิมัสต่ำจนอาจเป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกริยาปฏิเสธตับ

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าการใช้ยา sulfonylurea จะมีผลทำให้อัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมส์ลดลงในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ (50) และฆ่าเชื้อราในกลุ่ม azole มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 โดยยา voriconazole เมื่อผู้ป่วยได้รับยาจนได้ระดับยาเป้าหมายแล้วจะส่งผลยับยั้งการเมแทบอลิซึมของตับ ซึ่งมีผลทำให้ระดับยาทาโครลิมส์เพิ่มสูงขึ้น 2 เท่า (51) อีกการศึกษารายงานผลของยา fluconazole ว่ามีผลต่ออัตราการกำจัดยา (CL/F) ของยาทาโครลิมส์อย่างมีนัยสำคัญ (52) ดังนั้น การใช้ยาชนิดอื่นๆร่วมกับยาทาโครลิมส์จึงต้องระมัดระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจมีผลต่อระดับยาทาโครลิมส์ของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ดังนั้น จึงควรตรวจสอบรายการยาอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาทาโครลิมส์เสมอ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (35)

8. ระยะเวลาภายหลังปลูกถ่ายตับ (Post-operative day; POD)

อัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมส์พบว่ามีค่าที่หลากหลาย ขึ้นกับระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะทั้งตับ และไต ดังนั้นระยะเวลาภายหลังปลูกถ่ายอวัยวะจึงเป็น covariate หนึ่งที่มีความสำคัญต่อค่าพารามิเตอร์ของยาทาโครลิมส์

Yasuhara และคณะ (1995) รวมถึง Antignac และคณะ (2005) รายงานความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาภายหลังปลูกถ่ายตับกับอัตราการกำจัดยา (CL/F) ของยาทาโครลิมส์ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Zhu และคณะ (2015) ที่พบว่าเมื่อระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายตับที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมส์จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยผู้ใหญ่ (40, 53, 54) ต่อมา Chen และคณะ (2016) ศึกษาาระดับยาทาโครลิมส์ในช่วงระยะเวลา 90 วันหลังปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่ ใช้ข้อมูลระดับยาในช่วง 1 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายตับเป็นส่วนใหญ่ (ประมาณ 74.2%) พบว่า dose-adjusted concentration (C_0/D) มีแนวโน้มลดลงเมื่อระยะเวลาภายหลังปลูกถ่ายตับเพิ่มขึ้น ซึ่งผู้วิจัยอธิบายว่าเกิดจากการกำจัดยาที่เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาภายหลังปลูกถ่ายตับ เนื่องจากการทำงานของเมแทบอลิซึมที่เพิ่มขึ้น และการเคลื่อนที่ของลำไส้ที่ทำงานเพิ่มขึ้นภายหลังการผ่าตัด (55)

แต่บางการศึกษา รายงานอัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมส์ที่ลดลงเมื่อระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายตับเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจมีเหตุผลมาจากการเพิ่มขึ้นของระดับฮีมาโทคริต และอัลบูมินร่วมด้วยโดยเป็นการศึกษาในเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ

Zhu และคณะ (2015) ยังพบว่าระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายสัมพันธ์กับค่า

apparent volume of distribution ของยาทาโครลิมัสด้วยเช่นกัน โดยมีผลทำให้ค่า Objective Function Value (OFV) ของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ (full model) เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญ ($\Delta\text{OFV} = 266.791$) (40)

9. ภาวะพหุสัณฐานของยีน (genetic polymorphisms)

ภาวะพหุสัณฐานของยีนเป็นปัจจัยทางคลินิกหนึ่งที่มีผลต่อในความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-patient variability) ของยาทาโครลิมัส โดยมีผลต่อขนาดยาทาโครลิมัสจะส่งผลให้ระดับยาทาโครลิมัสถึงเป้าหมายมีขนาดยาที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล โดยภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 เป็นเอนไซม์หลักในการเมแทบอลิซึมยาทาโครลิมัส ซึ่งพบว่า 80% ของชาวผิวขาว (caucasian) มีลักษณะทางพันธุกรรมเป็นชนิด poor metabolizer ของเอนไซม์ CYP3A5 จึงกล่าวได้ว่าภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 มีผลต่อในความผันแปรระหว่างบุคคลของยาทาโครลิมัส มีการศึกษารายงานความสัมพันธ์ระหว่างอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ของผู้บริจาคตับ และผู้รับบริจาคตับกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัส (56) จากการวิเคราะห์ อภิमानและการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบในปี 2013 แสดงผลของภาวะพหุสัณฐาน CYP3A5 ของผู้บริจาคตับมีผลต่อสัดส่วนความเข้มข้นของยาทาโครลิมัสต่อขนาดยา (C/D ratio) ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยมีผลอย่างนัยสำคัญในเฉพาะช่วงเดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับ (57) นอกจากนี้ ยังพบว่า CYP3A5 ที่ปรากฏบริเวณลำไส้ในผู้บริจาคตับ หรือผู้รับการปลูกถ่ายปลูกถ่ายตับชนิด living donor มีอิทธิพลต่อการเมแทบอลิซึมของยาทาโครลิมัส (58) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Li และคณะ (2007) ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของภาวะพหุสัณฐานของ CYP3A5 (CYP3A5 expressors) จะต้องการขนาดยาทาโครลิมัสสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการแสดงออก (CYP3A5 non-expressors) ประมาณ 1.8 เท่า (33) ในการศึกษาของ Li และคณะยังรายงานผลลัพธ์ของการเพิ่มขึ้นของค่า total bilirubin อย่างมากมีผลต่ออัตราการกำจัดยาของยาที่ลดลง 47% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีระดับ total bilirubin ปกติ ซึ่งพบในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเด็กที่เป็น CYP3A5 non-expressor และได้รับการปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่เป็น CYP3A5 non-expressor (33) ผู้วิจัยอธิบายผลดังกล่าวว่าเกิดจากค่า total bilirubin ที่สูงผิดปกติ อาจจะสะท้อนถึงความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ CYP3A ที่ลดลง ซึ่งมีผลต่ออัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมัสที่ลดลง

Zhu และคณะ (2015) ศึกษาผลของภาวะพหุสัณฐานต่อไปนี้ CYP3A5, multidrug resistance 1 (MDR1, ABCB1) C34335T and G2677T/A ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัส

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวจีน จากการศึกษาพบว่า CYP3A5 มีอิทธิพลต่ออัตราการกำจัดยาของยาทาโครลิมส์อย่างมีนัยสำคัญ (40) การศึกษาต่อมาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวจีนผู้ใหญ่จำนวน 50 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มียีน wild type ABCB1 3435CC ต้องการขนาดยาทาโครลิมส์สูงกว่าผู้ป่วยที่มียีน C3435T อย่างมีนัยสำคัญ ณ สัปดาห์ที่ 1-2 และ 1 เดือน ภายหลังปลูกถ่ายตับ (59) อย่างไรก็ตาม หลายการศึกษาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของยีน ABCB1 genotype ต่อขนาดยาทาโครลิมส์ (40, 60) สำหรับภาวะพหุสัณฐาน CYP3A4 นั้น Guy และคณะ รายงานอิทธิพลของ CYP3A4 genotype ของผู้บริจาคตับว่ามีผลต่ออัตราการกำจัดยา (CL/F) ของยาทาโครลิมส์ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (52) Gijssen และคณะ รายงานขนาดยาทาโครลิมส์ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจที่มียีน CYP3A4*22 จะต้องการขนาดยาที่ต่ำกว่ากลุ่มที่มียีน CYP3A4*1/*1 (61)

2.5 เกสัชจลนศาสตร์ประชากร (Population Pharmacokinetics; PPKs)

เกสัชจลนศาสตร์ประชากร เป็นการศึกษาที่มา และความสัมพันธ์ของความผันแปร (variability) ของความเข้มข้นของยาชนิดหนึ่งในแต่ละบุคคลในกลุ่มประชากรที่สนใจและกำลังได้รับยาชนิดนั้นอยู่ โดยสภาพร่างกาย พยาธิสรีรวิทยา และการรักษาต่างๆ ที่ผู้ป่วยได้รับอาจมีผลเปลี่ยนแปลงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้ผู้ป่วยรับกับความเข้มข้นของยาในร่างกาย (dose-concentration relationship) การศึกษาทางเกสัชจลนศาสตร์ประชากรสามารถระบุปัจจัยทาง พยาธิสรีรวิทยา หรือปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับความเข้มข้นยาในร่างกายผู้ป่วยได้ ดังนั้น ขนาดยาอาจได้รับการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสม หากความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับความเข้มข้นยาในร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลงและมีผลต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาเกสัชจลนศาสตร์ประชากรมีหลายวิธี ได้แก่ two-stage approach ซึ่งถือเป็นวิธีดั้งเดิม และ non-linear mixed effect modeling สำหรับการศึกษานี้ ผู้วิจัยจะใช้วิธี Non-linear mixed effect model ในการศึกษา ซึ่งมีข้อดีคือ แม่นยำ ปัจจุบันนำมาใช้วิเคราะห์ข้อมูลเกสัชจลนศาสตร์อย่างแพร่หลาย สามารถวิเคราะห์ข้อมูลเกสัชจลนศาสตร์ของแต่ละบุคคลที่ได้จากการสังเกต หรือจากการตรวจวัดระดับยาในเลือดที่ทำในคลินิกปฏิบัติ ซึ่งระดับยาดังกล่าวมีความกระจัดกระจาย (sparse data) ไม่สมดุล ระดับยาได้มาจากภาวะที่แตกต่างกัน หรือจากผู้ป่วยต่างคนกัน และเมื่อมีข้อมูลระดับยาจำนวนน้อยจากตัวอย่างแต่ละคนในกลุ่มประชากรที่สนใจ ก็สามารถนำมา

วิเคราะห์รวมกันได้ ดังนั้นการศึกษาด้วยวิธีนี้จึงมีข้อดีเหนือกว่าการวิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์แบบดั้งเดิม (62)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรด้วยวิธี Non-linear mixed effect model จะดำเนินการด้วยโปรแกรม Nonlinear-mixed effects modeling (NONMEM®) โปรแกรมนี้สร้างขึ้นโดยมหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก ใช้ภาษา FORTRAN 77 เพื่อสั่งการวิเคราะห์ข้อมูล มีจุดประสงค์เพื่อใช้วิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร โดยใช้หลักการของ mixed-effects model เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่จะคำนึงถึงปัจจัยที่สามารถอธิบายได้ (fixed effect) คือ ปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วย เช่น อายุ น้ำหนัก ยาที่ได้รับร่วมกัน ฯลฯ ซึ่งมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และผลกระทบจากปัจจัยที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effect) ซึ่งประกอบด้วยความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability effect) และความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability effect) โดยใช้ค่า objective function value (OFV) ซึ่งเป็นค่าสถิติที่นำมาใช้ประเมินผลความเหมาะสมของแบบจำลอง (9) ดังนั้น NONMEM จึงถูกนำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เมื่อมีข้อมูลจำนวนน้อยจากตัวอย่างในแต่ละคนของกลุ่มประชากรที่สนใจศึกษาซึ่งนำไปสู่การวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ของเภสัชจลนศาสตร์จากข้อมูลตัวอย่างที่สามารถบันทึกได้ (62)

2.6 การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยโปรแกรม NONMEM® (62)

การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยโปรแกรม NONMEM® มีรายละเอียด ดังนี้

1. Base model เป็นแบบจำลองพื้นฐานในการหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

โดย base model จะประกอบด้วย 2 ส่วน คือ

1.1 Structural model

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้อธิบายความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือด และเวลาที่เปลี่ยนแปลงไป ทดสอบโดยใช้แบบจำลองชนิดต่าง ๆ เช่น แบบจำลองหนึ่ง สอง หรือสาม ห้อง และลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง หรือไม่เป็นเส้นตรง เป็นต้น โดยค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่วิเคราะห์ได้ เช่น ค่าอัตราการกำจัดยา ปริมาตรการกระจายตัวของยา ซึ่งเป็นค่าเฉลี่ยของค่าเภสัชจลนศาสตร์ หรือเรียกว่า typical value ที่ถูกวิเคราะห์ออกมาในรูปของ fixed-effect parameters หรือ Theta (θ)

1.2. Statistical model

เป็นแบบจำลองที่ใช้อธิบายความแปรปรวนที่เกิดขึ้นกับแบบจำลอง ซึ่งความแปรปรวนของระดับยาที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effects) แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้

1.2.1 การวิเคราะห์ Interindividual variability model (IIV)

ซึ่งใช้ประมาณค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นจากความหลากหลายในระหว่างบุคคล สามารถอธิบายได้ด้วยสมการต่อไปนี้ $Individual\ value = Average\ value \pm Inter-individual\ variability\ error$

ค่า interindividual variability ที่ได้จะถูกวิเคราะห์ออกมาในรูปของ Eta (η) และมีความแปรปรวนแสดงในรูปของ Omega (ω) ใช้แบบจำลองที่ใช้อธิบายแบ่งเป็น 3 ประเภท ดังต่อไปนี้

Additive: $Ivi = TV + \eta_i$

Proportional: $Ivi = TV \times (1 + \eta_i)$

Exponential: $Ivi = TV \times EXP(\eta_i)$ หรือ $\ln(Ivi) = \ln(TV) + \eta_i$

เมื่อ Ivi คือ ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยคนที่ i (individual value)

TV คือ typical value หรือค่าเฉลี่ยเภสัชจลนศาสตร์

η_i คือ ค่าความต่างระหว่างค่า Ivi และ TV หรือ interindividual variability ของผู้ป่วยคนที่ i

1.2.2 การวิเคราะห์ Residual variability model (RV)

เป็นความแตกต่างของค่าความคลาดเคลื่อนระหว่างระดับยาที่วัดได้จริงกับระดับยาที่ทำนาย อาจเรียกว่าเป็น ความแปรปรวนภายในบุคคล (intraindividual variability) ซึ่งความคลาดเคลื่อนนี้สามารถเกิดขึ้นจากหลายสาเหตุ เช่น ความคลาดเคลื่อนจากการวัดระดับยา ปังจ้ยภายในตัวบุคคล เป็นต้น สามารถอธิบายได้ด้วยสมการต่อไปนี้

$$Observed\ value = Predicted\ value \pm Residual\ variability\ error$$

Residual variability จะถูกวิเคราะห์ออกมาในรูปของ Epsilon (ϵ) และมีความแปรปรวนแสดงในรูปของ Sigma (σ) แบบจำลองที่ใช้อธิบาย residual variability model แบ่งเป็น 4 ประเภท ดังต่อไปนี้

-Additive model: $Y_{ij} = F_{ij} + \epsilon_{ij}$

-Proportional: $Y_{ij} = F_{ij} \times (1 + \epsilon_{ij})$

-Exponential: $Y_{ij} = F_{ij} \times EXP(\epsilon_{ij})$ หรือ $\ln(Y_{ij}) = \ln(F_{ij}) + \epsilon_{ij}$

-Additive and Proportional: $Y_{ij} = F_{ij} \times (1 + \epsilon_{1,ij}) + \epsilon_{2,ij}$ หรือ

$$Y_{ij} = F_{ij} + (F_{ij} \times \epsilon_{1,ij}) + \epsilon_{2,ij}$$

เมื่อ Y_{ij} คือ observed concentration ของคนที่ i ณ เวลาที่ j

F_{ij} คือ individual predicted concentration ของคนที่ i ณ เวลาที่ j และ ϵ_{ij}

คือ ค่าความต่างระหว่าง Y_{ij} และ F_{ij} หรือ residual variability

การประเมินเลือก base model ที่เหมาะสมจะพิจารณาจากค่า OFV (objective function value) และ AIC (Akaike Information Criterion) ที่น้อยที่สุด

2. Covariate model

เป็นแบบจำลองที่ได้จากการนำ base model มาหาปัจจัย (covariate, COV) เช่น อายุ น้ำหนัก ค่าทางห้องปฏิบัติการ โรคร่วม หรือความหลากหลายทางพันธุกรรม ฯลฯ ที่คาดว่าจะมีผลกับตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้ stepwise approach โดยปัจจัยแต่ละตัวจะถูกวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองต่างๆ ตามลักษณะข้อมูลของปัจจัย ดังนี้

2.1 แบบจำลองสำหรับปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous covariates)

ประกอบด้วย

-Linear Additive: $TV = \theta_1 + (\theta_2 \times COV)$

-Linear centered model: $TV = \theta_1 + \theta_2 \times (COV - COV_{median})$
(Centered around population median)

-Power model: $TV = \theta_1 \times (COV)^{\theta_2}$

- Power model with normalized covariate: $TV = \theta_1 \times (COV / COV_{median})^{\theta_2}$
(Normalized by population median)

- Exponential model: $TV = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times COV)$

- Exponential model with normalized covariate:

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

เมื่อ θ_1 คือ typical value หรือค่าเฉลี่ยของค่าเภสัชจลนศาสตร์ เมื่อไม่ได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์

θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงไปของแต่ละบุคคลเมื่อได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ และ

COV คือ ปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง เช่น อายุ น้ำหนัก เป็นต้น

2.2. แบบจำลองสำหรับปัจจัยที่เป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical covariates) ประกอบด้วย

- Linear model: $TV = \theta_1 + (\theta_2 \times COV)$
- Proportional model: $TV = \theta_1 \times (1 + \theta_2 \times COV)$
- Power model: $TV = \theta_1 \times COV^{\theta_2}$
- Exponential model: $TV = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times COV)$

เมื่อ θ_1 คือ typical value หรือค่าเฉลี่ยของค่าเภสัชจลนศาสตร์ เมื่อไม่ได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์นั้น

θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงไปของแต่ละบุคคลเมื่อได้รับปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์

COV คือ covariates ที่มีลักษณะข้อมูลเป็นแบบกลุ่ม (categorical data) เช่น 0 เมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับยา และเป็น 1 เมื่อเป็นผู้ป่วยได้รับยา

การวิเคราะห์หา Covariate model

การพิจารณา covariate model ที่เหมาะสม จะใช้วิธีการ Stepwise approach เป็นวิธีการที่ใช้ในการวิเคราะห์หา covariate model ประกอบไปด้วย 2 ขั้นตอน ดังนี้

1. ขั้นตอนการเติมไปข้างหน้า (forward addition) เป็นขั้นตอนแรกในการหา covariate model ที่เหมาะสม เป็นการเพิ่มปัจจัยที่ต้องการศึกษาทีละ 1 ปัจจัยเข้าไปใน base model ปัจจัยที่ผ่านเกณฑ์จะถูกนำเข้ามาใช้ในแบบจำลองรูปแบบเต็ม (full model) สำหรับเกณฑ์ในการประเมินเพื่อคัดปัจจัยที่มีผลนั้นจะประเมินจากค่า OFV ของ covariate model ที่ลดลงมากที่สุดอันดับแรกตามเกณฑ์ทางสถิติที่ต้องการศึกษา เช่น ลดลงอย่างน้อยเท่ากับ 3.84 ($\chi^2 = 3.84$, degree of freedom = 1) โดยจะถือว่าปัจจัยนั้นมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 หลังจากนั้นให้นำปัจจัยอื่นๆ ทดสอบต่อไปจนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

2. ขั้นตอนการกำจัดย้อนหลัง (backward elimination) เป็นขั้นตอนหลังการนำปัจจัยออกจากแบบจำลองรูปแบบเต็มทีละ 1 ปัจจัย หากปัจจัยใดนำออกแล้วทำให้แบบจำลองรูปแบบเต็มมีค่า OFV เพิ่มขึ้นอย่างน้อยเท่ากับเกณฑ์ทางสถิติที่ต้องการศึกษา เช่น 6.64 ($\chi^2 = 6.64$, degree of freedom = 1, p-value = 0.01) หรือ 7.88 ($\chi^2 = 7.88$, degree of freedom = 1) ทางสถิติเท่ากับ 0.01 และ 0.005 ตามลำดับ และจะยังคงอยู่ในแบบจำลองต่อไป แต่หากปัจจัยนั้นทำให้แบบจำลองมีค่า OFV มีค่าเพิ่มขึ้นน้อยกว่าเกณฑ์ ปัจจัยนั้นจะถูกตัดออกจากแบบจำลอง ทำการทดสอบต่อไปจนครบทุกปัจจัยที่อยู่ในแบบจำลองรูปแบบเต็ม เมื่อสิ้นสุดการทดสอบทุกปัจจัย จะได้แบบจำลองสุดท้าย (full model)

3. การคัดเลือกแบบจำลอง (model selection)

เพื่อหาแบบจำลองที่มีความเหมาะสมมากที่สุด จะพิจารณาตามเกณฑ์ ดังนี้

3.1 ค่า objective function value (OFV)

เป็นการประมาณค่าความเป็นไปได้สูงสุด (maximum likelihood) เพื่อใช้ประเมินความสอดคล้องพอดีของชุดข้อมูลกับแบบจำลอง โดยมีนิยาม คือ $-2 \log \times \text{likelihood}$ ซึ่ง likelihood สูงสุดเท่ากับ ค่า OFV ต่ำสุด ซึ่งหมายถึง แบบจำลองมีความสอดคล้องมากที่สุด โดยค่า OFV มีการกระจายแบบ chi-square จึงสามารถนำมาใช้ในการเปรียบเทียบแบบจำลองได้ โดยพิจารณาผลต่างของค่า OFV โดยค่า OFV ที่มีค่าน้อยกว่าจะแสดงถึงความสอดคล้องของแบบจำลองกับชุดข้อมูลที่ดีกว่า

3.2 ค่า Akaike information criterion (AIC)

ใช้สำหรับการประเมินความสอดคล้องพอดีของแบบจำลอง โดยสามารถใช้ค่า AIC ในการประเมินแบบจำลองที่มีจำนวนค่าพารามิเตอร์แตกต่างกันได้ โดยค่า AIC มีค่าเท่ากับ 2 เท่าของจำนวน parameters บวกค่า OFV โดยค่า AIC ที่มีค่าน้อยกว่าจะแสดงถึงความสอดคล้องของแบบจำลองกับชุดข้อมูลที่ดีกว่า

3.3 ความสอดคล้องพอดี (goodness of fit)

เป็นการประเมินความสอดคล้องพอดี โดยใช้กราฟแสดงความสัมพันธ์ของค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายของแบบจำลองที่สร้างขึ้น กับค่าระดับยาที่วัดได้จริงโดยการพล็อตกราฟ แบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ คือ

3.3.1 การวาดกราฟระหว่างค่าระดับยาของค่าเฉลี่ยที่ได้จากการทำนายทั้งในระดับ population และ individual (population predicted concentration และ individual predicted concentration) เปรียบเทียบกับค่าระดับยาที่วัดได้จริง (observed concentration) เพื่อประเมินความสอดคล้องสัมพันธ์กันของค่าระดับยาที่วัดได้จริง และระดับยาจากการทำนาย จากนั้นจึงพิจารณาการกระจายตัวของข้อมูลที่เข้าใกล้ identity line โดยข้อมูลที่กระจายเข้าใกล้ identity line แสดงว่าแบบจำลองไม่มีอคติ และแบบจำลองสามารถอธิบายระดับยาในระดับบุคคลได้

3.3.2 การวาดกราฟระหว่างค่าระดับยาที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลอง กับ ค่าความคลาดเคลื่อนแบบถ่วงน้ำหนัก (conditional weighted residuals, CWRES) เพื่อประเมินความถูกต้องในการทำนาย โดยพิจารณาจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง CWRES กับเวลา หรือ CWRES กับระดับยาในเลือดของค่าเฉลี่ยประชากรที่ได้จากการทำนาย (population-predicted concentration; PRED) ซึ่งประเมินจากการกระจายตัวของ CWRES ควรเป็นโค้งปกติ มีค่าเข้าใกล้ 0 กระจายตัวอย่างสมมาตร และอยู่ในช่วง ± 3 หรือ ± 4 หากอยู่นอกช่วงดังกล่าวอาจบ่งชี้ว่าแบบจำลองที่ไม่เหมาะสม พอดีกับชุดข้อมูล

3.4 ประเมินจากค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error; SE) และช่วงความเชื่อมั่น (confidence intervals; CI)

เป็นการประเมินความแม่นยำของค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากประชากร โดยทั่วไปค่า SE ควรน้อยกว่าร้อยละ 30 สำหรับ fixed effects และน้อยกว่าร้อยละ 50 สำหรับ random effects ส่วนค่า CI ที่คร่อม 0 อาจ แสดงถึงความไม่น่าเชื่อถือ

4. การทดสอบแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

การทดสอบแบบจำลอง เป็นการทดสอบความถูกต้อง และความแม่นยำของแบบจำลอง โดยใช้ข้อมูลจากกลุ่มการทดสอบ (validation group) ซึ่งสามารถ แบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท คือ

4.1 การทดสอบภายใน (Internal validation) ทำได้ 3 วิธี ดังนี้

4.1.1 Cross-validation เป็นการสุ่มแยกข้อมูลเพื่อการทดลองซ้ำๆ โดยแบ่งจำนวนข้อมูลที่มี เป็น k กลุ่ม กลุ่มละเท่าๆกันโดย 1 กลุ่มจะถูกแบ่งออกมาเป็นกลุ่มใช้ทดสอบ

แบบจำลอง จำนวนครั้งในการทดสอบจะเท่ากับจำนวนกลุ่มที่แบ่ง มักใช้ในกรณีที่มีจำนวนข้อมูลน้อย

4.1.2 Bootstrap resampling technique เป็นการสร้างกลุ่มตัวอย่างขึ้นใหม่ โดยการสุ่มเลือกมาจากตัวอย่างทั้งหมด โดยจะทำการสุ่มแบบคืนจากชุดข้อมูลเดิม (sampling with replacement) โดยจะทำการสร้างชุดข้อมูลจนครบตามจำนวนที่ต้องการ โดยทั่วไปควรมากกว่าหรือเท่ากับ 1000 ชุดข้อมูล จากนั้นนำชุดข้อมูลมาทดสอบกับแบบจำลอง เพื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) กับชุดข้อมูลตั้งต้น

4.1.3 Split-sample method เป็นการแบ่งกลุ่มข้อมูลที่ใช้สร้างแบบจำลองออกเป็น 2 กลุ่ม แต่ใช้เพียง 1 กลุ่มในการทดสอบแบบจำลอง

4.2 การทดสอบภายนอก (External validation) เป็นการทดสอบแบบจำลองโดยใช้ข้อมูลกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ข้อมูลที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองมาทดสอบความเที่ยงตรงและแม่นยำในการทำนายของแบบจำลอง การทดสอบด้วยวิธีนี้จะให้ความน่าเชื่อถือมากกว่าวิธีการทดสอบภายใน เนื่องจาก ใช้ข้อมูลคนละกลุ่มประชากรเพื่อมาทดสอบ วิธีการทดสอบจะอาศัยหลักการของความคลาดเคลื่อนในการทำนาย (prediction error, PE) ซึ่งมีสมการ ดังนี้

$$\text{prediction error} = \text{predicted concentration} - \text{observed concentration}$$

โดย PE นั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ตามคุณสมบัติของการบ่งชี้ประสิทธิภาพในด้านอคติของแบบจำลองโดยใช้ค่าเฉลี่ยของความคลาดเคลื่อนในการทำนาย (mean prediction error, MPE) และความแม่นยำของแบบจำลอง ใช้ค่าเฉลี่ยกำลังสองของความคลาดเคลื่อน (mean squared error, MSE) หรือรากที่สองของค่าเฉลี่ยกำลังสองของความคลาดเคลื่อน (root mean square error, RMSE) ในการประเมินแบบจำลองมักแสดงค่าเป็นร้อยละ ซึ่งเกณฑ์ในการประเมินจะถูกกำหนดไว้ตามแต่ละการศึกษา

2.7 เกสซ์จลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

การศึกษาเกสซ์จลนศาสตร์ประชากรด้วยวิธี Non-linear mixed effect model

จะดำเนินการวิเคราะห์ด้วย โปรแกรม NONMEM® และ PDx-POP จุดประสงค์เพื่อใช้วิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร โดยใช้หลักการของ mixed-effects model เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่จะคำนึงถึงปัจจัยที่สามารถอธิบายได้ (fixed effect) ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และผลกระทบจากปัจจัยที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effect) ซึ่งประกอบด้วยความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability effect) และความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability effect) โดยใช้ค่า Objective Function Value (OFV) ซึ่งเป็นค่าสถิติที่นำมาใช้ประเมินผลความเหมาะสมของแบบจำลอง (62)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา

ทาโครลิมัสในผู้ป่วยผู้ใหญ่โดยใช้โปรแกรม NONMEM พบการศึกษาที่น่าสนใจในช่วงปี ค.ศ. 2001 – 2018 ดังรายละเอียดในตารางที่ 3 สำหรับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวเอเชีย โดยโปรแกรม NONMEM และประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธี First-order conditional estimation with interaction (FOCEI) พบว่า เภสัชจลนศาสตร์ของทาโครลิมัสสามารถอธิบายได้ด้วย one-compartment หรือ two-compartment model ซึ่งได้ค่าพารามิเตอร์ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ดังนี้ apparent clearance (CL/F) อยู่ในช่วง 17.6 – 22.1 L/h ค่า apparent volume of distribution (V/F) อยู่ในช่วง 225 – 913 L ปัจจัยทางคลินิกที่รายงานว่ามีผลต่อค่า CL/F ได้แก่ body weight, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TB), hematocrit (HCT), International Normalized Ratio (INR), blood urea nitrogen (BUN), graft size (ค่า graft-recipient weight ratio), post-operative day (POD), CYP3A5*3 genotype และปัจจัยที่มีรายงานว่ามีผลต่อค่า V/F คือ post-operative day (POD) และ hemoglobin (HB)

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในอดีต

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมัสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมัส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
1. Fukat su และคณะ (63) - ญี่ปุ่น - ปี 2001	ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวญี่ปุ่นจำนวน 35 ราย (ชาย 18 ราย) อายุ 15 – 61 ปี, รับบริจาคตับจากผู้ป่วยมีชีวิต 35	-ระดับยา 824 ตัวอย่าง ระดับยาที่ใช้วิเคราะห์: ระดับยาคต่ำสุด ระดับยาทาโครลิมัส	6 ปัจจัย: เพศ, อายุ, post-operative days (POD), TB, Serum creatinine,	<u>Structural model</u> -One compartment with first order elimination <u>Statistical model</u>	<u>Mean parameters</u> - $CL = (0.737 + 0.0134 \cdot \text{POD}) \cdot 0.728^{\text{HF}} \cdot 0.809^{\text{RF}} \cdot \text{HW}/600$ (IIV = 57.4 %) โดย $\text{HF} = 1$ if $\text{TB} > 2.5 \text{ mg/dL}$, otherwise 0 $\text{RF} = 1$ if $\text{Scr} > 1 \text{ mg/dL}$, otherwise 0 $\text{POD} = \text{post-operative day}$

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมัสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมัส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
	<p>ราย, น้ำหนักเฉลี่ย 53.5 กิโลกรัม (พิสัย 41.8 – 88 กิโลกรัม)</p> <p>ขนาดยาที่ได้รับ:</p> <p>- IV: infusion rate เฉลี่ย 0.7 มิลลิกรัม/วัน (พิสัย 0.4 – 1.6 มิลลิกรัม/วัน)</p> <p>- Oral dosage: 3 มิลลิกรัม/วัน (พิสัย 0 – 14 มิลลิกรัม/วัน)</p> <p><u>ความถี่ในการให้ยา:</u> ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับ oral dosage</p> <p><u>ระดับยาทาโครลิมัสเป้าหมาย:</u> 10 – 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร</p> <p><u>เริ่มยาครั้งแรก:</u> เริ่ม IV infusion ในช่วง 18 – 60 ชั่วโมงภายหลังปลูกถ่ายตับ เมื่อหยุดให้ยาทางหลอดเลือดดำแล้วจะเปลี่ยนเป็นยาชนิดรับประทาน</p>	<p>10.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (พิสัย 1.5 – 37.4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)</p> <p><u>ตัวอย่างวิเคราะห์:</u> Whole blood Tacrolimus concentration</p> <p><u>วิธีวิเคราะห์ระดับยา:</u> Microparticle enzyme immunoassay (MEIA)</p> <p><u>วิธีวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์:</u> NONMEM, parameters estimation by first-order conditional estimation method</p>	<p>grafted hepatic weight</p>	<p>IIV: proportional model</p> <p>RUV: additive model</p> <p><u>Parameter estimate:</u> ไม่รายงาน</p>	<p>$HW = \text{grafted hepatic weight (gram)}$</p> <p>$-V = 1.52 \text{ L/kg}$ (IIV = 39.7%)</p> <p>$-F = 0.0677$ (IIV = 63 %)</p> <p>$-RUV = 2.9 \text{ ng/mL}$</p> <p><u>Significant covariates</u></p> <p>-ปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL/F คือ</p> <p>1. น้ำหนักตัวปลูกถ่าย</p> <p>ค่าเฉลี่ย 615 (พิสัย 380 – 800 กรัม)</p> <p>3. post-operative days (POD)</p> <p>(ไม่รายงานค่าเฉลี่ย)</p> <p>4. hepatic and renal dysfunction</p> <p><u>Model validation</u></p> <p>Not mention in literature</p>
2. Antignac และคณะ (53) ฝรั่งเศส -ปี 2005	<p>ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ (ไม่ระบุเชื้อชาติ) จำนวน 37 ราย (ชาย 26 ราย) อายุ 21 – 69 ปี, รับประทานยาจากผู้ป่วยมีชีวิต, น้ำหนัก</p>	<p>-ระดับยา 728 ตัวอย่าง</p> <p><u>ระดับยาที่ใช้วิเคราะห์:</u> ระดับยาค่าสุดระดับยาทาโครลิมัส</p> <p>11 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร</p>	<p>3 ปัจจัย: Post-operative days (POD), AST, Albumin</p>	<p><u>Structural model</u></p> <p>-One compartment with first order absorption and elimination</p> <p><u>Statistical model</u></p>	<p><u>Mean parameters:</u></p> <p>$TCL_{50} = TV(TCL_{50}) (ASAT / ASAT_{\text{median value}})^{\theta_{ASAT}}$</p> <p>$CL_{\text{max}} = TV(CL_{\text{max}}) (ALB / ALB_{\text{median value}})^{\theta_{ALB}}$</p> <p>$CL_{\text{max}} = 36 \text{ L/h}$ (IIV=19%)</p> <p>$Vd = 870 \text{ L}$ (IIV=24%)</p> <p>$Ka = \text{fixed } 4.48 \text{ h}^{-1}$</p>

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมีสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมีส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
	เฉลี่ย 75 กิโลกรัม (พิสัย 50 – 107 กิโลกรัม) ขนาดยาเริ่มต้น: 0.0137 ± 0.043 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (พิสัย 0.0053 – 0.0238 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ขนาดยาที่ได้รับ: 5.7 มิลลิกรัม/วัน (พิสัย 0.5 – 20 มิลลิกรัม/วัน) ความถี่ในการให้ยา: ทุก 12 ชั่วโมง ระดับยาทาโครลิมีสเป้าหมาย: 10 – 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ช่วง 3 เดือนหลังปลูกถ่ายตับ เริ่มยาครั้งแรก: ภายหลังปลูกถ่ายตับ	(พิสัย 0.3– 42 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ช่วงติดตามระดับยา: ช่วงวันที่ 11 – 66 วัน หลังปลูกถ่ายตับ ตัวอย่างวิเคราะห์: Whole blood Tacrolimus concentration วิธีวิเคราะห์ระดับยา: Microparticle enzyme immunoassay (MEIA) วิธีวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์: NONMEM, parameters estimation by first-order conditional estimation method (FOCE)		IIV: exponential model RUV: additive model	$TCL_{50} = 6.3$ day <u>Significant covariates</u> -ค่า CL_{max} (plateau) สัมพันธ์แบบผกผันกับระดับ albumin (ค่าเฉลี่ย 38 ± 5 (พิสัย 25-56 g/L)) -ค่า TCL_{50} (time to obtain 50% of the plateau) สัมพันธ์กับ ค่า aspartate amino transferase (AST) (ค่าเฉลี่ย 72 ± 101 (พิสัย 11-995 IU/L)) <u>Model validation</u> Bootstrap validation (n = 1074)
3. Lee JY และคณะ (64) -เกาหลี -ปี 2006	ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวเกาหลี จำนวน 41 ราย แบ่งเป็น -กลุ่มสร้างแบบจำลอง 35 ราย (ชาย 25 ราย) อายุ 24 – 66 ปี, รับบริจาคตับจากผู้ป่วยสมองตาย 11 ราย, น้ำหนัก 59.68 ± 10.87 กิโลกรัม	-ระดับยา 1775 ตัวอย่าง (ใช้สร้างแบบจำลอง 1251 ตัวอย่าง) ระดับยาที่ใช้วิเคราะห์: ระดับยาค่าสุด การติดตามระดับยา: 10.05 ± 0.46 (พิสัย 3 – 14 ชั่วโมง) หลังเริ่มยา ระดับยาทาโครลิมีส	15 ปัจจัย: เพศ, อายุ, ALP, ALT, TB, INR, albumin, HCT, grafted hepatic weight, graft - recipient weight ratio (GRWR), post-	<u>Structural model</u> -One compartment with first order elimination <u>Statistical model</u> IIV: proportional model RUV: additive model <u>Parameter estimate</u>	-The full regression model: $CL/F \text{ (L/h)} = (0.36 + 2.01/POD \cdot L) \cdot TBIL^{-0.2} (TBIL = 1 \text{ if } TBIL \text{ level } \leq 1.2 \text{ mg/dl, otherwise } TBIL = TBIL \text{ level}) \cdot 0.49 \text{ (if } POD \leq 3 \text{ days)} \cdot 0.75 \text{ (if } INR > 1.4) \cdot 0.86 \text{ (if } GRWR \geq 1.25\%) \cdot WT$, where L was 1 if postoperative day (POD) was greater than 35 days, otherwise L was 0; V/F was 568 L, TBIL was total bilirubin, and WT was body weight <u>Parameters estimate</u> -CL/F = 21.48 L/h (IIV = 35.35%) - V/F = 568 L (IIV = 68.12 %) - RUV = ไม่มีข้อมูล <u>Significant covariates คือ</u>

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมีสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมีส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
	<p>-กลุ่มทดสอบแบบจำลอง 16 ราย (ชาย 12 ราย) อายุ 39 – 59 ปี, รับบริจาคตับจากผู้ป่วยสมองตาย 4 ราย, น้ำหนัก 59.21 ± 8.77 กิโลกรัม</p> <p>ขนาดยาเริ่มต้น: ไม่ระบุ</p> <p>ขนาดยาที่ได้รับ: 2.77 ± 1.41 มิลลิกรัม/ครั้ง</p> <p>ความถี่ในการให้ยา: ทุก 12 ชั่วโมง</p> <p>ระดับยาทาโครลิมีสเป้าหมาย: ไม่รายงาน</p> <p>เริ่มยาครั้งแรก: วันที่ 1 หลังปลูกถ่ายตับ</p>	<p>11.53 ± 4.09 ไมโครกรัม/มิลลิตร</p> <p><u>ช่วงติดตามระดับยา:</u> ช่วงวันที่เฉลี่ย 133 (พิสัย 24 - 308 วันหลังปลูกถ่ายตับ)</p> <p><u>ตัวอย่างวิเคราะห์:</u> Whole blood</p> <p>Tacrolimus conc.</p> <p><u>วิธีวิเคราะห์ระดับยา:</u> Microparticle enzyme immunoassay</p> <p><u>วิธีวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์:</u> NONMEM, parameters estimation by first-order conditional estimation method</p>	<p>operative day (POD), donor type, cortico-steroid dosage and fluconazole</p>	<p>- CL/F = 15.8 L/h (IIV = 42.9 %)</p> <p>- V/F = 405 L (IIV = 67.16 %)</p>	<p>1. น้ำหนัก</p> <p>-และพบว่าค่า CL/F จะลดลงในกรณีที่มี</p> <p>2. A small graft (GRWR < 1.25%) (ค่าเฉลี่ย 1.50 ± 0.62 (พิสัย 0.54 – 2.97%))</p> <p>3. hyperbilirubinemia (>1.2 mg/dL) (ค่าเฉลี่ย 3.61 ± 5.13 (พิสัย 0.2 – 44.3 mg/dL))</p> <p>4. high INR (>1.4) (ค่าเฉลี่ย 1.25 ± 0.35 (พิสัย 0.87 – 4.97%))</p> <p>5. ได้รับยานานเป็นเวลานานกว่า 35 วัน</p> <p>-ค่า CL/F จะเพิ่มขึ้นในกรณีที่ได้รับยาเกิน 4 วัน แต่น้อยกว่า 35 วัน</p> <p><u>Model validation:</u> Validation group (n = 16 ราย)</p>
4. Li D และคณะ (33) -จีน -ปี 2006	<p>ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวจีน</p> <p>จำนวน 104 ราย (รับบริจาคตับจากผู้ป่วยสมองตาย) แบ่งเป็น</p> <p>-กลุ่มสร้างแบบจำลอง 72 ราย (ชาย 60 ราย) อายุ 19 – 66 ปี, น้ำหนักเฉลี่ย 65 กิโลกรัม (พิสัย 41 – 115 กิโลกรัม)</p> <p>-กลุ่มทดสอบแบบจำลอง 32 ราย (ชาย 30</p>	<p>-ระดับยา 1106 ตัวอย่าง</p> <p>(ใช้สร้างแบบจำลอง 703 ตัวอย่าง)</p> <p><u>ระดับยาที่ใช้วิเคราะห์:</u> ระดับยาต่ำสุด</p> <p><u>การติดตามระดับยา:</u> ยา: 10.05 ± 0.46 ชั่วโมง หลังเริ่มยา</p> <p><u>ระดับยาทาโครลิมีส:</u> 8.4 (1.2 – 28.4)</p> <p>ไมโครกรัม/มิลลิตร</p> <p><u>ตัวอย่างวิเคราะห์:</u> Whole blood</p> <p>Tacrolimus concentration</p>	<p>19 ปัจจัย: เพศ, อายุ, น้ำหนัก, post transplanta tion days, HCT, INR, AST, ALT, TB, total protein, albumin, Scr, bile drainage, diltiazem, fluconazole, CYP3A5*3, MDR1 G2677T/A,</p>	<p><u>Structural model</u></p> <p>-One compartment with first order absorption and elimination</p> <p>-fixed K_a 4.48 h^{-1}</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: proportional model</p> <p>RUV: additive model</p> <p><u>Parameters estimate</u></p> <p>-CL/F = 22.1 L/h (IIV=40.6 %)</p> <p>-V/F =653 L</p>	<p>-The final regression model can be expressed as</p> <p>$CL/F = 15.9 - 1.88TBIL + 7.65 CYPD + 7.00 CYPR$</p> <p>$CYPD: \text{Donor } CYP3A5^*3/*3 = 0; \text{others} = 1; CYPR: \text{Recipient } CYP3A5^*3/*3 = 0; \text{others} = 1$</p> <p><u>TBIL: total bilirubin</u></p> <p><u>Parameters estimate</u></p> <p>-CL/F = 15.9 L/h (IIV = 31.2 %)</p> <p>-V/F = 620 L (IIV = 55 %)</p> <p>-RUV = additive model 2.81 ng/mL</p> <p><u>Parameters estimate</u></p> <p>-CL/F = 15.9 L/hr (IIV = 31.2 %)</p> <p>-V/F = 620 L (IIV = 55 %)</p> <p>-RUV = additive model 2.81 ng/mL</p> <p><u>Significant covariates</u></p> <p>- ปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL/F คือ</p>

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมัสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมัส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
	<p>ราย) อายุ 38 – 66 ปี, น้ำหนักเฉลี่ย 65 กิโลกรัม (พิสัย 50 – 91 กิโลกรัม)</p> <p>ขนาดยาเริ่มต้น: 0.1–0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน</p> <p>ขนาดยาที่ได้รับ: 6 มิลลิกรัม/วัน (พิสัย 1 – 12 มิลลิกรัม)</p> <p><u>ความถี่ในการให้ยา:</u> ทุก 12 ชั่วโมง</p> <p>ระดับยาทาโครลิมัสเป้าหมาย: 10 – 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร</p> <p><u>เริ่มยาครั้งแรก:</u> วันที่ 2 หลังปลูกถ่ายตับ</p>	<p><u>วิธีวิเคราะห์ระดับยา:</u></p> <p>Microparticle enzyme immunoassay</p> <p><u>วิธีวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์:</u></p> <p>NONMEM (ไม่ระบุวิธี estimate parameters)</p>	<p>C3435T and IL-10 G-182A 50olymorphisms</p>	<p>(IIV=61.16%)</p> <p>-RUV = additive model 2.83 ng/mL</p>	<p>1. Total bilirubin (TBIL) (ค่าเฉลี่ย 43.2 (พิสัย 4.4 – 545.5 $\mu\text{mol/L}$))</p> <p>2. CYP3A5*3 polymorphism ของทั้ง donor และ recipient</p> <p><u>Model validation</u></p> <p>Validation group (n = 32 ราย)</p>
<p>5. Sam WJ และคณะ (34)</p> <p>-ลิงคอปร์ -ปี 2006</p>	<p>ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 60 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้</p> <p>1. กลุ่ม Whole blood model มีผู้ป่วยเด็ก/ผู้ใหญ่ = 15/16 ราย</p> <p>อายุอยู่ในช่วง 1.41 – 67.0 ปี</p> <p>2. กลุ่ม Plasma model มีผู้ป่วยเด็ก/ผู้ใหญ่ = 14/15 ราย</p>	<p>-ระดับยา 370 ตัวอย่าง แบ่งเป็น Whole blood tacrolimus 213 ตัวอย่าง และ fPlasma tacrolimus 157 ตัวอย่าง</p> <p><u>ระดับยาที่ใช้วิเคราะห์:</u> ระดับยาต่ำสุด</p> <p><u>การติดตามระดับยา:</u></p> <p>หลังปลูกถ่ายตับ และผู้ป่วยนอก</p> <p><u>ระดับยาทาโครลิมัส:</u></p> <p>ไม่รายงาน</p>	<p>6 ปัจจัย: น้ำหนัก, ความสูง, Alkaline phosphatase (ALP), Serum creatinine, Hct, erythrocyte -to-plasma conc.</p>	<p><u>Structural model</u></p> <p>-One compartment with first order absorption</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: ไม่รายงาน</p> <p>RUV: proportional model (whole blood) and additive model (plasma)</p> <p><u>Parameter estimate:</u> ไม่รายงาน</p>	<p><u>Parameters estimate</u></p> <p>-CL_B/F = population CL_B/F estimate + 0.237 x (BW – 55) – 2.93 – 0.0801 x (SCR – 60)</p> <p>-V_{d,B}/F = population V_{d,B}/F estimate – 7.83 x (HCT – 31.1) + 179 x (height – 1.61)</p> <p>-CL_B/F = 14.1 L/h (IIV = 65.7 %)</p> <p>-V_B/F = 217 L (IIV = 63.8 %)</p> <p>-RUV of whole blood conc. = 34.8 %</p> <p>-CL_P/F = 537 L/hr (IIV = 96 %)</p> <p>-V_P/F = 563 L (IIV = 105.4 %)</p> <p>-RUV of plasma concentration = 49.8 %</p> <p><u>Significant covariates</u></p> <p>- ปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL_B/F คือ</p>

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมัสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมัส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
	<p>อายุอยู่ในช่วง 1.42 – 65.5 ปี</p> <p><u>ขนาดยาเริ่มต้น:</u> 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (เด็ก)</p> <p>0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ผู้ใหญ่)</p> <p><u>ขนาดยาที่ได้รับ:</u> ไม่รายงาน</p> <p><u>ความถี่ในการให้ยา:</u> ทุก 12 ชั่วโมง</p> <p><u>ระดับยาทาโครลิมัสเป้าหมาย:</u> 10 – 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 3 เดือนแรก และ 5 – 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ถัดมา</p> <p><u>เริ่มยาครั้งแรก:</u> ภายหลังปลูกถ่าย</p> <p>ตับ</p>	<p>ตัวอย่างวิเคราะห์:</p> <p>1. Whole blood Tacrolimus conc.</p> <p>2. Plasma concentration</p> <p><u>วิธีวิเคราะห์ระดับยา:</u></p> <p>HPLC-MS/MS</p> <p><u>วิธีวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์:</u></p> <p>NONMEM, parameters estimation by first-order estimation method</p>			<p>- น้ำหนัก (ค่าเฉลี่ย 55 (พิสัย 6.5 – 127 กิโลกรัม))</p> <p>- SCr (ค่าเฉลี่ย 60 (พิสัย 15 – 212 $\mu\text{mol/L}$))</p> <p>- ปัจจัยที่มีผลต่อค่า V_d/F คือ</p> <p>- ความสูง (ค่าเฉลี่ย 1.61 (พิสัย 0.72 – 1.76 เมตร))</p> <p>- serum creatinine (SCr) (ค่าเฉลี่ย 60 (15 – 212 $\mu\text{mol/L}$))</p> <p>- Hct (ค่าเฉลี่ย 31.1 (พิสัย 22.8 – 46 %))</p> <p>- ปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL_p/F คือ น้ำหนัก (ค่าเฉลี่ย 55 (พิสัย 6.5 – 127 กิโลกรัม))</p> <p>- ปัจจัยที่มีผลต่อค่า V_p/F คือ erythrocyte-to-plasma concentration ratio (ค่าเฉลี่ย 68 (พิสัย 12.2 – 147.1))</p> <p><u>Model validation</u></p> <p>Bootstrap analysis (n=150)</p>
6. Zhu L และคณะ (48) -จีน -ปี 2014	<p>ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวจีน</p> <p>จำนวน 47 ราย (ชาย 27 ราย)</p> <p>อายุ 57.47 ปี, ไม่ระบุน้ำหนักเฉลี่ย</p> <p><u>ขนาดยาเริ่มต้น:</u> 0.1-0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน</p> <p><u>ขนาดยาที่ได้รับ:</u> 5.31 มิลลิกรัม/วัน</p>	<p>-ระดับยา 435 ตัวอย่าง</p> <p><u>ระดับยาที่ใช้วิเคราะห์:</u> ระดับยาต่ำสุด และระดับยา ณ ชั่วโมงที่ 0.3, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง หลังรับประทานยา</p> <p><u>ระดับยาทาโครลิมัส:</u> ไม่รายงาน</p> <p><u>ตัวอย่างวิเคราะห์:</u> Whole blood Tacrolimus concentration</p> <p><u>วิธีวิเคราะห์ระดับยา:</u></p>	<p>2 ปัจจัย:</p> <p>ขนาดยาทาโครลิมัสต่อวัน, post-operative day (POD)</p>	<p><u>Structural model</u></p> <p>-Two compartment with first order absorption</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: exponential model</p> <p>RUV: proportional model</p> <p><u>Parameter estimate:</u></p>	<p><u>Final covariate model:</u></p> $CL/F = \theta_{CL/F} \times \text{Dose} \theta^{\text{dose}} \times \text{POD} \theta^{\text{POD}}$ <p>where $\theta_{CL/F}$ are the typical population values of</p> <p>CL/F and θ^{dose} and θ^{POD} are the coefficients of the dose and POD</p> <p><u>Parameter estimate:</u></p> <p>- $CL/F = 11.2 \text{ L/h}$ (IIV = 16.2 %)</p> <p>- $V_d/F = 406 \text{ L}$ (IIV = 163 %)</p> <p>- $Q/F = 57.3 \text{ L/h}$ (IIV = 19.7 %)</p> <p>- $V_z/F = 199 \text{ L}$ (IIV = 145 %)</p>

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมีสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมีส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
	<p>ความถี่ในการให้ยา: ทุก 12 ชั่วโมง</p> <p>ระดับยาทาโครลิมีสเป้าหมาย: 10 – 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในช่วง 3 เดือนแรก</p> <p>เริ่มยาครั้งแรก: ภายหลังจากถ่ายถ่าย</p>	<p>Microparticle enzyme immunoassay (MEIA)</p> <p>วิธีวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์: NONMEM, parameters estimation by first-order conditional estimation method</p>		<p>- CL/F = 30.2 L/hr (IIV=22.6 %)</p> <p>- V_z/F = 294 L (IIV=150 %)</p> <p>- Q/F = 78.1 L/h (IIV=10.6 %)</p> <p>- V_3/F = 327 L (IIV=145 %)</p> <p>- Ka = 0.473 h⁻¹ (IIV=52.9 %)</p> <p>- RUV = 8.3 1%</p>	<p>- Ka = 0.723 h⁻¹ (IIV = 74.3 %)</p> <p>- RUV = 26.54 %</p> <p><u>Significant covariates</u></p> <p>- ปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL/F คือ</p> <p>- ขนาดยา (ค่าเฉลี่ย 5.31 ± 2.27 (พิสัย 1 – 10.5 มก./วัน))</p> <p>- post-operative day (POD) (ค่าเฉลี่ย 20.71 ± 18.04 (พิสัย 2 – 85 วัน))</p> <p><u>Model validation</u></p> <p>Bootstrap analysis and visual predictive check</p>
<p>7. Lu YX และคณะ (44)</p> <p>-จีน</p> <p>-ปี 2015</p>	<p>การวิจัยนี้มีประชากร 2 กลุ่ม ดังนี้</p> <p>-ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวจีนจำนวน 112 ราย (รับบริจาคตับจากผู้ป่วยสมองตาย) สำหรับสร้างแบบจำลอง (ชาย 86 ราย) อายุ 28 – 78 ปี, น้ำหนักเฉลี่ย 69 ± 11.8 กิโลกรัม (พิสัย 44 – 97 กิโลกรัม)</p> <p><u>ขนาดยาเริ่มต้น:</u> 0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน</p> <p><u>ขนาดยาที่ได้รับ:</u> ไม่รายงาน</p> <p><u>ความถี่ในการให้ยา:</u> ทุก 12 ชั่วโมง</p> <p><u>ระดับยาทาโครลิมีสเป้าหมาย:</u> 10 – 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร</p>	<p>-ระดับยา 1100 ตัวอย่างจากผู้ปลูกถ่ายตับ และ 851 ตัวอย่างในอาสาสมัครสุขภาพดี</p> <p>ระดับยาทาโครลิมีส: ไม่รายงาน</p> <p><u>ระดับยาที่ใช้วิเคราะห์</u></p> <p>-ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ: ระดับยาต่ำสุด</p> <p>-อาสาสมัครสุขภาพดี: ระดับยา 12 จุด เจาะก่อนรับประทานยา, ภายหลังรับประทานยา ณ ชั่วโมงที่ 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48 และ 72 ชั่วโมง (จำนวน 12 จุดตัวอย่าง)</p> <p><u>การติดตามระดับยา:</u></p> <p>ยา: -ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ: วันที่ 3 หลังผ่าตัด</p> <p>-อาสาสมัครสุขภาพดี: ติดตามระดับยา 12 จุด</p>	<p>8 ปัจจัย: เพศ, อายุ, น้ำหนัก, WBC, HB, AST, ALT, TB</p>	<p><u>Structural model</u></p> <p>-Two compartment with first order absorption</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: exponential and additive</p> <p>RUV: additive and proportional</p> <p><u>Parameter estimate</u></p> <p>-CL/F = 20.5 L/h (IIV=53.8 %)</p> <p>-V2/F = 21.8 L (IIV=57.5 %)</p> <p>-Q/F = 81.8 L/h (IIV=50.3 %)</p> <p>-V3/F = fix 916 L (IIV=100%)</p> <p>-Ka = 0.404 h⁻¹</p>	<p>The final regression model can be expressed as</p> $CL/F = \theta_1 \times \theta_7^{SubPop} \times [Exp(ALT \times \theta_8)]^{SubPop} \times e^{\eta_i}$ <p><u>Parameter estimate</u></p> <p>-CL/F = 32.8 L/h (IIV = 46.6 %)</p> <p>-V2/F = 22.7 L (IIV = 57.3 %)</p> <p>-Q/F = 76.3 L/h (IIV = 46 %)</p> <p>-V3/F = fix 916 L (IIV = 93.5 %)</p> <p>-Ka = 0.419 h⁻¹</p> <p>-RUV = proportional 39.8 %</p> <p><u>Significant covariates</u></p> <p>ALT level สัมพันธ์แบบผกผันกับค่า CL/F (ค่าเฉลี่ย 146.4 ± 290 (พิสัย 5 – 6300 IU/L))</p> <p><u>Model validation</u></p> <p>Bootstrap analysis (n=1000) and visual predictive check</p>

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมัสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมัส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
	<p>เริ่มยาครั้งแรก: ภายหลังปลูกถ่ายตับ</p> <p>-กลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี ชาวจีน 40 ราย</p> <p>ขนาดยาที่ได้รับ: 2 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</p>	<p>ระดับยาทาโครลิมัส: ไม่รายงาน</p> <p>ตัวอย่างวิเคราะห์: Whole blood Tacrolimus conc.</p> <p>วิธีวิเคราะห์ระดับยา: -ระดับยาจากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ: Monoclonal antibody-based microparticle enzyme immunoassay (MEIA)</p> <p>-ระดับยาจากอาสาสมัครสุขภาพดี: HPLC-MS</p> <p>วิธีวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์: NONMEM, parameters estimation by first-order conditional estimation with interaction (FOCEI)</p>			
8. Zhu L และคณะ (40) -จีน -ปี 2015	<p>-ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวจีน จำนวน 95 ราย (รับบริจาคตับจากผู้ป่วยสมองตาย) (ชาย 73 ราย) อายุ 31 – 72 ปี, น้ำหนักเฉลี่ย 72.2 (พิสัย 42.5 – 164 กิโลกรัม)</p>	<p>-ระดับยา 2285 ตัวอย่างจากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ</p> <p>ระดับยาทาโครลิมัส: ไม่รายงาน</p> <p>ระดับยาที่ใช้วิเคราะห์ ระดับยาคต่ำสุด</p> <p>ตัวอย่างวิเคราะห์: Whole blood Tacrolimus conc.</p> <p>วิธีวิเคราะห์ระดับยา: microparticle</p>	<p>8 ปัจจัย: Post-operative day (POD), BUN, ALP, TB, HB, HCT, CYP3A5, MDR1 genotypes</p>	<p><u>Structural model</u></p> <p>-One compartment with first order absorption and elimination</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: additive, proportional and exponential model</p>	<p><u>Parameter estimate</u></p> <p>- CL/F = 17.6 L/h (IIV = 53.9 %)</p> <p>- V/F = 225 L (IIV = 68 %)</p> <p>- K_a = fix 4.48 h⁻¹</p> <p>- RUV = 0.284 %</p> <p><u>Significant covariates</u></p> <p>-ปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CYP3A5 genotype 2. Post-operative day (POD) (ค่าเฉลี่ย 39.5 ± 24 (พิสัย 1 – 341 วัน)) 3. ALT (ค่าเฉลี่ย 122 (พิสัย 1 – 2342.9 IU/L))

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมีสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมีส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
	ขนาดยาเริ่มต้น: 0.1 – 0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ขนาดยาที่ได้รับ: ไม่รายงาน ความถี่ในการให้ยา: ทุก 12 ชั่วโมง ระดับยาทาโครลิมีสเป้าหมาย: 10 – 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ช่วง 3 เดือนแรก เริ่มยาครั้งแรก: ภายหลังปลูกถ่ายตับ	enzyme immunoassay (MEIA) วิธีวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์: NONMEM, parameters estimation by first-order conditional estimation with interaction (FOCEI)		RUV: additive, proportional and combined <u>Parameter estimate</u> ไม่รายงาน	4. Total bilirubin (ค่าเฉลี่ย 97.8 (พิสัย 4.7 – 926.6 $\mu\text{mol/L}$)) 5. HCT (ค่าเฉลี่ย 29.4 (พิสัย 2.9– 49.4 %)) 6. BUN (ค่าเฉลี่ย 11.8 (พิสัย 1.2 – 295.9 mmol/L)) -ปัจจัยที่มีผลต่อV/F คือ 1. POD (ค่าเฉลี่ย 39.5 ± 24 (พิสัย 1 – 341 วัน)) 2. HB (ค่าเฉลี่ย 99.2 (พิสัย 13 – 171 g/L)) <u>Model validation</u> Bootstrap analysis (n=500) and external validation method (ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 12 ราย)
9. Chen B และคณะ (55) -จีน -ปี 2017	การวิจัยนี้มีประชากร 2 กลุ่ม ดังนี้ -กลุ่ม TDM data: ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวจีน จำนวน 125 ราย (ชาย 103 ราย) อายุ 19 – 76 ปี, น้ำหนักเฉลี่ย 64.2 ± 9.90 (พิสัย 45 – 90 กิโลกรัม) -กลุ่ม Rich-time data: ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวจีน จำนวน 28 ราย (ชาย 22 ราย) อายุ 19 – 67 ปี, น้ำหนักเฉลี่ย 63.0 ± 8.85 (พิสัย 47.5 – 85 กิโลกรัม)	ระดับยา 1234 ตัวอย่าง จากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับกลุ่ม TDM data และระดับยา 470 ตัวอย่างจากกลุ่ม Rich-time data ระดับยาทาโครลิมีส: 7.28 ± 4.19 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ระดับยาที่ใช้วิเคราะห์ -กลุ่ม TDM data: ระดับยาค่าสุด -กลุ่ม Rich-time data: ระดับยา 10 จุด เจาะก่อนรับประทานยา, ภายหลังรับประทานยา ณ ชั่วโมงที่ 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, และ 12 ชั่วโมง การติดตามระดับยา: -ช่วงวันที่ 2 – 89 ภายหลังปลูกถ่ายตับ	Post-operative day (POD), creatinine clearance (CLcr), <i>ABCB1</i> C3435T genotype	<u>Structural model</u> -กลุ่ม TDM data: One compartment with first order absorption without lag time -กลุ่ม Rich-time data: Two compartment with a single first-absorption process with lag time <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: proportional model <u>Parameter estimate</u>	<u>Parameter estimate</u> - CL/F = 21.9 ± 2.19 L/h (IIV = 36.3 %) - V_z/F = 284 ± 51.6 L (IIV = 89.4 %) - Q/F = 62.1 ± 18.3 L/h - V_z/F = 710 ± 212 L/hr (IIV = 56.7 %) - lag time = 1.96 ± 0.48 h - K_a = 0.55 ± 0.093 h ⁻¹ - RUV = 33.3 % <u>Significant covariates</u> -ปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F 1. post-operative day (POD) 2. CYP3A5 genotype 3. creatinine clearance (CLcr) 4. <i>ABCB1</i> C3435T genotype -ปัจจัยที่มีผลต่อ V/F คือ <i>ABCB1</i> C3435T genotype <u>Model validation</u> Bootstrap analysis (n=1000) and visual predictive check

การศึกษา	ประชากรและยาทาโครลิมัสที่ได้รับ	การวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมัส	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์	ผลการศึกษา	
				Base model	Covariate model
	ขนาดยาเริ่มต้น: 0.1 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/วัน ขนาดยาที่ได้รับ: ไม่รายงาน ความถี่ในการให้ ยา: ทุก 12 ชั่วโมง ระดับยาทาโครลิมัสเป้าหมาย: 10 – 15 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร ช่วง 1 เดือนแรก จากนั้น 5 – 10 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร เริ่มยาครั้งแรก: ภายหลังปลูกถ่าย ตับ	ตัวอย่างวิเคราะห์: Whole blood Tacrolimus conc. วิธีวิเคราะห์ระดับยา: MEIA วิธีวิเคราะห์เภสัช จลนศาสตร์: NONMEM, parameters estimation by first-order conditional estimation with interaction (FOCEI)		-CL/F = 17.4 ± 0.81 L/h (IIV = 45.2%) -V2/F = 165 ± 44.1 L (IIV = 96.4%) -V3/F = 594±87.5 L (IIV = 48%) -lag time = 1.57 ± 0.34 h -Ka = 0.51 ± 0.095 h ⁻¹ -RUV=37.7 %	

คำอธิบาย: AST = Aspartate aminotransferase, ALT = Alanine aminotransferase, ALP = alkaline phosphatase, BUN = blood urea nitrogen, BW = Body weight, CLcr = creatinine clearance, CL/F = apparent clearance, CL_{wb}/F = apparent clearance from whole blood after oral administration, CL_{pl}/F = apparent clearance from plasma after oral administration, D/C = discharge, F = Bioavailability (systemic availability of the administered dose), GGT = gamma-glutamyl transferase, HCT = hematocrit, IIV = interindividual variability, Ka = absorption rate constant (first-order), LT = Liver Transplant, OPD = Out Patient Department, POD = post-operative day, Q/F = intercompartmental clearance, RUV = residual unexplained value, SCR = Serum creatinine, Tac = Tacrolimus, TBIL/TB = Total Bilirubin, V/F = apparent volume of distribution, V_{wb}/F = apparent volume of distribution based on whole blood concentration, V_{pl}/F = apparent volume of distribution based on plasma, V_p/F = Apparent volume of the peripheral compartment in a two-compartment model

บทที่ 3 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย CHULALONGKORN UNIVERSITY วิธีดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective analytical study) มีวัตถุประสงค์การวิจัยเพื่อสร้างแบบจำลองและอธิบายลักษณะของเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัส รวมถึงปัจจัยทางคลินิกที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย

2. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

2.1 ประชากร คือ ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยที่ได้รับยาทาโครลิมีสเป็นหนึ่งในสูตรยากดภูมิคุ้มกันและเข้ารับการรักษ ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ

2.2 กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยที่ได้รับยาทาโครลิมีสเป็นหนึ่งในสูตรยากดภูมิคุ้มกันและเข้ารับการรักษ ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2540 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยกลุ่มตัวอย่างมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีบริบูรณ์
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับชนิด orthotopic liver transplantation
3. ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับยาทาโครลิมีสรูปแบบรับประทาน ชนิด Immediate-release; (Prograf; Astellas, Kerry, Ireland) ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ภายหลังได้รับการปลูกถ่ายตับ เป็นหนึ่งในยาาร่วมในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน
4. ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีผลรายงานความเข้มข้นของยาทาโครลิมีสในเลือดในฐานข้อมูลของโรงพยาบาล การศึกษานี้ศึกษาความเข้มข้นของยาทาโครลิมีสในเลือดช่วงวันที่ 8 ถึง เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกณฑ์การคัดเลือกรอกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่า 1 ชนิด
2. ระดับยาทาโครลิมีสที่ได้รับผลกระทบจากปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นที่มีคุณสมบัติกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450 inducer or inhibitor) ยกเว้นยา methylprednisolone, prednisolone และ omeprazole

2.3 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรยังไม่มีข้อกำหนด หรือสูตรคำนวณขนาดตัวอย่างที่เป็นมาตรฐาน ทั้งนี้ นอกจากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยแล้ว ยังต้องคำนึงถึงจำนวนตัวอย่างเลือด (blood sample) และช่วงเวลาที่จะเจาะวัดระดับยา (sampling time) อีกด้วย

Tam และคณะ แนะนำจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างน้อย 50 รายเพื่อผลการทำนายทางเภสัชจลนศาสตร์ที่น่าเชื่อถือ (65) ปัจจุบันมีการคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการออกแบบการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรด้วยโปรแกรม PFIM (population Fisher information matrix) (66, 67) ซึ่งคำนวณขนาดตัวอย่างจากข้อมูลพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาก่อนหน้า เช่น อัตราการกำจัดยา ค่าการกระจายยา ค่าความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability; IIV) และค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นจากสาเหตุอื่นๆ (residual variability) เมื่อนำผลการศึกษาของ Lee JY และคณะ (2006) ซึ่งศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวเกาหลี 35 ราย มีระดับยา ทาโครลิมีส์ต่ำสุดจำนวน 1251 ตัวอย่าง และจากการศึกษาของ Li D และคณะ (2007) ศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวจีน 72 ราย มีระดับยาทาโครลิมีส์ต่ำสุดจำนวน 703 ตัวอย่าง มาคำนวณโดยใช้โปรแกรม PFIM พบว่า ถ้ามีข้อมูลผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 50 ราย และ ระดับยาทาโครลิมีส์อย่างน้อย 450 จุด จะทำให้ผลลัพธ์ของแบบจำลองที่ทำนายค่าพารามิเตอร์ของทาโครลิมีส์มี %Relative standard error (%RSE) น้อยกว่า 20% โดย %RSE ที่น้อยกว่า 20 ถือว่าแบบจำลองน่าเชื่อถือ

จากการศึกษานำร่อง (pilot study) ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ พบว่ามีผู้ป่วยปลูกถ่ายตับประมาณ 55 ราย และมีการติดตามระดับยาทาโครลิมีส์ในช่วง 6 เดือนภายหลังปลูกถ่ายตับคนละอย่างน้อย 20 ครั้ง ดังนั้น จึงกำหนดผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างน้อย 50 ราย และ จำนวนความเข้มข้นของยาทาโครลิมีส์อย่างน้อย 1000 จุด

3. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 1 ขอรับการอนุมัติจากคณะกรรมการหลักสูตรฯ ยื่นขอจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล และจัดทำหนังสือเพื่อขออนุญาตเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย

ขั้นตอนที่ 2 คัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจากฐานข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาลรามาริบัติ ทบทวนประวัติการรักษาผู้ป่วยจากเวชระเบียน เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 ดำเนินการเก็บข้อมูลและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับของผู้ป่วยจากเวชระเบียน และเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ตามช่วงเวลาที่กำหนด โดยเก็บรวบรวมข้อมูลเป็นระยะเวลา 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ ดังนี้

- เพศ อายุ น้ำหนัก โรคร่วม
- ขนาดยาทาโครลิมัสที่ผู้ป่วยได้รับ
- ระดับยาทาโครลิมัสในเลือด
- สูตรยาทดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับ
- ยาชนิดอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับร่วมและมีปฏิกริยาระหว่างยากับยาทาโครลิมัส (อ้างอิงตาม Drug interaction Fact, 2015)
- ผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง เช่น AST, ALT, ALP, GGT, TB, DB, albumin, blood urea nitrogen, serum creatinine, hemoglobin, hematocrit
- จำนวนวันภายหลังการปลูกถ่ายตับ (post-operative day)
- ปัจจัยอื่นๆที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัส ได้แก่ การเริ่มต้นยาทาโครลิมัสช้า (delayed initiation of tacrolimus), การผ่าตัดต่อท่อน้ำดีกับลำไส้ (cholecystojejunostomy)

ขั้นตอนที่ 4 วิเคราะห์ข้อมูล

4.1 สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรด้วยโปรแกรม NONMEM และ PDx-POP ซึ่งจะมีขั้นตอนโดยสังเขป ดังนี้

4.1.1 การสร้างแบบจำลองเบื้องต้น (base model) ซึ่งประกอบด้วย

4.1.1.1 structural model ใช้อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาทาโครลิมัสในเลือดกับเวลา

4.1.1.2 statistical model ใช้อธิบายความผันแปร ประกอบด้วย interindividual variability model และ residual unexplained variability model หรือ intraindividual variability

การทดลองเพื่อค้นหาแบบจำลอง base model ที่เหมาะสม โดยการใช้การประมาณค่าเภสัชจลนศาสตร์ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) โดยวิเคราะห์ structural model เพื่อหาค่า typical value เนื่องจาก ข้อมูลในการวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็น tacrolimus trough concentrations จึงพิจารณาทดสอบแบบจำลองชนิด 1 ห้อง ส่วนการวิเคราะห์แบบจำลอง statistical model จะทำการค้นหาทดสอบแบบจำลอง 12 รูปแบบโดยเลือกความผันแปรของ interindividual variability และ residual variability ดังนี้

RV	Additive	Proportional	Exponential	Combine (additive and proportional)
IIV				
Additive	แบบจำลองที่ 1	แบบจำลองที่ 2	แบบจำลองที่ 3	แบบจำลองที่ 4
Proportional	แบบจำลองที่ 5	แบบจำลองที่ 6	แบบจำลองที่ 7	แบบจำลองที่ 8
Exponential	แบบจำลองที่ 9	แบบจำลองที่ 10	แบบจำลองที่ 11	แบบจำลองที่ 12

การคัดเลือกแบบจำลอง Base model ที่เหมาะสมที่สุด จะพิจารณาจากค่า objective function value (OFV) รวมถึงค่า Akaike information criterion (AIC) ที่มีค่าน้อยที่สุด และประเมิน graphical analysis โดยการพิจารณาแบบจำลองที่มีผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ระหว่างความเข้มข้นของยาที่วัดได้จริง (observe concentration) กับความเข้มข้นของยาที่ทำนายจากแบบจำลอง (population predicted concentration; PRED และ individual predicted concentration; IPRED) ให้มีลักษณะไปในทิศทางเดียวกัน และพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ PRED และกราฟระหว่าง CWRES กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของยาหาโครลิมส์ว่าข้อมูลกระจายอย่างสมมาตรรอบ zero line

จากนั้นจะประเมินความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ของ base model คือ ค่า CL/F และ V/F กับปัจจัยทางคลินิกแต่ละตัว เพื่อให้ทราบแนวโน้มความสัมพันธ์ของข้อมูลดังกล่าว เพื่อประโยชน์ในขั้นตอนการคัดเลือกปัจจัยทางคลินิกต่อไป

4.1.2 การสร้างแบบจำลองที่มีปัจจัยร่วม (covariate model) วิเคราะห์หาปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาหาโครลิมส์ ได้แก่ น้ำหนัก ค่าฮีโมโกลบิน ค่าฮีมาโทคริต ค่าการทำงานของตับ (AST, ALT, ALP, GGT, TB, DB) ค่าการทำงานของไต (BUN, SCr) ค่าอัลบูมิน ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ ซึ่งในการศึกษานี้จะศึกษาปัจจัยทางคลินิกเหล่านี้ในรูปแบบ continuous variables สำหรับขั้นตอนการศึกษาในขั้นตอนนี้มีดังนี้

4.1.2.1 ตรวจสอบภาวะร่วมของตัวแปรในตัวแบบเส้นตรง

(multicollinearity)

ในการสร้างแบบจำลอง covariate เพื่อป้องกันการเกิดภาวะร่วมของตัวแปรในตัวแบบเส้นตรงของปัจจัยทางคลินิก จึงควรทำการสำรวจความสัมพันธ์ร่วมระหว่างกันเบื้องต้นของปัจจัยทางคลินิกทั้งหมด 13 ปัจจัย ด้วยวิธีสถิติ Pearson's correlation ของปัจจัยทางคลินิก ณ วันที่ 8, วันที่ 30, วันที่ 180 หากผู้วิจัยพบว่าปัจจัยทางคลินิกที่นำมาวิเคราะห์มีความสัมพันธ์ร่วม

เส้นตรง (Collinearity) ต่อกัน ณ วันต่างๆตรงกันภายหลังการสำรวจเบื้องต้น ผู้วิจัยจะยืนยันความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรง โดยการสร้างกราฟประเมินความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวทั้งคู่โดยใช้ข้อมูลทั้งหมดในช่วงวันที่ 8 ถึงเดือนที่ 6 ภายหลังการพิจารณากราฟ หากพบว่า ปัจจัยทางคลินิก 2 ปัจจัยใดที่สัมพันธ์กัน ผู้วิจัยจะเลือกปัจจัยทางคลินิกเพียงปัจจัยเดียวในการวิเคราะห์ขั้น covariate model โดยพิจารณาเลือกปัจจัยทางคลินิกที่มีผลนัยสำคัญทางสถิติที่พบเป็นอันดับแรกก่อน และไม่พิจารณาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ร่วม จากนั้นจึงเริ่มสร้าง covariate model ในขั้นตอนต่อไป

4.1.2.2 วิธี stepwise forward addition โดยเพิ่ม covariate ครึ่งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model จากนั้นคัดเลือก covariate ที่เหมาะสม โดยประเมินค่าความแตกต่างระหว่างค่า OFV ของ base model กับ covariate model หากค่า OFV ใน covariate model มีค่าลดลงมากกว่า 3.84 ($\chi^2 = 3.84$, $df = 1$) จะถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) เมื่อทำการทดสอบปัจจัยจนครบและไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะเรียกแบบจำลองในขั้นตอนนี้ว่า full model

4.1.2.3 วิธี stepwise backward elimination ทำการกำจัดปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 หากค่า OFV ใน full model ภายหลังนำ covariate ออก มีค่าเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 6.64 ($\chi^2 = 6.64$, $df = 1$) จะถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.01) เมื่อทำการทดสอบปัจจัยจนครบ จนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก ถือว่าได้แบบจำลองสุดท้าย (final model)

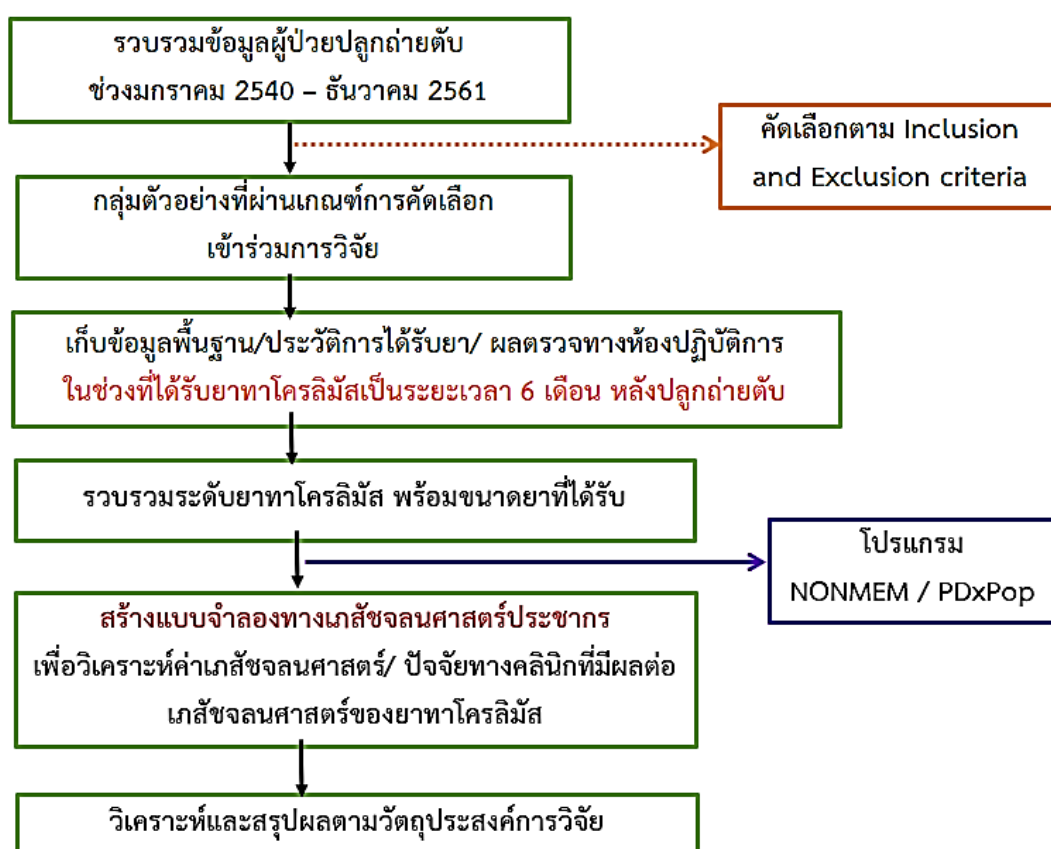
4.1.3 การตรวจสอบความสมเหตุสมผลของแบบจำลอง (model validation) ด้วยวิธี bootstrap โดยสุ่มตัวอย่างใหม่เพื่อนำมาใช้ทดสอบแบบจำลองจำนวน 1000 bootstrap runs ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างควรมีค่าอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก bootstrap runs และตรวจสอบ visual predictive check โดยค่า observed concentration ไม่ควรอยู่นอก 90% prediction interval มากกว่า 10%

4.2 วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแบบแผนการใช้จ่ายยาโครลิมีส และการติดตามระดับยาทาโครลิมีสด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2016 และโปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS CO.,Ltd, Bangkok Thailand) โดยบรรยายข้อมูลผลการศึกษาด้วยสถิติเชิงพรรณนา ดังนี้

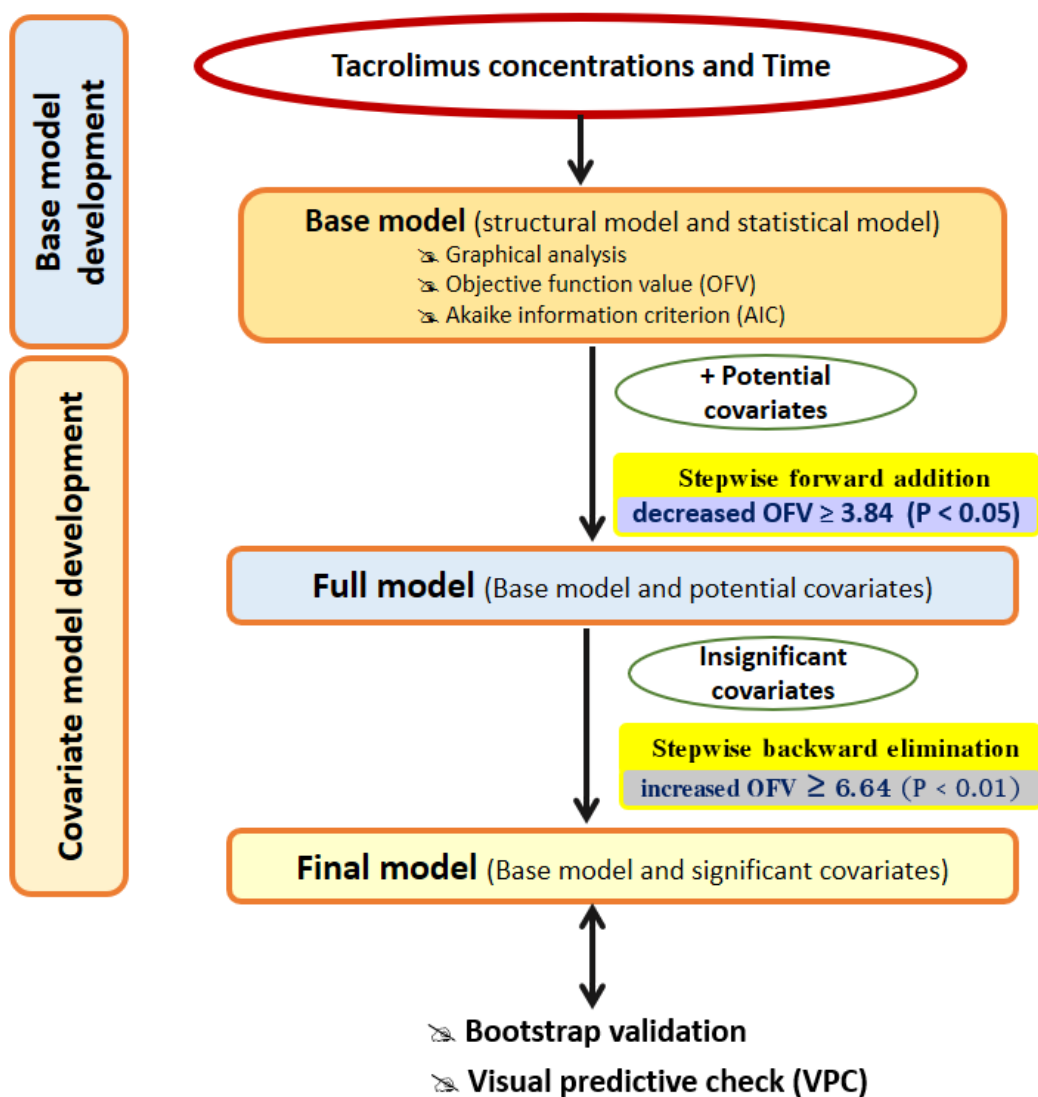
1. ข้อมูลเชิงคุณภาพ บรรยายในรูปแบบ ความถี่ ร้อยละ

2. ข้อมูลเชิงปริมาณ เบื้องต้นจะพิจารณาการกระจายตัวของข้อมูลด้วยการทดสอบการกระจายแบบปกติ (Test of normality) ด้วย Kolmogorov-Smirnov test เนื่องจาก ข้อมูลจำนวนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ตัวอย่าง ข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ จะบรรยายในรูปแบบค่าเฉลี่ย และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบเบ้จะบรรยายในรูปแบบค่ามัธยฐาน และ พิสัยควอไทล์

ขั้นตอนที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล ระบุข้อเสนอแนะ และนำเสนอการวิจัย



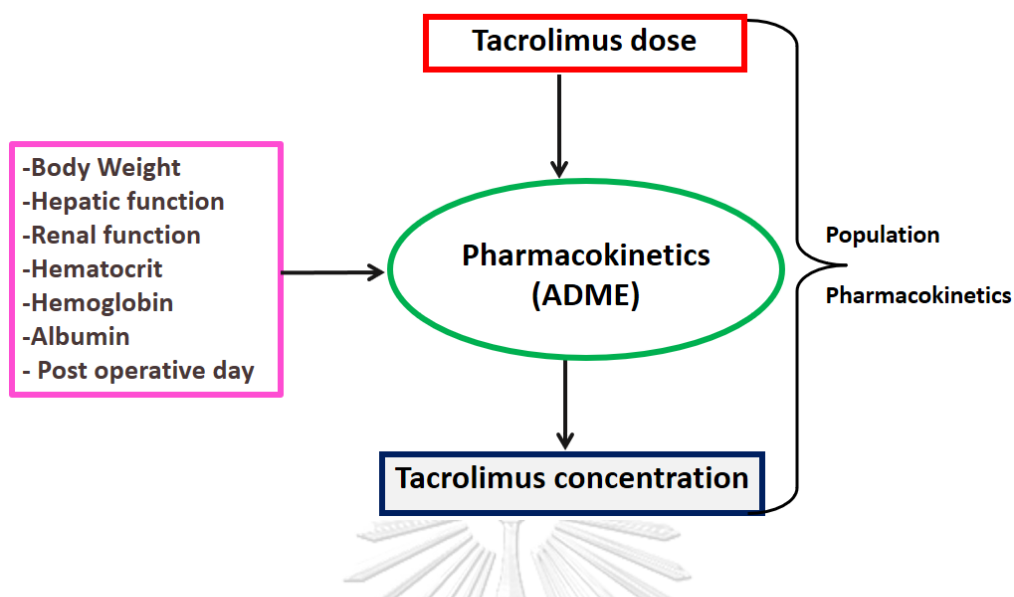
รูปที่ 3 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยโดยสรุป



รูปที่ 4 ขั้นตอนการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (model development)

ด้วยโปรแกรม NONMEM®

4. กรอบแนวคิดการวิจัย



5. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

งานวิจัยนี้สามารถวิเคราะห์ข้อพิจารณาทางจริยธรรมที่เกี่ยวข้องตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ดังนี้

1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect for Person)

ข้อมูลส่วนตัวและข้อมูลการรักษาที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกเก็บเป็นความลับทั้งในกระบวนการเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลและการรายงานข้อมูล กล่าวคือ ไม่มีการระบุชื่อ ที่อยู่ของผู้เข้าร่วมวิจัยในแบบบันทึกข้อมูลทั้งสิ้น จึงไม่สามารถระบุตัวผู้เข้าร่วมวิจัยได้ การวิเคราะห์ผลและรายงานผลการวิจัยจะนำเสนอในภาพรวมซึ่งเป็นไปเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น และจะไม่กระทบต่อผู้เข้าร่วมวิจัย เพราะไม่ปรากฏข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่อย่างใด

2. หลักแห่งผลประโยชน์ (Beneficence)

การวิจัยครั้งนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงใดๆจากการเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ แต่ผลการวิจัยจะก่อให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวม

3. หลักแห่งความยุติธรรม (Justice)

ในการดำเนินการวิจัยครั้งนี้ ทุกคนที่เป็นกลุ่มเป้าหมายจะมีโอกาสในการได้รับเลือกเข้างานวิจัยเท่ากัน ไม่มีผลประโยชน์ขัดกันในการดำเนินการวิจัย และมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมวิจัย และเกณฑ์การคัดเลือกออกจากการวิจัยที่ชัดเจน

6. งบประมาณในการวิจัย

ค่าใช้จ่าย	รายละเอียด	จำนวนเงิน
1. หมวดวัสดุ	ค่ากระดาษ เครื่องเขียน หนังสือประกอบการวิจัย	3,500 บาท
	โปรแกรม NONMEM และ PDx-POP	สนับสนุนโดยภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ จุฬาฯ
2. หมวดค่าใช้จ่าย	ค่าถ่ายเอกสาร	3,000 บาท
	ค่าจัดทำรูปเล่มวิทยานิพนธ์	1,500 บาท
	ค่ายานพาหนะเพื่อเก็บและวิเคราะห์ข้อมูล	12,000 บาท
รวม		20,000 บาท

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ณ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เพื่อสร้างแบบจำลอง และอธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับชาวไทย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2540 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 เพื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ และสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ขึ้น

ในบทนี้ ผู้วิจัยจะรายงานผลการศึกษา 4 ส่วน และอภิปรายผลการวิจัย ดังนี้

- 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ แบบแผนการใช้ยาทาโครลิมัส และการติดตามระดับยาทาโครลิมัสในเลือด
- 4.2 การวิเคราะห์แบบจำลอง base model
- 4.3 การวิเคราะห์แบบจำลอง covariate model
- 4.4 การวิเคราะห์แบบจำลอง final model และการทดสอบความถูกต้อง

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ แบบแผนการใช้ยาทาโครลิมัสและการติดตามระดับยาทาโครลิมัสในเลือด

การวิจัยนี้มีผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยจำนวน 50 ราย โดยทุกรายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับประเภท orthotopic liver transplant เป็นครั้งแรก ซึ่งได้รับการบริจาคตับจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (cadaveric donor) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีอายุเฉลี่ย 57 ปี โดยมีผู้ป่วยอายุน้อยที่สุด คือ 23 ปี และอายุมากที่สุด คือ 65 ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ยก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ 66.04 ± 11.47 กิโลกรัม น้ำหนักตัวน้อยที่สุดและมากที่สุด คือ 45 และ 92.8 กิโลกรัม ตามลำดับ และมีค่าดัชนีมวลกาย (Body Mass Index, BMI) เฉลี่ย 24.71 ± 3.66 กิโลกรัม/เมตร² โดยค่า BMI น้อยที่สุดและมากที่สุด คือ 17.51 และ 31.80 กิโลกรัม/เมตร² ตามลำดับ ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับของผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 56) คือ decompensated cirrhosis สำหรับข้อมูลพื้นฐานอื่นๆของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในงานวิจัยนี้ แสดงเพิ่มเติมในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ (จำนวน 50 ราย)	ผลการศึกษา
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	34 (68)
มัธยฐานอายุ (ปี (พิสัยควอไทล์))	57 (52, 60)
ค่าเฉลี่ยน้ำหนัก \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (กิโลกรัม)	66.04 \pm 11.47
ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (กิโลกรัม/เมตร ²)	24.71 \pm 3.66
ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับ จำนวน (ร้อยละ)	
-Decompensated cirrhosis	28 (56)
-Hepatocellular carcinoma with decompensated cirrhosis	19 (38)
-Hepatocellular carcinoma	3 (6)
สาเหตุโรคตับของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ จำนวน, (ร้อยละ)	
-ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี	17 (34)
-ตับอักเสบเรื้อรังจากสุรา	9 (18)
-ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี	8 (16)
-ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี และสุรา	7 (14)
-ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี และบี	2 (4)
-ตับอักเสบเรื้อรังจาก autoimmune	1 (2)
-โรคท่อน้ำดีอุดตันเรื้อรัง	1 (2)
-โรคตับชนิดอื่น ๆ	5 (10)
โรคร่วมของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ จำนวน, (ร้อยละ)	
-เบาหวาน	6 (12)
-ความดันโลหิตสูง	2 (4)
-โรคไตเรื้อรัง	2 (4)
-เบาหวาน ร่วมกับ ความดันโลหิตสูง	9 (18)
-เบาหวาน ร่วมกับ โรคไตเรื้อรัง	6 (12)
-ความดันโลหิตสูง ร่วมกับ โรคไตเรื้อรัง	1 (2)
-ความดันโลหิตสูง ร่วมกับ hepatorenal syndrome	1(2)

แบบแผนการให้ยากดภูมิคุ้มกัน และยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ (ตารางที่ 6) พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายตับร้อยละ 78 จะได้รับยา methylprednisolone intravenous 1000 มิลลิกรัมในวันที่ทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับเพื่อกดภูมิคุ้มกันในช่วง Induction phase ต่อมาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่ (ร้อยละ 28) จะเริ่มได้รับยาทาโครลิมัสชนิดรับประทานเพื่อกดภูมิคุ้มกันในช่วง maintenance phase ณ วันภายหลังการปลูกถ่ายตับวันที่ 2 (post-operative day 2) จากการศึกษาคพบว่า ผู้ป่วย

ทุกรายได้รับยาทาโครลิมีส์รูปแบบ immediate-release (Prograf®) แบ่งให้รับประทานทุก 12 ชั่วโมง ก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง โดยขนาดยาทาโครลิมีส์เฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับวันแรก คือ 0.05 (พิสัย 0.03 – 0.07 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ณ วันเริ่มต้นยาทาโครลิมีส์ ณ ช่วงเวลา 0 – 3 เดือน และ มากกว่า 3 – 6 เดือน ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

ค่าทางห้องปฏิบัติการ (ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 50 ราย)	ผลการศึกษา			ช่วงอ้างอิงปกติ
	วันเริ่มต้นยา	0 – 3 เดือน	>3 – 6 เดือน	
Hemoglobin; Hb	10.5 (9.6, 12.1)†	10.9 (9.8, 12.2) †	11.1 (10.2, 12.3) †	12–16 g/dL
Hematocrit; Hct	30.9 (28.7, 34.4)†	32.4 (29, 36) †	33.7 (30, 36.5) †	36– 48 %
Aspartate aminotransferase; AST	476 (160, 1235)†	44 (26, 84) †	33 (25, 60) †	5 – 34 U/L
Alanine aminotransferase; ALT	388 (249, 796)†	106 (50, 182) †	52 (33, 99) †	30 – 65 U/L
Alkaline phosphatase; ALP	87 (58, 118)†	107 (81, 157) †	123 (78, 204) †	40 – 150 U/L
Gamma-glutamyl transferase; GGT	127 (74, 215)†	162 (84, 302) †	158 (48, 386) †	9 – 36 U/L
Total bilirubin; TB	4.7 (2.6, 24.2)†	2.1 (1, 8.2) †	1.2 (0.7, 3.9) †	0 – 1.0 mg/dL
Direct bilirubin; DB	2.9 (1.6, 24.2)†	1.2 (0.5, 5.9) †	0.6 (0.3, 2.6) †	0 – 0.3 mg/dL
Albumin	30.4 ± 5.2‡	32.3 (29, 35.4) †	33.6 (30.7, 38.3) †	34 – 50 g/L
Blood urea nitrogen; BUN	24 (19, 30)†	22 (16, 31) †	20 (15.7, 27) †	7 – 18 mg/dL
Serum creatinine; SCr	1.1 (0.9, 1.8)†	0.9 (0.8, 1.3) †	1.08 (0.9, 1.4) †	0.51–1 mg/dL

‡ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน; †ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

จากการศึกษาในระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายตับทุกรายได้รับยากดภูมิคุ้มกันในช่วง maintenance immunosuppression เป็นยากดภูมิคุ้มกันจำนวน 3 ชนิดร่วมกัน คือ tacrolimus (Prograf®) ร่วมกับ mycophenolic acid และ prednisolone

ตารางที่ 6 แบบแผนการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

แบบแผนการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และยาทาโครลิมัส (จำนวน 50 ราย)	
ยากดภูมิคุ้มกันช่วง Induction phase ที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับได้รับ จำนวนครั้ง, (ร้อยละ)	39 (78)
-Methylprednisolone	11 (22)
-Methylprednisolone and Basiliximab	
วันที่เริ่มต้นยาทาโครลิมัสชนิดรับประทาน (วันภายหลังการปลูกถ่ายตับ)	2 (1, 3) +
วันที่เริ่มต้นให้ยาทาโครลิมัสชนิดรับประทานครั้งแรก ครั้ง, (ร้อยละ)	
-post operative day 0 - 2	31 (62)
-post operative day 3 - 5	18 (36)
-post operative day 9	1 (2)
ขนาดยาทาโครลิมัสชนิดรับประทานเริ่มต้น (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.05 (0.03, 0.07) +
ยากดภูมิคุ้มกันช่วง maintenance phase ที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับได้รับ จำนวน, (ร้อยละ)	50 (100)
-Tacrolimus (Prograf®) + Mycophenolic acid + Prednisolone	
+ ค่ายมาตรฐาน (พิสัยควอไทล์)	

การติดตามระดับยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับ ความถี่ในการตรวจติดตามระดับยาทาโครลิมัสต่ำสุดจะสูงที่สุดในผู้ป่วยแต่ละราย (ความถี่เฉลี่ย 4.6 ครั้ง/เดือน) ดังแสดงในตารางที่ 7 จากการศึกษา พบว่า แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจะตรวจติดตามระดับยาทาโครลิมัสในเลือดครั้งแรก ณ 24 ชั่วโมงภายหลังการเริ่มใช้ยาทาโครลิมัสนานแรก ซึ่งพบว่าคุณสมบัติของความผันแปร (coefficient of variation, CV%) ของระดับยาทาโครลิมัสต่ำสุด (trough tacrolimus concentration) ในช่วง 0 – 3 เดือน และ 3 – 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับมีค่าประมาณ 44.95 เปอร์เซ็นต์ และ 43.0 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ในระยะเวลา 6 เดือน ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ หรือการเปลี่ยนแปลงยาทาโครลิมัสเป็นยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น

จากการศึกษาย้อนหลังพบว่า ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 2 รายจำเป็นต้องหยุดยาทาโครลิมัสชั่วคราว เนื่องจาก ระดับยาทาโครลิมัสสูงเกินช่วงการรักษา จากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ระหว่างยาทาโครลิมัส กับ ยาฆ่าเชื้อรา Fluconazole และ Clotrimazole troche ซึ่งพบว่า ภายหลังการเริ่มให้ยาฆ่าเชื้อรา ระดับยาทาโครลิมัสต่ำสุดจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วตั้งแต่วันแรก โดยระดับยาทาโครลิมัสจะสูงขึ้นกว่าระดับปกติประมาณ 3 เท่า ในทางปฏิบัติ แพทย์จะเริ่มให้ยาทา

โครลิ้มส์อีกครั้งภายหลังหยุดยาทาโครลิ้มส์ชั่วคราว และตรวจวัดระดับยาทาโครลิ้มส์ในเลือดเพื่อยืนยันว่าระดับยาลดลงจนเข้าสู่ช่วงการรักษาและสามารถเริ่มยาได้ โดยแพทย์จะเริ่มต้นขนาดยาที่ลดลงกว่าขนาดยาที่ได้รับเดิม แล้วตรวจวัดระดับยาต่ำสุดอีกครั้งในวันรุ่งขึ้น จากเกณฑ์การคัดออกจะคัดระดับยาทาโครลิ้มส์ในช่วงที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาออกจากการศึกษา สำหรับผู้ป่วย 2 รายผู้วิจัยนำระดับยาทาโครลิ้มส์ในช่วงที่ได้รับยาฆ่าเชื้อราออกจากการศึกษา แต่ผู้ป่วยทั้งสองรายยังคงอยู่ในการศึกษา และจะศึกษาระดับยาทาโครลิ้มส์ในผู้ป่วยรายดังกล่าวอีกครั้งภายหลังการหยุดยาฆ่าเชื้อราไปแล้วเป็นเวลา 7 วัน

ตารางที่ 7 ผลการติดตามระดับยาทาโครลิ้มส์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

ผลการติดตามระดับยาทาโครลิ้มส์	ผลการศึกษา	
	ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ	
	0 – 3 เดือน*	3 – 6 เดือน [#]
ความถี่ในการติดตามระดับยาทาโครลิ้มส์ต่ำสุด (ครั้ง)	919	262
ความถี่เฉลี่ยในการติดตามระดับยาทาโครลิ้มส์ต่ำสุด (ครั้ง/ราย/เดือน)	4.6	1.3
ระดับยาทาโครลิ้มส์ต่ำสุด ² (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	7.285 \pm 3.27 [‡]	6.587 \pm 2.83 [‡]
ร้อยละของค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรของระดับยาทาโครลิ้มส์ต่ำสุด (coefficient of variation; %CV)	44.95	43.0
ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วม และมีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาทาโครลิ้มส์ ³ (ครั้ง)		
-Clotrimazole troche (ปฏิกิริยาระหว่างยา ระดับนัยสำคัญ 2)	1	0
-Fluconazole (ปฏิกิริยาระหว่างยา ระดับนัยสำคัญ 2)	2	0

*ระดับยาทาโครลิ้มส์เป้าหมาย 5 – 7 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ¹

[#]ระดับยาทาโครลิ้มส์เป้าหมาย 4 – 6 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ¹

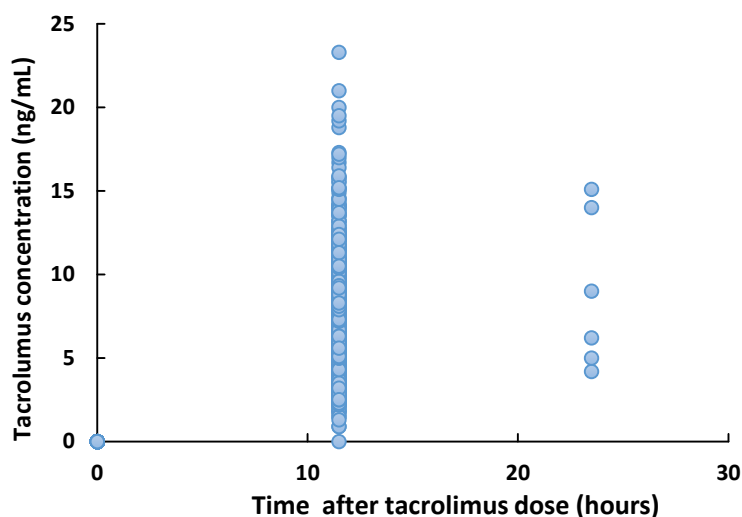
[‡]ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

¹อ้างอิงตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี พ.ศ.2559

²ระดับยาทาโครลิ้มส์ต่ำสุด หมายถึง ระดับยาทาโครลิ้มส์ในเลือด โดยตรวจวัดก่อนรับประทานยาทาโครลิ้มส์ช่วงเช้า 30 นาที

³อ้างอิงตาม Drug interaction fact, 2015

4.2 การวิเคราะห์แบบจำลอง base model



รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาทาโครลิมัสในเลือด กับเวลาที่เจาะวัดระดับยาหลังบริหารยา

การวิเคราะห์หาแบบจำลอง base model เพื่อสร้างแบบจำลองพื้นฐานในการหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร สามารถทำได้โดยนำข้อมูลระดับยาทาโครลิมัสในเลือดกับข้อมูลเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยามาวิเคราะห์ จากการศึกษา ความเข้มข้นของยาทาโครลิมัสที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นความเข้มข้นของยาทาโครลิมัสในเลือด ณ เวลาก่อนรับประทานยามื้อเช้า (ณ เวลา 11.5 ชั่วโมงหลังรับประทานยามื้อค่ำ) และมีความเข้มข้นของยาทาโครลิมัสในเลือด ณ เวลาที่ 23.5 ชั่วโมงประมาณ 6 จุดตัวอย่าง เนื่องจาก เป็นระดับยาที่เจาะวัดภายหลังการหยุดยา เนื่องจาก ความเข้มข้นของยาโครลิมัสสูงเกินระดับการรักษาเป้าหมาย (ดังรูปที่ 5) การวิเคราะห์จะใช้โปรแกรม NONMEM version 7.3.1 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) ร่วมกับโปรแกรม PDx-Pop version 5.2.1 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) โดยใช้วิธี The first-order conditional estimation method with interaction (FOCE INTERACTION) เพื่อหาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (structural model) ทำการทดสอบด้วยแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ชนิดหนึ่งห้อง (one compartment model) และแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ชนิดสองห้อง (two compartment model) ทดสอบความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability, IIV

model) ด้วยแบบจำลอง 3 แบบ คือ additive model, proportional model และ exponential model ทดสอบความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability, RUV model) ด้วยแบบจำลอง 4 แบบ คือ additive model, proportional model, exponential model และ combined (additive-proportional) model

จากผลการวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมัสจำนวน 1012 จุดตัวอย่าง ในช่วงวันที่ 8 ถึงเดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ จากผู้ป่วยจำนวน 50 ราย พบว่า แบบจำลองที่สามารถใช้ประเมินค่าเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างเหมาะสม คือ แบบจำลองชนิด one compartment model with first order absorption and elimination (ADVAN 2, TRANS 2) ที่มีแบบจำลองของความแปรผันระหว่างบุคคล (Interindividual variability model, IIV model) เป็น exponential model และมีแบบจำลองความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ (Residual unexplained variability model, RUV model) เป็น additive model เนื่องจาก ค่า OFV (objective function value), ค่า AIC (Akaike Information Criterion) ของแบบจำลองต่ำที่สุด เมื่อเทียบกับแบบจำลองอื่นๆ เมื่อพิจารณาความสอดคล้องพอดีของแบบจำลอง base model พบว่ากราฟความสัมพันธ์ระหว่าง tacrolimus observed concentration กับ population prediction และ individual prediction ข้อมูลจะกระจายอยู่ใกล้เคียง identity line และกราฟ conditional weighted residual (CWRES) กับ individual prediction และ time ข้อมูลจะกระจายอยู่ในแนวสมมาตรกับ zero line อยู่ในช่วง ± 4 และค่า %RSE (relative standard error) ของอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ประเมินได้จากแบบจำลองดังกล่าวพบว่ามีค่าน้อยที่สุด ซึ่งหมายความว่า แบบจำลองดังกล่าวมีความสอดคล้องพอดีกับข้อมูล

การทดสอบแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ด้วย two compartment model พบว่าไม่สามารถประเมินค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ อาจมีสาเหตุมาจากข้อมูลระดับยาในการวิจัยนี้เป็นระดับยาทาโครลิมัสต่ำสุดที่ตรวจวัดในคลินิกปฏิบัติ จึงเป็นระดับยาภายหลังการรับประทานยาทาโครลิมัสมือสุดท้ายไปแล้ว 12 ชั่วโมงเป็นส่วนใหญ่ (รูปที่ 5) ซึ่งขาดข้อมูลระดับยาในช่วงการดูดซึมยาและกระจายยา (absorption and distribution phase) จึงไม่สามารถหาค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant, K_a) ได้จากข้อมูลที่มีอยู่ได้อย่างแม่นยำ จึงทำให้การวิเคราะห์แบบจำลองชนิด two compartment model มีข้อจำกัด กรณีที่ไม่สามารถประเมินค่า K_a ได้จากข้อมูลปัจจุบัน ผู้วิจัยจึงอ้างอิงค่า K_a จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทา

โครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับผู้ใหญ่ที่เคยรายงานในอดีตจำนวน 2 ค่า และในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตผู้ใหญ่ชาวไทย 1 ค่า ดังนี้ 0.51, 4.48 และ 7.06 ต่อชั่วโมง ตามลำดับ (55, 68, 69) ภายหลังการทดสอบพบว่าค่า K_a ที่ 4.48 ต่อชั่วโมง อ้างอิงจากการศึกษาของ Jusko และคณะ(68) ให้ผลลัพธ์ของแบบจำลอง base model ที่แม่นยำ รวมถึงตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประเมินได้มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า OFV เท่ากับ 3109.769 มีอัตราการกำจัดยา (CL/F) เท่ากับ 25.60 ลิตรต่อชั่วโมง (95% CI: 21.6, 29.6) มีค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (V/F) เท่ากับ 944 ลิตร (95% CI: 389, 1500) มีค่าความแปรผันระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา ($IIV_{CL/F}$) เท่ากับร้อยละ 41.2 และค่าความแปรผันระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายตัวของยา ($IIV_{V/F}$) เท่ากับร้อยละ 86.7 และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความแปรผันจากสาเหตุอื่น ๆ (RUV , SD) เท่ากับ 2.57 (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์จากแบบจำลอง base model

Parameters	Base model	
	Estimate	%RSE
CL/F (L/h)	25.60	7.89
$IIV_{CL/F}$ (CV%)	41.20	21.50
V/F (L)	944	30
$IIV_{V/F}$ (CV%)	86.70	38
K_a (h^{-1})	4.48, fixed	–
Residual variability, additive error, (SD) (ng/mL)	6.61 (2.57)	11.7

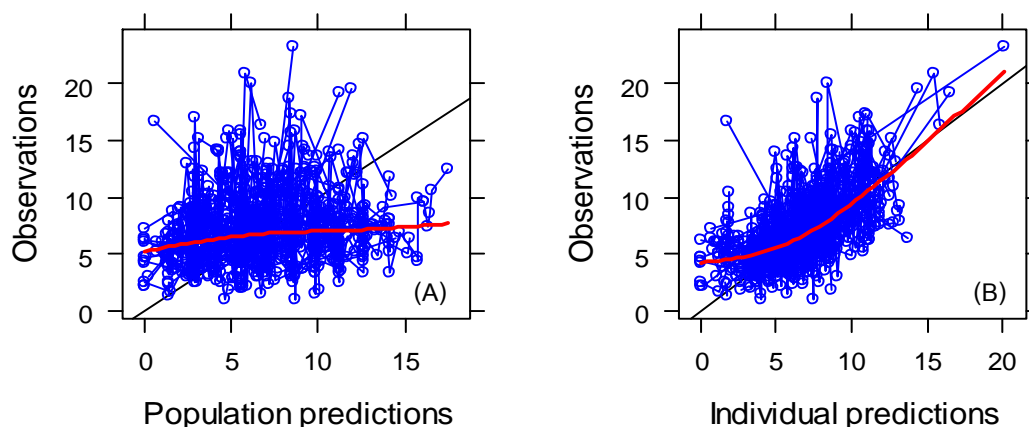
- relative standard error (RSE) is calculated as $100 \times (SD/\text{mean value})$;

- 95% nonparametric confidential interval (95% CI) is displayed as the 2.5th, 97.5 th percentile of bootstrap estimate

- interindividual variability (IIV) is calculated as $SQRT(\text{mean value}) \times 100\%$

- CL/F , apparent oral clearance (L/h); V/F , apparent volume of distribution (L); K_a , absorption rate constant (h^{-1});

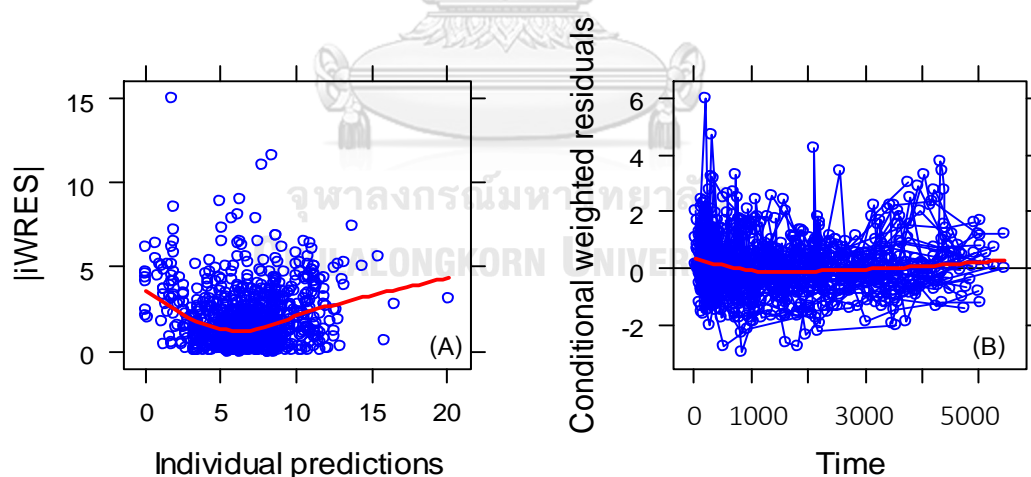
การประเมินความสอดคล้องพอดีของระดับยาทาโครลิมีสที่ทำนายได้จาก base model โดยการพล็อตกราฟระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration (DV) (รูปที่ 6(A)) และ individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration (DV) (รูปที่ 6(B)) พบว่าความสัมพันธ์เป็นไปในทิศทางเดียวกัน



รูปที่ 6 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ base model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่วัดได้จริง (Observations) กับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำนายได้ (PRED และ IPRED)

เส้นสีดำ (—) คือ line of identity

นอกจากนี้ความสัมพันธ์ของ conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) (รูปที่ 7(A)) และความสัมพันธ์ระหว่าง CWRES กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของยาทาโครลิมีส (เวลาภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ) (รูปที่ 7(B))

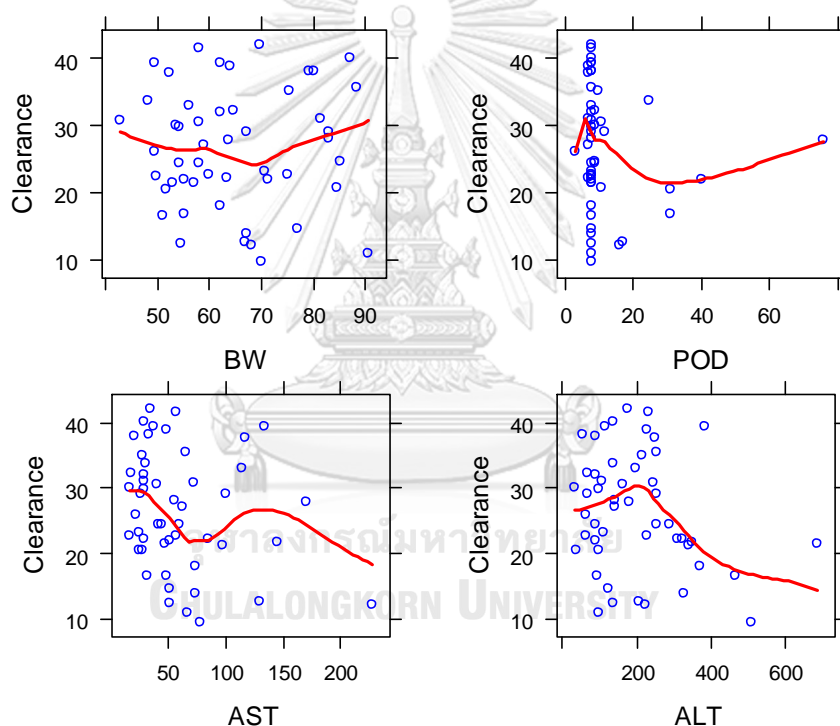


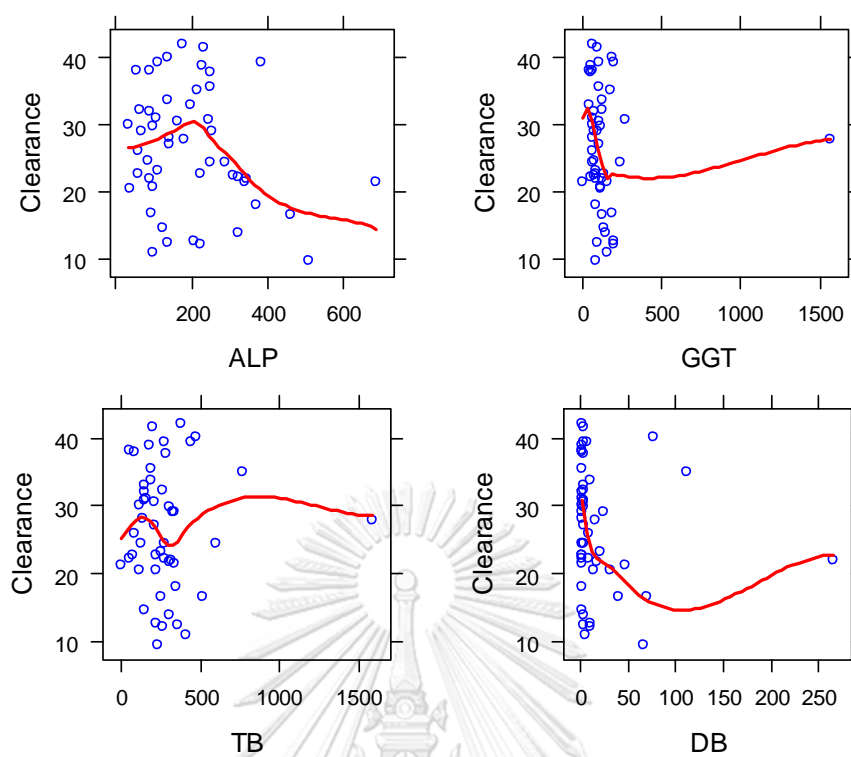
รูปที่ 7 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ base model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับค่า PRED และความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมีส (เวลาภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ)

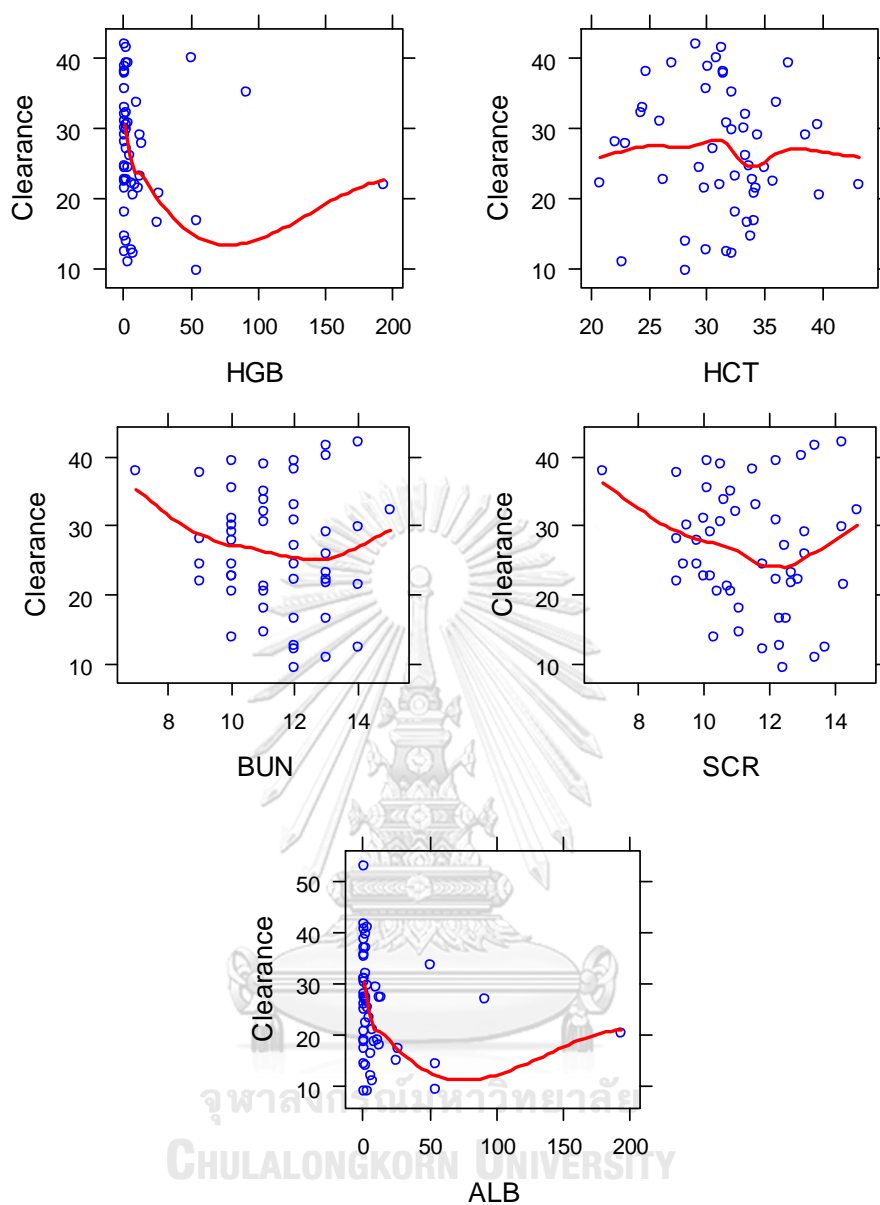
4.3 การวิเคราะห์แบบจำลอง covariate model

ศึกษาผลของปัจจัยทางคลินิกจำนวน 13 ปัจจัยต่ออัตราการกำจัดยา (CL/F) และปริมาณการกระจายตัวของยาทาโครลิมีส(V/F) ได้แก่ น้ำหนัก, Hemoglobin (HB), Hematocrit (HCT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), albumin และ ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ (post-operative day) โดยวิเคราะห์เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous covariates)

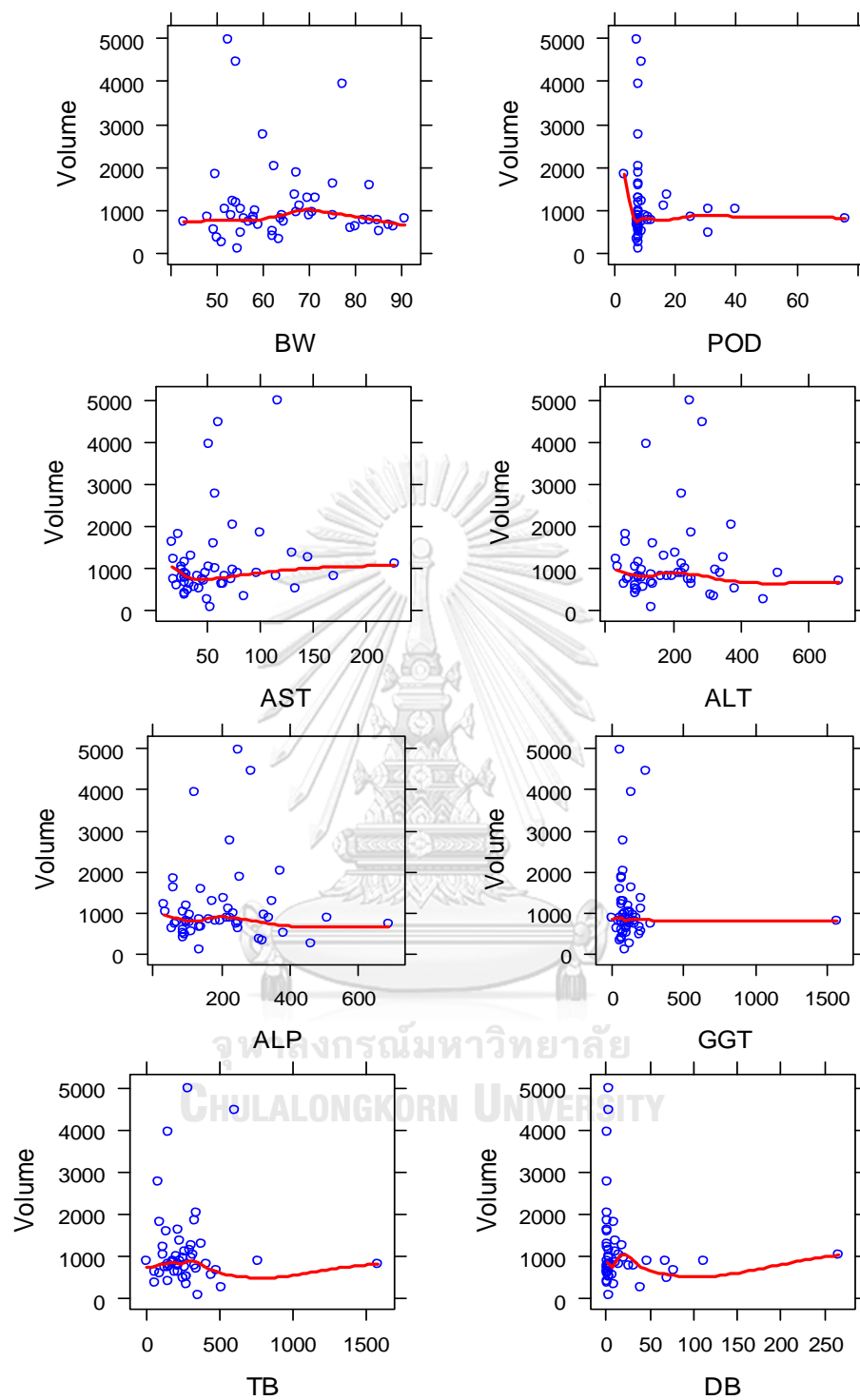
ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิก จำนวน 13 ตัวต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (CL/F และ V/F) แสดงได้ดังรูป

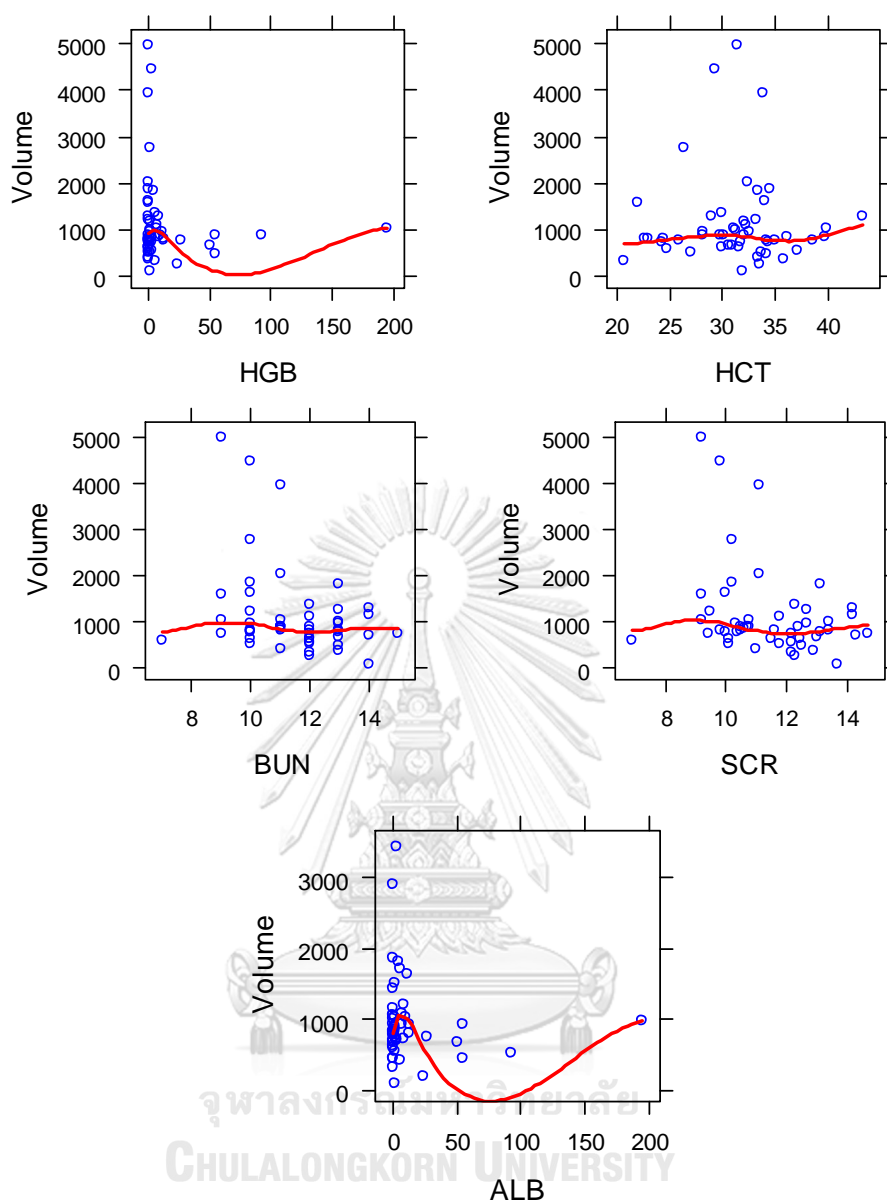






รูปที่ 8 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาทาโครลิมีส
(apparent oral clearance, CL/F) กับปัจจัยทางคลินิกที่สนใจศึกษา





รูปที่ 9 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาตรการกระจายยาทาโครลิมัส
(apparent volume of distribution, V/F) กับปัจจัยทางคลินิกที่สนใจศึกษา

ผลการสำรวจความสัมพันธ์ของปัจจัยคลินิกเบื้องต้นโดยการทดสอบความสัมพันธ์ Pearson's correlation ของปัจจัยทางคลินิก 13 ปัจจัย ณ วันที่ 8, วันที่ 30 และวันที่ 180 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ (ดังตารางที่ 9 – 11) พบว่า AST – ALT, TB – DB และ HB – HCT มีความสัมพันธ์กัน ณ 3 จุดเวลา ดังนั้น ผู้วิจัยจึงพิจารณาสร้างกราฟความสัมพันธ์ของปัจจัยทั้งสองเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ของข้อมูลดังกล่าวตลอด 6 เดือน

ตารางที่ 9 Pearson's correlation ของปัจจัยทางคลินิกจำนวน 13 ตัวแปร ณ วันที่ 8
ภายหลังการปลูกถ่ายตับ

Correlations of 13 covariates at Day 8th (n = 50)

	BW	POD	AST	ALT	ALP	GGT	TB	DB	ALB	HGB	HCT	BUN	SCR
BW Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	1												
POD Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.051 .728	1											
AST Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.195 .179	-.139 .342	1										
ALT Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.291* .043	-.207 .153	.480** .000	1									
ALP Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.013 .932	.265 .066	.022 .881	-.046 .752	1								
GGT Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.153 .293	.076 .605	.040 .783	.083 .571	.772** .000	1							
TB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.121 .407	-.052 .721	-.024 .871	.005 .975	.012 .932	.238 .099	1						
DB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.133 .362	-.048 .743	-.035 .813	.004 .979	.024 .870	.262 .070	.996** .000	1					
ALB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.109 .456	.138 .344	-.043 .771	.015 .919	-.184 .207	-.039 .791	.022 .879	.011 .941	1				
HGB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.075 .610	.135 .354	-.181 .212	-.005 .974	-.100 .493	.050 .732	.011 .941	.006 .967	.231 .111	1			
HCT Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.121 .408	.105 .471	-.190 .192	.031 .831	-.107 .465	.031 .835	-.015 .920	-.022 .883	.218 .133	.988** .000	1		
BUN Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.023 .876	-.170 .242	.028 .847	-.004 .976	-.157 .281	-.155 .289	-.102 .486	-.092 .528	-.202 .165	-.182 .211	-.178 .221	1	
SCR Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.130 .374	.073 .620	-.172 .238	-.216 .137	-.087 .551	.034 .815	.492** .000	.496** .000	-.079 .591	-.106 .468	-.128 .382	.469** .001	1

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ตารางที่ 10 Pearson's correlation ของปัจจัยทางคลินิกจำนวน 13 ตัวแปร ณ วันที่ 30
ภายหลังการปลูกถ่ายตับ

Correlations of 13 covariates at Day 30th (n = 50)

	BW	POD	AST	ALT	ALP	GGT	TB	DB	ALB	HB	HCT	BUN	SCR
BW Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	1												
POD Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.014 .922	1											
AST Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.094 .517	.218 .128	1										
ALT Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.114 .430	.216 .132	.845** .000	1									
ALP Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.044 .761	-.058 .687	.067 .645	.064 .659	1								
GGT Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.117 .417	-.002 .986	.163 .258	.202 .159	.657** .000	1							
TB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.092 .527	.028 .848	.075 .604	.061 .672	.105 .467	.388** .005	1						
DB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.092 .524	.026 .856	.079 .588	.064 .656	.120 .407	.395** .005	.999** .000	1					
ALB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.050 .732	-.127 .379	-.098 .500	.038 .792	-.217 .130	-.227 .113	-.127 .381	-.132 .363	1				
HB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.112 .437	.325* .021	.243 .089	.212 .139	.048 .742	.146 .312	-.261 .067	-.264 .064	.077 .594	1			
HCT Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.122 .399	.353* .012	.215 .135	.201 .162	-.007 .960	.131 .366	-.231 .107	-.235 .101	.079 .584	.974** .000	1		
BUN Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.167 .247	.070 .629	-.098 .500	-.221 .122	.150 .298	-.050 .730	-.030 .835	-.028 .847	-.192 .181	-.364** .009	-.363** .010		
SCR Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.081 .574	-.013 .927	-.045 .757	-.020 .888	-.031 .830	.112 .439	.538** .000	.531** .000	.197 .171	-.356* .011	-.330* .019	.207 .149	1

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ตารางที่ 11 Pearson's correlation ของปัจจัยทางคลินิกจำนวน 13 ตัวแปร ณ วันที่ 180
ภายหลังการปลูกถ่ายตับ

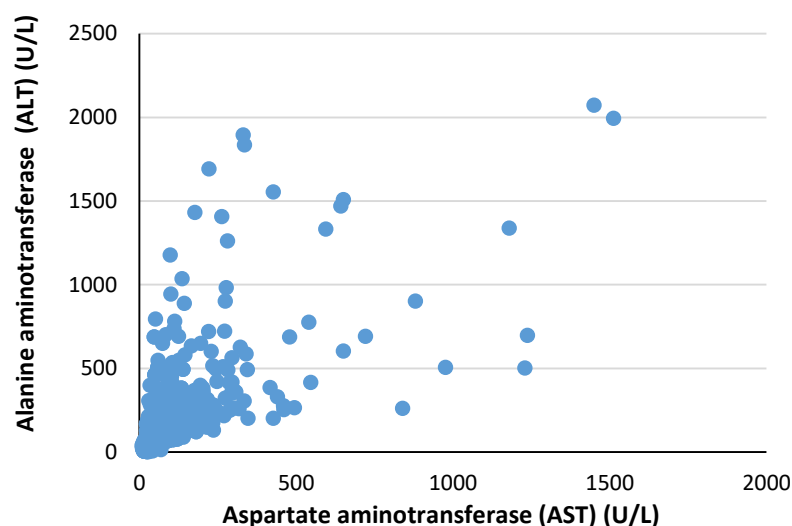
Correlations of 13 covariates at Day 180th (n = 43)

	BW	POD	AST	ALT	ALP	GGT	TB	DB	ALB	HB	HCT	BUN	SCR
BW Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	1												
POD Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.044 .804	1											
AST Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.352* .041	-.110 .534	1										
ALT Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.312 .072	-.296 .089	.920** .000	1									
ALP Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.135 .447	.025 .890	.301 .084	.289 .097	1								
GGT Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-.259 .139	-.321 .064	.804** .000	.812** .000	.284 .104	1							
TB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.062 .729	-.097 .586	-.258 .141	-.251 .153	-.042 .813	-.151 .395	1						
DB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.054 .762	-.084 .636	-.197 .264	-.172 .332	.012 .948	-.100 .573	.960** .000	1					
ALB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.000 .999	-.574* .000	-.258 .140	-.162 .359	-.388* .023	-.079 .657	.194 .271	.176 .320	1				
HB Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.024 .894	-.381* .026	.115 .516	.236 .179	.027 .878	.183 .301	-.279 .109	-.321 .064	.372* .030	1			
HCT Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.084 .636	-.435* .010	.096 .587	.224 .203	.021 .905	.225 .201	-.157 .377	-.204 .248	.383* .025	.970** .000	1		
BUN Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.096 .588	.452** .007	-.026 .885	-.175 .323	-.067 .707	-.252 .151	.156 .379	.199 .260	-.188 .288	-.437* .010	-.390* .023	1	
SCR Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	.355* .039	.089 .618	-.139 .432	-.146 .409	-.192 .276	-.112 .530	.348* .044	.364* .035	.203 .249	-.192 .276	-.110 .537	.704** .000	1

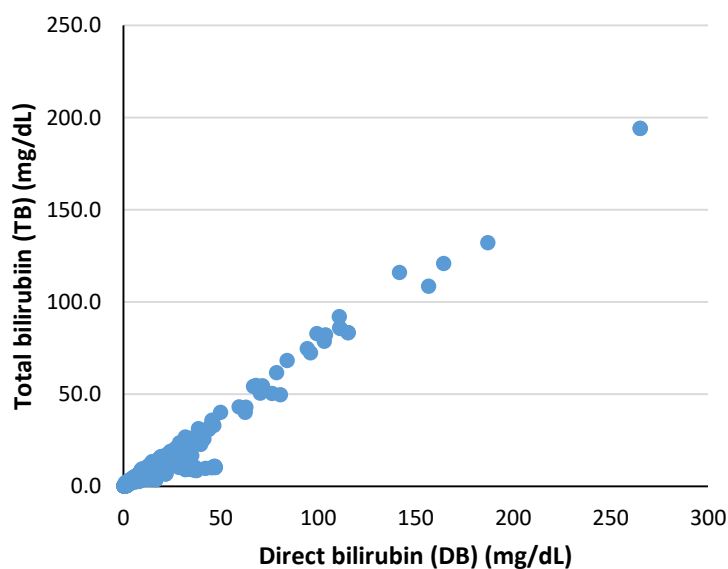
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

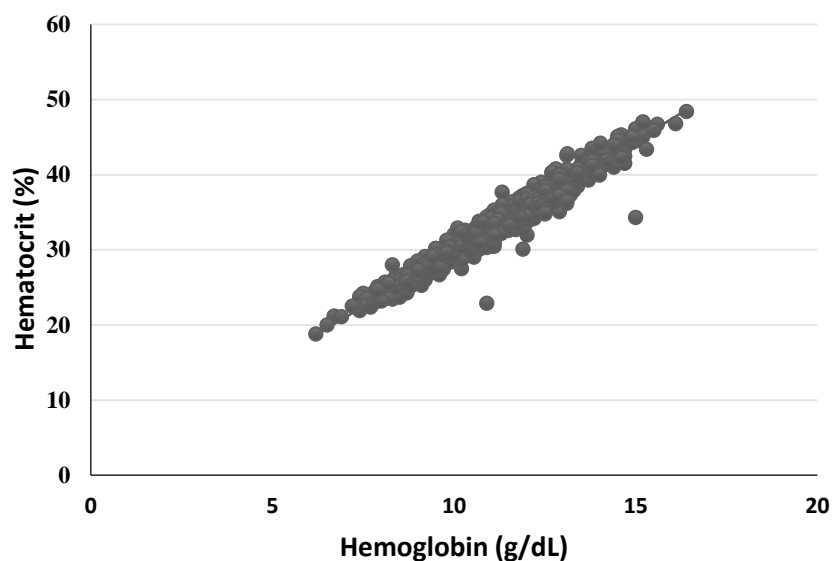
ภายหลังทดสอบความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรงของปัจจัยทางคลินิก (multicollinearity) ของปัจจัยร่วมทั้งหมด 13 ปัจจัยโดยการสร้างกราฟ พบว่า AST – ALT, TB – DB และ HB – HCT ในช่วงวันที่ 8, วันที่ 30 และวันที่ 180 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรงต่อกัน ดังแสดงในรูปที่ 8 - 10 และไม่พบความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรงกับปัจจัยทางคลินิกอื่นๆ



รูปที่ 10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AST และ ALT ของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ช่วงวันที่ 8 - เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ



รูปที่ 11 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง total bilirubin และ direct bilirubin ของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับช่วงวันที่ 8 - เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ



รูปที่ 12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีโมโกลบิน และระดับฮีมาโทคริตของ
ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับช่วงวันที่ 8 – เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ

การวิเคราะห์ปัจจัยทางคลินิกที่อาจมีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมีส โดยวิธี Stepwise forward addition (ตารางที่ 12 – 14) ผลของ stepwise forward addition ขั้นที่ 1 (ตารางที่ 12) พบว่า ฮีโมโกลบินในรูปแบบแบบจำลอง $(HB/11)^{-0.802}$ เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่า apparent oral clearance (CL/F) ของยาทาโครลิมีสมากที่สุด เนื่องจาก สามารถลดค่า OFV ได้มากที่สุด เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ base model ($\Delta OFV = -55.944$) ดังนั้น ฮีโมโกลบินจึงถูกนำเข้าสู่แบบจำลองและวิเคราะห์ต่อในขั้นตอน stepwise forward addition อันดับที่ 2 ดังแสดงในตารางที่ 13

ทั้งนี้ เมื่อฮีโมโกลบินถูกพิจารณาเป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีนัยสำคัญทางสถิติอันดับที่ 1 ในขั้นตอนการวิเคราะห์หาปัจจัยทางคลินิกในอันดับต่อไป จะไม่พิจารณาทดสอบฮีมาโทคริต เนื่องจาก พบว่าฮีมาโทคริตมีความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรง (Collinearity) ต่อค่าฮีโมโกลบิน

ตารางที่ 12 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายของยาทางโครลิสมัสที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 1

Covariate model development step1	OFV	Δ OFV	Remark
Base model $CL = \theta_1$ $V = \theta_2$	3109.769	-	-
Added covariate on CL – Body weight (BW)			
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (BW-61)$	3095.570	-14.199*	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (BW/61)^{\theta_4}$	3096.238	-13.531*	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (BW/61))$	3095.811	-13.958*	-
Added covariate on CL – Post operative day (POD)			
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (POD-29)$	3101.979	-7.790*	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (POD/29)^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (POD/29))$	3102.842	-6.927*	-
Added covariate on CL – aspartate aminotransferase (AST)			
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (AST-39)$	3109.085	-0.684	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (AST/39)^{\theta_4}$	3103.909	-5.860*	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (AST/39))$	3109.020	-0.749	-
Added covariate on CL – alanine aminotransferase (ALT)			
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (ALT-91)$	3109.085	-0.684	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (ALT/91)^{\theta_4}$	3093.336	-16.433*	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (ALT/91))$	3096.333	-13.436*	-
Added covariate on CL – alkaline phosphatase (ALP)			
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (ALP-107)$	3096.460	-13.309*	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (ALP/107)^{\theta_4}$	3093.447	-16.322*	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (ALP/107))$	3096.356	-13.413*	-
Added covariate on CL – gamma-glutamyl transferase (GGT)			
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (GGT-166)$	3108.953	-0.816	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (GGT/166)^{\theta_4}$	3106.736	-3.033	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (GGT/166))$	3108.822	-0.947	-
Added covariate on CL – total bilirubin (TB)			
Linear centered: $CL = \theta_1 + \theta_4 \times (TB-1.9)$	3088.012	-21.757*	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (TB/1.9)^{\theta_4}$	3084.582	-25.187*	-

Covariate model development step1	OFV	Δ OFV	Remark
Base model CL = θ_1 V = θ_2	3109.769	-	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (TB/1.9))$	3087.063	-22.706*	-
Added covariate on CL – direct bilirubin (DB)			
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_4 \times (DB-1.1)$	NA	-	-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (DB/1.1)^{\theta_4}$	3071.514	-38.255	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (DB/1.1))$	3103.598	-6.171*	-
Added covariate on CL – albumin (ALB)			
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_4 \times (ALB-32.5)$	NA	-	-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (ALB/32.5)^{\theta_4}$	3065.637	-44.132*	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (ALB/32.5))$	3103.468	-6.301*	-
Added covariate on CL – hemoglobin (HB)			
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_4 \times (HB-11)$	3105.163	-4.606*	-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4}$	3053.825	-55.944*	Include
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (HB/11))$	3103.976	-5.7693	-
Added covariate on CL – hematocrit (HCT)			
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_4 \times (HCT-33)$	3108.928		-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HCT/33)^{\theta_4}$	3059.611	-50.158*	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (HCT/33))$	3108.877	-0.892	-
Added covariate on CL – blood urea nitrogen (BUN)			
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_4 \times (BUN-20)$	3067.737	-42.032*	-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (BUN/20)^{\theta_4}$	3059.611	-50.158*	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (BUN/20))$	3063.864	-45.905*	-
Added covariate on CL– serum creatinine (Scr)			
Linear centered: CL = $\theta_1 + \theta_4 \times (Scr-0.99)$	3070.412	-39.357*	-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (Scr/0.99)^{\theta_4}$	3062.410	-47.359*	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times \exp(\theta_4 \times (Scr/0.99))$	3066.545	-43.224*	-
Added covariate on V – Body weight (BW)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (BW-61)$	3106.052	-3.717	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (BW/61)^{\theta_4}$	3105.831	-3.938*	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (BW/61))$	3106.001	-3.768	-

Covariate model development step1	OFV	Δ OFV	Remark
Base model CL = θ_1 V = θ_2	3109.769	-	-
Added covariate on V – Post operative day (POD)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{POD}-29)$	3107.392	-2.377	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{POD}/29)^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{POD}/29))$	3106.761	-3.008	-
Added covariate on V– aspartate aminotransferase (AST)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{AST}-39)$	3108.237	-1.532	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{AST}/39)^{\theta_4}$	3107.078	-2.691	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{AST}/39))$	3108.338	-1.431	-
Added covariate on V – alanine aminotransferase (ALT)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{ALT}-91)$	3108.338	-1.431	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{ALT}/91)^{\theta_4}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{ALT}/91))$	3108.470	-1.299	-
Added covariate on V – alkaline phosphatase (ALP)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{ALP}-87)$	3109.106	-0.663	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{ALP}/107)^{\theta_4}$	3107.584	-2.185	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{ALP}/107))$	3109.191	-0.578	-
Added covariate on V – gamma-glutamyl transferase (GGT)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{GGT}-166)$	3109.755	-0.014	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{GGT}/166)^{\theta_4}$	3109.759	-0.01	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{GGT}/166))$	3109.751	-0.018	-
Added covariate on V – total bilirubin (TB)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{TB}-1.9)$	3093.995	-15.774*	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{TB}/1.9)^{\theta_4}$	3100.307	-9.462*	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{TB}/1.9))$	3095.882	-13.887*	-
Added covariate on V – direct bilirubin (DB)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{DB}-1.1)$	3106.388	-3.381	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{DB}/1.1)^{\theta_4}$	3107.543	-2.226	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{DB}/1.1))$	3105.705	-4.064*	-
Added covariate on V – albumin (ALB)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{ALB}-32.5)$	3107.007	-2.762	-

Covariate model development step1	OFV	Δ OFV	Remark
Base model CL = θ_1 V = θ_2	3109.769	-	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{ALB}/32.5)^{\theta_4}$	3107.598	-2.171	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{ALB}/32.5))$	3105.780	-3.989*	-
Added covariate on V – hemoglobin (HB)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{HB} - 11)$	3107.548	-2.221	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{HB}/11)^{\theta_4}$	3105.577	-4.192*	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{HB}/11))$	3106.540	-3.229	-
Added covariate on V – hematocrit (HCT)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{HCT} - 33)$	3107.621	-2.148	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{HCT}/33)^{\theta_4}$	3108.571	-1.198	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{HCT}/33))$	3107.954	-1.815	-
Added covariate on V – blood urea nitrogen (BUN)			
Linear: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{BUN} - 20.44)$	3104.418	-5.351*	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{BUN}/20.44)^{\theta_4}$	3104.431	-5.338*	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{BUN}/20.44))$	3104.326	-5.443*	-
Added covariate on V – serum creatinine (Scr)			
Linear centered: V = $\theta_2 + \theta_4 \times (\text{Scr} - 0.99)$	3106.705	-3.064	-
Power with normalized covariate: V = $\theta_2 \times (\text{Scr}/0.99)^{\theta_4}$	3106.626	-3.143	-
Exponential with normalized covariate: V = $\theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (\text{Scr}/0.99))$	3106.801	-2.968	-

หมายเหตุ-

- Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV ระหว่างแบบจำลอง covariate model และ base model,
- * Δ OFV > 3.8 (χ 20.05; degree of freedom =1); statistically significance ($p < 0.05$),
- Not Available (NA) ไม่สามารถประเมินค่าเภสัชจลนศาสตร์จากแบบจำลองได้,
- Unstable หมายถึง แบบจำลองไม่เสถียร หลังเติมปัจจัยทางคลินิก เนื่องจาก 95% CI of Theta include ZERO
- Include หมายถึง แบบจำลองที่ถูกเลือกเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ในขั้นถัดไป

ตารางที่ 13 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมีสที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 2

STEP 2 Covariate model	OFV	Δ OFV	Remark
Base model from STEP1; CL/F = $\theta_1 \times (\text{HB}/11)^{\theta_4}$ V/F = θ_2	3053.825	-	-
Added covariate on CL – Bodyweight (BW)			
Linear centered: CL = $\theta_1 \times (\text{HB}/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (\text{BW} - 66)$	3048.220	-5.605	unstable
Power with normalized covariate:	3049.293	-4.532	unstable

STEP 2 Covariate model	OFV	Δ OFV	Remark
Base model from STEP1; $CL/F = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4}$ $V/F = \theta_2$	3053.825	-	-
$CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (BW/66)^{\theta_5}$			
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (BW/66))$	3050.940	-2.885	-
Added covariate on CL – Post operative day (POD)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (POD-29)$	3052.822	-1.003	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (POD/29)^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (POD/29))$	3052.485	-1.34	unstable
Added covariate on CL – aspartate aminotransferase (AST)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (AST-39)$	3053.109	-0.716	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (AST/39)^{\theta_5}$	3066.319	+12.494	unstable
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (AST/39))$	3088.835	+35.01	unstable
Added covariate on CL – alanine aminotransferase (ALT)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (ALT-91)$	3084.642	+30.817	unstable
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (\theta_5 \times (ALT/91))$	3055.526	+1.701	unstable
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (ALT/91)$	3064.606	+10.781	unstable
Added covariate on CL – alkaline phosphatase (ALP)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (ALP-107)$	3051.144	-2.681	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (ALP/107)^{\theta_5}$	3047.947	-5.878*	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (ALP/107))$	3060.454	+6.629	unstable
Added covariate on CL – gamma-glutamyl transferase (GGT)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (GGT-166)$	3052.996	-0.829	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (GGT/166)^{\theta_5}$	3044.808	-9.017*	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (GGT/166))$	NA	-	-

STEP 2 Covariate model	OFV	Δ OFV	Remark
Base model from STEP1; $CL/F = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4}$ $V/F = \theta_2$	3053.825	-	-
Added covariate on CL – total bilirubin (TB)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (TB-1.9)$	3050.762	-3.063	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.9)^{\theta_5}$	3022.904	-30.921*	include
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (TB/1.9))$	3058.367	-4.542*	-
Added covariate on CL – direct bilirubin (DB)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (DB-1.1)$	3050.977	-2.848	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (DB/1.1)^{\theta_5}$	3046.638	-7.187*	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (DB/1.1))$	NA	-	-
Added covariate on CL – albumin (ALB)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (ALB-32.5)$	3051.056	-2.769	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (ALB/32.5)^{\theta_5}$	3043.874	-9.951*	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (ALB/32.5))$	3050.541	-3.284	-
Added covariate on CL – blood urea nitrogen (BUN)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (BUN - 20.44)$	2993.550	-60.275	unstable
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (BUN/20.44)^{\theta_5}$	3041.144	-12.681	unstable
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (BUN/20.44))$	3047.024	-6.801	unstable
Added covariate on CL – serum creatinine (Scr)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} + \theta_5 \times (Scr-0.99)$	3037.267	-16.558	unstable
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (Scr/0.99)^{\theta_5}$	3013.518	-40.307	unstable
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times \exp(\theta_5 \times (Scr/0.99))$	3004.631	-49.194	unstable
Added covariate on V – Body weight (BW)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_4 \times (BW-61)$	3049.725	-4.100	unstable

STEP 2 Covariate model	OFV	Δ OFV	Remark
Base model from STEP1; $CL/F = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4}$ $V/F = \theta_2$	3053.825	-	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (BW/61)^{\theta_4}$	3049.395	-0.541	unstable
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_4 \times (BW/61))$	3053.284	-0.541	-
Added covariate on V – Post operative day (POD)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_5 \times (POD-29)$	3049.488	-4.337	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (POD/29)^{\theta_5}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (POD/29))$	3053.098	-0.727	-
Added covariate on V – aspartate aminotransferase (AST)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_5 \times (AST-39)$	3049.344	-4.481	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (AST/39)^{\theta_5}$	3049.160	-0.727	unstable
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (AST/39))$	3053.691	-0.134	-
Added covariate on V– alanine aminotransferase (ALT)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_5 \times (ALT-91)$	3053.406	-0.419	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (ALT/91)^{\theta_5}$	3051.914	-1.911	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (ALT/91))$	3048.953	-4.872*	-
Added covariate on V – alkaline phosphatase (ALP)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_5 \times (ALP-107)$	3053.393	-0.432	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (ALP/107)^{\theta_5}$	3047.993	-5.832*	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (ALP/107))$	3053.362	-0.463	-
Added covariate on V – gamma-glutamyl transferase (GGT)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_5 \times (GGT-166)$	NA	-	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (GGT/166)^{\theta_5}$	3053.195	-0.630	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (GGT/166))$	3049.320	-4.505*	-
Added covariate on V – total bilirubin (TB)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_5 \times (TB-1.9)$	3049.931	-3.894	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (TB/1.9)^{\theta_5}$	3053.744	-0.081	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (TB/1.9))$	3053.148	-0.677	-
Added covariate on V – direct bilirubin (DB)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_5 \times (DB-1.1)$	3049.483	-4.342	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (DB/1.1)^{\theta_5}$	3051.668	-2.157	-

STEP 2 Covariate model	OFV	Δ OFV	Remark
Base model from STEP1; $CL/F = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4}$ $V/F = \theta_2$	3053.825	-	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (DB/1.1))$	3049.303	-4.522	-
Added covariate on V – albumin (ALB)			
Linear centered: $CL = \theta_2 + \theta_5 \times (ALB-32.5)$	3049.467	-4.358	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (ALB/32.5)^{\theta_5}$	3048.448	-5.377	unstable
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (ALB/32.5))$	3049.279	-4.546	unstable
Added covariate on V – blood urea nitrogen (BUN)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_5 \times (BUN-20.44)$	3049.510	-4.315	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (BUN/20.44)^{\theta_5}$	3049.667	-4.158	unstable
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (BUN/20.44))$	3053.034	-0.791	-
Added covariate on V – serum creatinine (Scr)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_5 \times (Scr-0.99)$	3049.556	-4.269	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (Scr/0.99)^{\theta_5}$	3053.655	-0.170	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_5 \times (Scr/0.99))$	3050.338	-3.487	unstable

หมายเหตุ-

- Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV ระหว่างแบบจำลอง covariate model และ base model,
- * Δ OFV > 3.8 (χ^2 20.05; degree of freedom =1); statistically significance ($p < 0.05$),
- Not Available (NA) ไม่สามารถประเมินค่าพารามิเตอร์จากแบบจำลองได้,
- Unstable หมายถึง แบบจำลองไม่เสถียร หลังเติมปัจจัยทางคลินิก เนื่องจาก 95% CI of Theta include ZERO
- Include หมายถึง แบบจำลองที่ถูกเลือกเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ในขั้นถัดไป

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของ stepwise forward addition ขั้นที่ 2 พบว่า total bilirubin (TB) ในรูปแบบแบบจำลอง $(TB/1.9)^{-0.096}$ เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่า apparent clearance ของยา ทาโครลิมีส เนื่องจาก เมื่อเพิ่มปัจจัย total bilirubin เข้าสู่แบบจำลอง ค่า OFV ลดลงมากที่สุด เมื่อเทียบกับค่า OFV ของ base model (Δ OFV = -30.921) ดังนั้น total bilirubin จึงถูกนำเข้าสู่แบบจำลอง full model และนำไปวิเคราะห์ต่อในขั้นตอนของ stepwise forward addition อันดับ ที่ 3 ต่อไป ดังแสดงในตารางที่ 14 ทั้งนี้ เมื่อ total bilirubin ถูกพิจารณาเป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีนัยสำคัญทางสถิติอันดับที่ 2 ในขั้นตอนการวิเคราะห์หาปัจจัยทางคลินิกในอันดับต่อไป จะไม่พิจารณาทดสอบ bilirubin เนื่องจาก ปัจจัยทั้งสองมีความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรง (Collinearity)

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายของยาทางโครลิสมัสที่เติมเข้าไปเป็นอันดับที่ 3

STEP 3 Covariate model	OFV	Δ OFV	Remark
Model from STEP2; CL/F = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.9)^{0.5}$ V/F = θ_2	3022.904	-	-
Added covariate on CL – Bodyweight (BW)			
Linear centered: CL = CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.9)^{0.5} + \theta_6 \times (BW-61)$	3035.602	+12.698	unstable
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.9)^{0.5} \times (BW - 61)^{\theta_6}$	3035.712	+12.808	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.9)^{0.5} \times \exp(\theta_6 \times (BW/61))$	3036.915	+14.011	Unstable
Added covariate on CL – Post operative day (POD)			
Linear centered: CL = CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.7)^{0.5} + \theta_6 \times (POD-29)$	3034.988	+12.084	unstable
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.7)^{0.5} \times (POD/29)^{\theta_6}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.7)^{0.5} \times \exp(\theta_6 \times (POD/29))$	3037.940	+15.036	-
Added covariate on CL – aspartate aminotransferase (AST)			
Linear centered: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} + \theta_5 \times (AST-39)$	3037.851	+14.947	-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (AST/39)^{\theta_5}$	3038.224	+15.320	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times \exp(\theta_5 \times (AST/39))$	3037.250	+14.346	-
Added covariate on CL – alanine aminotransferase (ALT)			
Linear centered: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.7)^{0.5} + \theta_6 \times (ALT-476)$	3038.992	+16.088	-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.7)^{0.5} \times (ALT/476)^{\theta_6}$	3039.170	+16.266	-
Exponential with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.7)^{0.5} + \theta_6 \times (ALT/476)$	NA	-	-
Added covariate on CL – alkaline phosphatase (ALP)			
Linear centered: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.7)^{0.5} + \theta_6 \times (ALP-87)$	3039.192	+16.288	-
Power with normalized covariate: CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{0.4} \times (TB/1.7)^{0.5} \times (ALP/87)^{\theta_6}$	3039.144	+16.240	-

STEP 3 Covariate model	OFV	Δ OFV	Remark
Model from STEP2; $CL/F = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.9)^{\theta_5}$ $V/F = \theta_2$	3022.904	-	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} \times \exp(\theta_6 \times (ALP/87))$	3039.732	+16.828	-
Added covariate on CL – gamma-glutamyl transferase (GGT)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} + \theta_6 \times (GGT-127)$	3028.218	+5.314	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} \times (GGT/127)^{\theta_6}$	3035.201	+12.297	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} \times \exp(\theta_6 \times (GGT/127))$	3030.887	+7.983	-
Added covariate on CL – albumin (ALB)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} + \theta_6 \times (ALB-30.41)$	3033.245	+10.341	unstable
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} \times (ALB/30.41)^{\theta_6}$	3035.491	+12.587	unstable
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} \times \exp(\theta_6 \times (ALB/30.41))$	3032.980	+10.076	unstable
Added covariate on CL– blood urea nitrogen (BUN)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} + \theta_6 \times (BUN-24)$	3029.975	+7.071	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} \times (BUN/24)^{\theta_6}$	2988.606	-34.298	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} \times \exp(\theta_6 \times (BUN/24))$	2986.602	-36.302	-
Added covariate on CL– serum creatinine (Scr)			
Linear centered: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} + \theta_6 \times (Scr-1.12)$	2993.732	-29.172	-
Power with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} \times (Scr/1.12)^{\theta_6}$	2990.407	-32.497	-
Exponential with normalized covariate: $CL = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.7)^{\theta_5} \times \exp(\theta_6 \times (Scr/1.12))$	2992.112	-30.792	-
Added covariate on V – Body weight (BW)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_6 \times (BW-66)$	3036.129	+13.225	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (BW/66)^{\theta_6}$	3036.018	+13.114	unstable
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_6 \times (BW/66))$	3038.906	+16.002	-
Added covariate on V – Post operative day (POD)			

STEP 3 Covariate model	OFV	Δ OFV	Remark
Model from STEP2; $CL/F = \theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.9)^{\theta_5}$ $V/F = \theta_2$	3022.904	-	-
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_6 \times (POD-29)$	3049.488	+26.584	NS
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (POD/29)^{\theta_6}$	NA	-	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_6 \times (POD/29))$	3053.098	+30.194	-
Added covariate on V – aspartate aminotransferase (AST)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_6 \times (AST-39)$	3039.869	+16.965	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (AST/39)^{\theta_6}$	3039.848	+16.944	unstable
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_6 \times (AST/39))$	3036.103	+13.199	unstable
Added covariate on V– alanine aminotransferase (ALT)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_6 \times (AST-476)$	3038.927	+16.023	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (AST/476)^{\theta_6}$	3033.995	+11.091	unstable
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_6 \times (AST/476))$	3034.692	+11.788	unstable
Added covariate on V – alkaline phosphatase (ALP)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_6 \times (ALP-87)$	3051.126	+28.222	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (ALP/87)^{\theta_6}$	3032.994	+10.090	unstable
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_6 \times (ALP/87))$	3034.721	+11.817	unstable
Added covariate on V – gamma-glutamyl transferase (GGT)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_6 \times (GGT-127)$	3039.291	+16.387	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (GGT/127)^{\theta_6}$	3036.214	+13.310	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_6 \times (GGT/127))$	NA	-	-
Added covariate on V – albumin (ALB)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_6 \times (ALB-30.41)$	3036.120	+13.216	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (ALB/30.41)^{\theta_6}$	3035.953	+13.049	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_6 \times (ALB/30.41))$	NA	-	-
Added covariate on V – blood urea nitrogen (BUN)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_6 \times (BUN-24)$	3036.130	+13.226	unstable
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (BUN/24)^{\theta_6}$	3036.279	+13.375	-
Exponential with normalized cov: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_6 \times (BUN/24))$	3039.241	+16.337	unstable
Added covariate on V – serum creatinine (Scr)			
Linear centered: $V = \theta_2 + \theta_6 \times (Scr-1.12)$	3036.412	+13.508	unstable

STEP 3 Covariate model	OFV	Δ OFV	Remark
Model from STEP2; CL/F = $\theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.9)^{\theta_5}$ V/F = θ_2	3022.904	-	-
Power with normalized covariate: $V = \theta_2 \times (Scr/1.12)^{\theta_6}$	3039.745	+16.841	-
Exponential with normalized covariate: $V = \theta_2 \times \exp(\theta_6 \times (Scr/1.12))$	3039.743	+16.839	-

หมายเหตุ-

- Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV ระหว่างแบบจำลอง covariate model และ base model,
- * Δ OFV > 3.8 ($\chi^2_{0.05}$; degree of freedom = 1); statistically significance (p < 0.05),
- Not Available (NA) ไม่สามารถประเมินค่าเภสัชจลนศาสตร์จากแบบจำลองได้,
- Unstable หมายถึง แบบจำลองไม่เสถียร หลังเติมปัจจัยทางคลินิก เนื่องจาก 95% CI of Theta include ZERO
- Include หมายถึง แบบจำลองที่ถูกเลือกเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ในขั้นถัดไป

ภายหลังการทดสอบปัจจัยทางคลินิกที่คาดว่าจะมีผลต่อปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมัส ด้วยวิธี stepwise forward addition อันดับที่ 3 แล้ว ไม่พบปัจจัยอื่นๆที่สามารถลดค่า OFV ได้อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น แบบจำลอง full model มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัส โดยมีรายละเอียด ดังนี้ CL/F of tacrolimus = $26.2 \times (\text{hemoglobin (HB)}/11)^{-0.802} \times (\text{total bilirubin (TB)}/1.9)^{-0.096}$ (ลิตร/ชั่วโมง) และ V/F of tacrolimus = 890 ลิตร จากนั้นนำแบบจำลองดังกล่าวมาวิเคราะห์ด้วย stepwise backward elimination ดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ผลการวิเคราะห์แบบจำลองของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมัสที่นำออกจาก Full model ที่ละ 1 ปัจจัย

Model (Stepwise backward elimination)	OFV	Δ OFV	Remark
Full model; CL/F = $\theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4} \times (TB/1.9)^{\theta_5}$ V/F = θ_2	3022.904	-	-
Eliminated HB:			
CL = $\theta_1 \times (TB/1.9)^{\theta_4}$ V/F = θ_2	3074.392	+51.488*	Include
Eliminated TB:			
CL = $\theta_1 \times (HB/11)^{\theta_4}$ V/F = θ_2	3059.611	+36.707*	Include

หมายเหตุ-

- Δ OFV คือ ผลต่างของค่า OFV ระหว่างแบบจำลอง covariate model และ base model,
- * Δ OFV > 6.64 ($\chi^2_{0.01}$; degree of freedom = 1); statistically significance (p < 0.01), - Include หมายถึง แบบจำลองที่ถูกเลือกไว้ใน final model

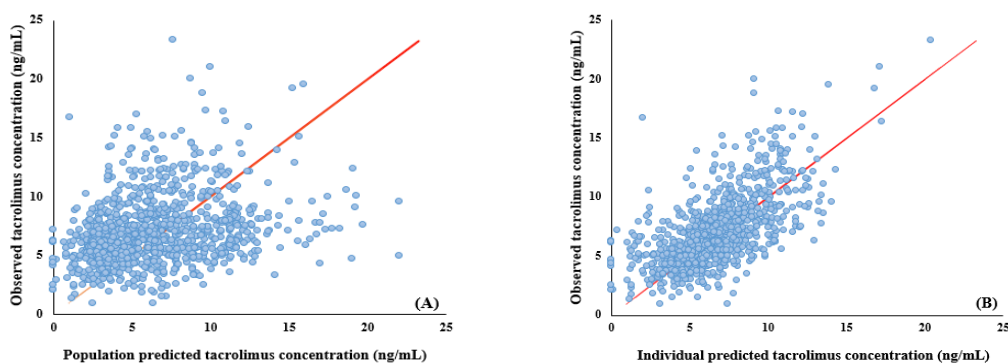
ภายหลังการวิเคราะห์ปัจจัยทางคลินิกที่คาดว่าจะมีผลต่อปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมัส ด้วยวิธี stepwise backward elimination พบว่าเมื่อนำปัจจัยฮีโมโกลบิน และ total bilirubin ออกจากแบบจำลอง ส่งผลให้ค่า OFV ของแบบจำลองเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($OFV > 10.83$) ดังนั้น แบบจำลอง final model จึงมีรายละเอียด ดังนี้ $CL/F \text{ of tacrolimus} = 26.2 \times (\text{hemoglobin (HB)}/11)^{-0.802} \times (\text{total bilirubin (TB)}/1.9)^{-0.096}$ (ลิตร/ชั่วโมง) และ $V/F \text{ of tacrolimus}$ มีค่าเท่ากับ 890 ลิตร

4.4 การวิเคราะห์แบบจำลอง final model และการทดสอบความถูกต้อง

4.4.1 การวิเคราะห์จากกราฟ (graphical analysis)

โดยพิจารณาความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของ final model โดยเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่วัดได้จริงของยา (observed concentration) กับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำนายได้ ซึ่งประกอบด้วย population predicted concentration (PRED) และ individual predicted concentration (IPRED) โดยข้อมูลที่มีความสอดคล้องพอดีควรกระจายรอบ line of identity และเส้นแนวโน้มของข้อมูล

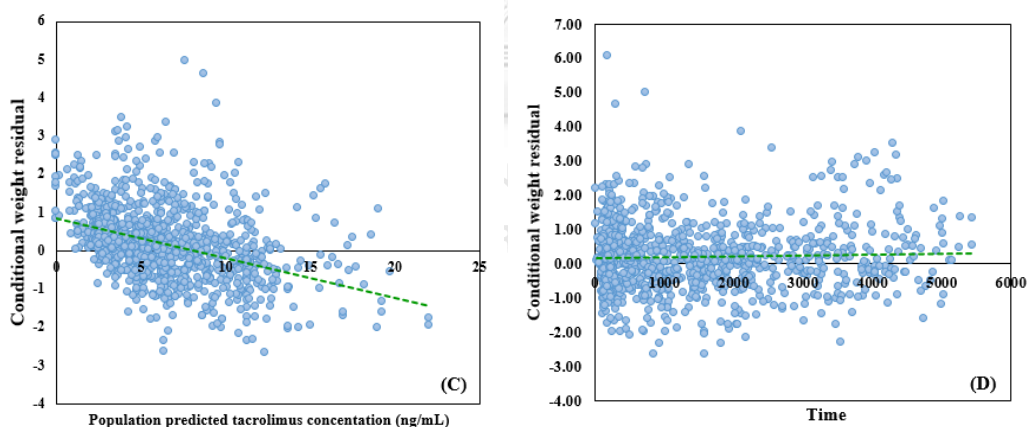
เมื่อประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของ final model พบความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่วัดได้จริงของยาทาโครลิมัส (observed tacrolimus concentration) กับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำนายได้ (population predicted concentration, PRED (รูปที่ 13(A)) และ individual predicted concentration, IPRED ของยาทาโครลิมัส (รูปที่ 13(B)) มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน



รูปที่ 13 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ final model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่วัดได้จริง (observed tacrolimus concentration) กับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำนายได้ (PRED และ IPRED)

เมื่อเส้นสีแดง (—) คือ line of identity

รวมถึงพิจารณาความสัมพันธ์ของ conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) (รูปที่ 14(C)) และความสัมพันธ์ระหว่าง CWRES กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของยาทาโครลิมัส (เวลาภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ) (รูปที่ 14(D))



รูปที่ 14 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ Final model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับค่า PRED และความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมัส (เวลาภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ)

4.4.2 การวิเคราะห์ bootstrap

จากการศึกษา เมื่อนำ final model ของยาทาโครลิสมารวบรวมวิเคราะห์ด้วยวิธี bootstrap โดยสุ่มตัวอย่างใหม่เพื่อนำมาใช้ทดสอบแบบจำลองจำนวน 1,000 iterations ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการวิจัยในกลุ่มตัวอย่างของ final model อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก bootstrap (ดังข้อมูลในตารางที่ 16) แสดงว่า แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวจึงมีความถูกต้องและเหมาะสมสามารถทำนายค่า CL/F ของยาทาโครลิสมในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับช่วงวันหลังการผ่าตัดตั้งแต่วันที่ 8 ถึงเดือนที่ 6

ตารางที่ 16 Parameter estimates for the final model and bootstrap results

Parameters	Final model		Bootstrap ^b	
	Estimate ^a	%RSE	Median	95% CI
CL/F (L/h)	26.20	7.33	26.46	22.60 – 30.70
IIV _{CL/F} (CV%)	40.10	22.60	40.08	29.94 – 48.20
θ_{HB}	-0.802	20.90	-0.773	-1.17 to -0.35
θ_{TB}	-0.096	37.10	-0.11	-0.24 to -0.04
V/F (L)	890	21.50	1034.45	552 – 1830
IIV _{V/F} (CV%)	80.30	37.80	80.52	28.03 – 110.07
Ka (h ⁻¹)	4.48, fixed	–	4.48, fixed	–
Residual variability, additive error, (ng/mL)	6.05	11.6	5.97	4.7 – 7.46

- ^aPopulation mean values of the final model from NONMEM analysis

- ^bAssessed by nonparametric bootstrap method (n=1000 iterations) of the final model

- RSE, Relative Standard Error, is calculated as 100 x (SD/mean value);

- 95% nonparametric confidential interval (95% CI) is displayed as the 2.5th , 97.5th percentile of the bootstrap estimates

- IIV, Interindividual variability.

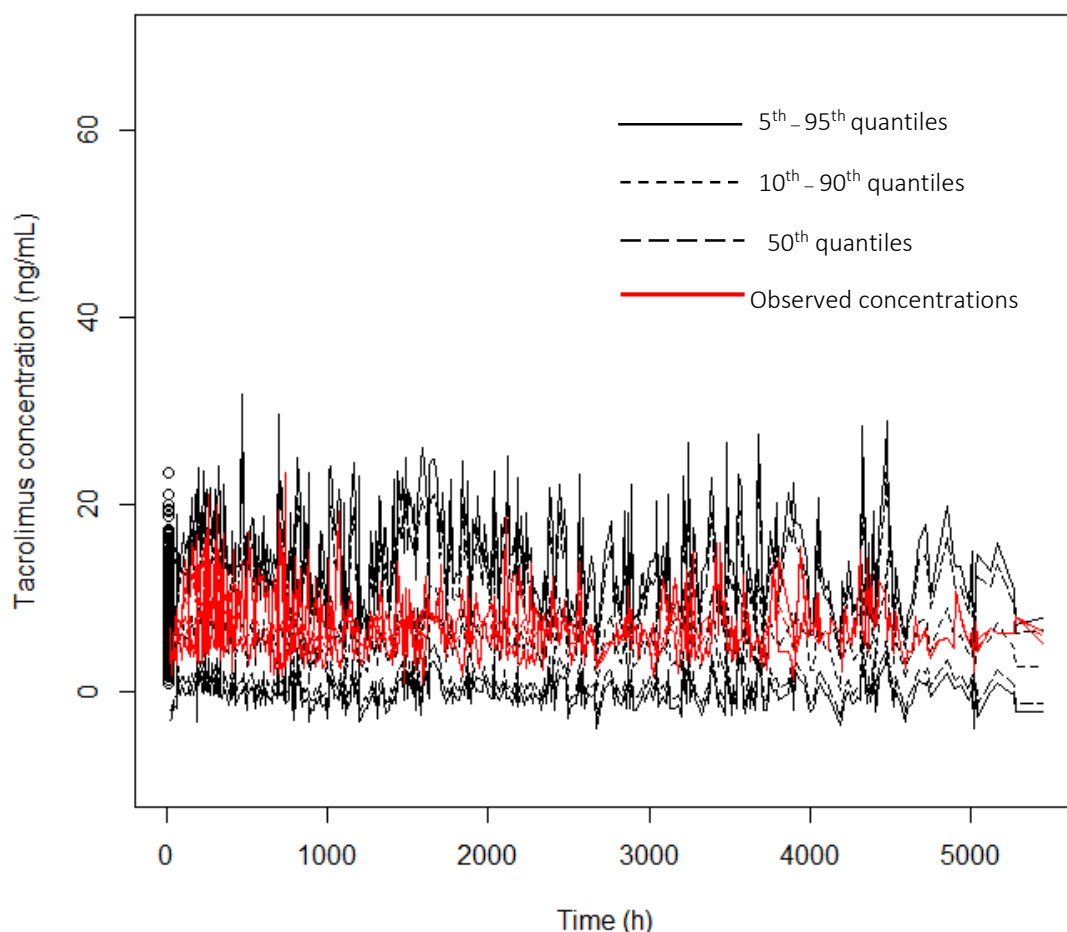
- CL/F, apparent oral clearance (L/h); V/F, apparent volume of distribution (L); Ka, absorption rate constant (/h); HB,

hemoglobin (g/dL); TB, total bilirubin; θ_{HB} , influential factor for hemoglobin on CL/F; θ_{TB} , influential factor for total bilirubin on CL/F

4.4.3 การประเมิน visual predictive check (VPC)

การประเมิน VPC ของ final model ทำได้โดยการจำลองข้อมูลจำนวน 1,000 ตัวอย่าง จากนั้นประเมินร้อยละของ outside observed concentrations สำหรับแบบจำลองที่มีความเหมาะสมจะมีผลลัพธ์ของ observed concentrations อยู่นอกช่วงข้อมูลเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10 – 90 ไม่เกินร้อยละ 10

จากการศึกษาครั้งนี้ รายงาน tacrolimus observed concentration อยู่นอกช่วงข้อมูลเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10 – 90 ที่ร้อยละ 3.19 แสดงว่า แบบจำลองดังกล่าวมีความน่าเชื่อถือ ดังแสดงในรูปที่ 15 จากกราฟ เส้นสีแดง หมายถึง observed concentrations ซึ่งตกอยู่ภายใต้เส้นสีดำ ซึ่งเป็น model simulated average trend lines ที่อยู่ในช่วงควอไทล์ที่ 5 – 95



รูปที่ 15 การประเมิน visual predictive check ของ final model

บทที่ 5

อภิปรายผล

ทาโครลิมีสเป็นยาควบคุมภูมิคุ้มกันหลักที่ใช้ภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ การกำหนดขนาดยาทาโครลิมีสให้อยู่ในช่วงเป้าหมายอาจทำได้ยาก เนื่องจากยามีดัชนีการรักษาแคบ มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งระหว่างบุคคลและภายในบุคคลสูง และอาจได้รับผลกระทบจากปัจจัยทางด้านพันธุกรรม (70, 71)

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective analytical study) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย ณ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าจำนวน 50 ราย จากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 90 ราย ในช่วงปี พ.ศ.2540 – 2561 ด้วยเหตุผลการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา มีดังนี้ อายุต่ำกว่า 18 ปี (4 ราย) ใช้ยาควบคุมภูมิคุ้มกันชนิดอื่น หรือเปลี่ยนยาทาโครลิมีสเป็นยาชนิดอื่นก่อน 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ (13 ราย) ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับและไต (3 ราย) และไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลได้ (20 ราย) โดยพบว่าระดับยาทาโครลิมีสที่บันทึกไว้ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลมีจำนวนทั้งสิ้น 1884 จุด ตัวอย่างจากผู้ป่วยจำนวน 50 รายที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้า โดยระดับยาทาโครลิมีสบางจุดตัวอย่างถูกคัดเลือกออกจากการศึกษาด้วยเหตุผล ดังนี้ ระดับยาในช่วงวันที่ 0 – 7 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ (163 จุด) ระดับยาทาโครลิมีสที่ต่ำกว่า lower of quantification (2 จุด) และระดับยาทาโครลิมีสที่ไม่ระบุเวลาเจาะวัด (7 จุด) โดยการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ครั้งนี้ อาศัยข้อมูลความเข้มข้นยาทาโครลิมีสจำนวน 1,012 จุดจากข้อมูลระดับยาทาโครลิมีสที่ใช้ในการศึกษานี้ ซึ่งเป็นระดับยาทาโครลิมีสต่ำสุดก่อนรับประทานยาทาโครลิมีสรูปแบบ oral immediate-release (Porgraf®) มื้อถัดไป 30 นาทีจำนวน 1,012 จุดตัวอย่างจากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 50 ราย ในช่วงวันที่ 8 ถึง เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ ภายหลังการสร้างแบบจำลองพบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่อธิบายลักษณะของข้อมูลตัวกล่าวได้ คือ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง มีการดูดซึมและการกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา (One compartment with first order absorption and elimination) โดยภายหลังการทดสอบแบบจำลองชนิด 2 ห้องพบว่า ลักษณะข้อมูลที่ศึกษาไม่เอื้ออำนวยต่อการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองชนิด 2 ห้อง

เนื่องจาก ขาดข้อมูลระดับยาทาโครลิสม์สภายหลังผู้ป่วยรับประทานยา ค่าคงที่ของการดูดซึมยา (absorption rate constant, K_a) ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ถูกกำหนดด้วยค่าคงที่ 4.48 ต่อชั่วโมง โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Jusko และคณะ(68) เนื่องจาก ข้อมูลความเข้มข้นยาทาโครลิสม์สที่ใช้ในการวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็นระดับยาทาโครลิสม์สต่ำสุดก่อนให้ยามื้อถัดไป จากข้อมูลที่มีอยู่จึงทำให้ไม่สามารถประมาณค่า absorption rate constant (K_a) ได้อย่างจำเพาะ เนื่องจาก ขาดข้อมูลระดับยาภายหลังการรับประทานยา ภายหลังการสร้างแบบจำลอง base model พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิสม์ส มีค่า CL/F และ V/F เท่ากับ 25.60 ลิตรต่อชั่วโมง และ 944 ลิตรตามลำดับ โดยมีค่า IV ของ CL/F และ V/F เท่ากับ 41.20% และ 86.70% ตามลำดับ

ในการสร้างแบบจำลอง covariate เพื่อค้นหาปัจจัยทางคลินิกที่อาจมีอิทธิพลต่อความผันแปรของยาทาโครลิสม์ส โดยการศึกษาครั้งนี้ศึกษาปัจจัยทางคลินิกจำนวน 13 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก ค่าฮีโมโกลบิน ค่าฮีมาโทคริต ค่าการทำงานของตับ (AST, ALT, ALP, GGT, TB, DB) ค่าการทำงานของไต (BUN, SCr) ค่าอัลบูมิน ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ โดยลักษณะข้อมูลของปัจจัยทางคลินิกเหล่านี้อยู่ในรูปแบบ continuous variables ภายหลังการค้นหาปัจจัยทางคลินิกด้วย stepwise approach พบว่าปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, HB) และ total bilirubin (TB) สามารถอธิบายความสัมพันธ์ได้ด้วยสมการ $CL/F (L/h) = 26.2 \times (HB/11)^{-0.802} \times (TB/1.9)^{-0.096}$ และ $V/F = 840 L$ จากสมการดังกล่าว พบว่า แต่ยังไม่พบว่ามีปัจจัยทางคลินิก 13 ปัจจัยที่ศึกษานี้มีผลต่อค่า V/F

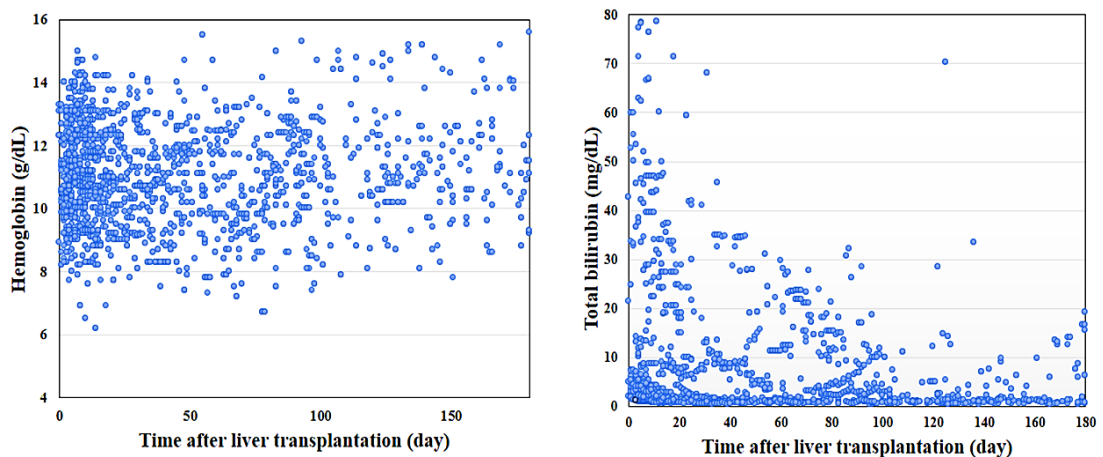
จากสมการทำนายค่า CL/F ของยาทาโครลิสม์สนั้น พบว่า ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีค่าฮีโมโกลบินเท่ากับ 11 กรัมต่อเดซิลิตร และมีค่า total bilirubin เท่ากับ 1.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะมีค่า CL/F ของยาทาโครลิสม์สเท่ากับค่าคงที่ 26.2 L/h หากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับมีระดับ HB ที่ลดลง หรือ ระดับ TB ที่เพิ่มสูงขึ้นมีผลทำให้ค่า CL/F ของยาทาโครลิสม์สเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจมีผลต่อระดับยาทาโครลิสม์สในเลือด

จากข้อมูลระดับยาทาโครลิสม์สที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าระดับ HB เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อ CL/F ของยาทาโครลิสม์สอย่างมีนัยสำคัญลำดับแรก โดยอาจสามารถอธิบายอิทธิพลของระดับ HB ต่อค่า CL/F ได้จากการกระจายตัวของยาทาโครลิสม์สในเซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่โดยมีค่า whole blood-to-plasma ratio เท่ากับ 35 (พิสัย 12-67) (25) ดังนั้น เมื่อระดับ HB ลดลงจะส่งผล

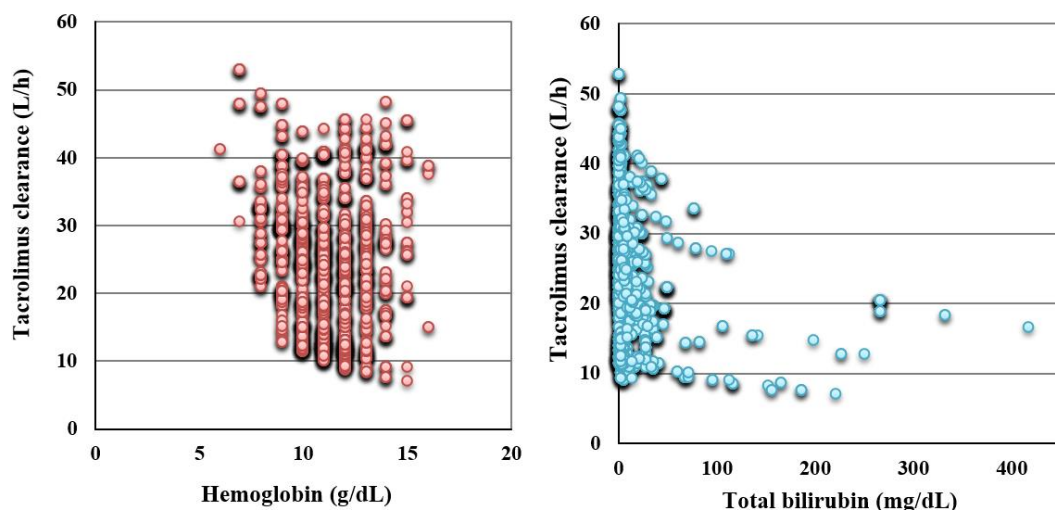
ทำให้สัดส่วนของยาทาโครลิมส์ในรูปอิสระ (unbound fraction) สูงขึ้น ส่งผลต่อระดับยาทาโครลิมส์ในเลือดลดลงจากการจัดยาทาโครลิมส์ในรูปอิสระเพิ่มขึ้น จากผลการศึกษาดังกล่าวมีความสอดคล้องกับการศึกษาที่รายงานในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่รายงานว่า HB เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมส์(69) จากการติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตตลอดช่วง 6 เดือนภายหลังปลูกถ่ายไต ระดับ HB เฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ในช่วงมากกว่าหรือเท่ากับ 10 กรัมต่อเดซิลิตร จากการวิเคราะห์สมการของแบบจำลองพบว่าค่า CL/F ของยาทาโครลิมส์จะเพิ่มขึ้น 20 – 25% เมื่อระดับ HB ลดลงน้อยกว่า 9 กรัมต่อเดซิลิตร (ดังรูปที่ 14) ข้อมูลดังกล่าวนี้อาจใช้เป็นแนวทางในการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาทาโครลิมส์ได้ โดยแพทย์ควรติดตามระดับยาทาโครลิมส์เพื่อป้องกันระดับยาทาโครลิมส์ต่ำกว่าช่วงการรักษาในช่วงที่ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจาง หรือสูญเสียเลือด และพิจารณาตรวจวัดระดับยาทาโครลิมส์อีกครั้งภายหลังดำเนินการแก้ไขภาวะดังกล่าวให้กับผู้ป่วย

อีกหนึ่งปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่า CL/F คือ ระดับ TB การศึกษาในอดีตรายงานระดับ TB ว่า ระดับ TB เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับค่า CL/F ของยาทาโครลิมส์ที่ลดลง (33, 40, 64) ซึ่งอธิบายเหตุผลดังกล่าวจากธรรมชาติของยาทาโครลิมส์ที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางน้ำดีเป็นหลัก และระดับ TB เป็นค่าทางห้องปฏิบัติการที่แสดงการทำงานของท่อทางเดินน้ำดี (biliary tract) (40) ซึ่งมีผลต่อการจัดยาทาโครลิมส์ออกจากร่างกาย ดังนั้นระดับ TB ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจมีสาเหตุจากภาวะท่อน้ำดีอุดตันซึ่งมีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยาทาโครลิมส์และมีภาวะท่อน้ำดีอุดตันจะมีระดับยาทาโครลิมส์ในเลือดที่สูงกว่าปกติ (72) หรือบางกรณี จากประสบการณ์ของอายุรแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่า ค่า total bilirubin ที่สูงเกินค่าปกติอาจมีสาเหตุมาจากภาวะ graft dysfunction ได้ โดยจากการติดตามระดับ TB ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในการศึกษานี้ พบว่า ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีระดับ TB สูงกว่าช่วงปกติและค่อยๆลดลงสู่ช่วงปกติภายหลังปลูกถ่ายไตไปแล้วประมาณ 3 เดือน จากสมการของแบบจำลองพบว่า เมื่อค่า TB เพิ่มขึ้นมากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่งผลทำให้ค่า CL/F ของยาทาโครลิมส์ลดลง 10 – 20 % (ดังรูปที่ 17) จากข้อมูลดังกล่าว แพทย์อาจพิจารณาติดตามระดับยาทาโครลิมส์ในเลือด เมื่อผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีภาวะ hyperbilirubinemia เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมส์ที่อาจสูงกว่าช่วงการรักษา หรือเฝ้าระวังการเกิดภาวะ graft dysfunction ที่อาจเกิดขึ้นได้ ทั้งนี้ปัจจัยทางคลินิกอีก 11 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก ค่าการทำงานของตับ (AST, ALT, ALP, GGT, TB, DB) ค่าการทำงานของไต (BUN, SCr) ค่าอัลบูมิน ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต อาจมีอิทธิพล

ต่อความผันแปรของยาทาโครลิมีสก็เป็นไปได้ แต่เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูลในการศึกษานี้ จึงไม่อาจสามารถบ่งชี้อิทธิพลของปัจจัยทางคลินิกดังกล่าวได้ในการศึกษานี้ นอกจากนี้ ยังไม่พบปัจจัยทางคลินิกที่ศึกษาในครั้งนี้มีอิทธิพลต่อค่า V/F ของยาทาโครลิมีส ซึ่งอาจจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปในการศึกษาต่อไป โดยอาจพิจารณาการศึกษาาระดับยาทาโครลิมีสในช่วงภายหลังการรับประทานยา เพื่อให้ทราบแนวโน้มของระดับยาในช่วงการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย



รูปที่ 16 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีโมโกลบินและค่า total bilirubin
กับวันภายหลังการปลูกถ่ายตับ



รูปที่ 17 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ HB และ TB
กับค่าการขจัดยาทาโครลิมีส (tacrolimus clearance)

การศึกษานี้สนใจศึกษาอิทธิพลของค่าเอนไซม์ตับต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ยาทาโครลิมีส แต่ไม่พบอิทธิพลของค่าเอนไซม์ตับเป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีนัยสำคัญต่อความผันแปร ของยาทาโครลิมีส อาจมีสาเหตุจาก ยาทาโครลิมีสมีคุณสมบัติเป็น low hepatic extraction drug ซึ่งยาที่มีคุณสมบัตินี้ ตับจะมีความสามารถในการจัดยาชนิดนั้นในระดับต่ำ โดยการกำจัดยาชนิดนั้น ออกจากร่างกาย จะพิจารณาสัดส่วนของยาในรูปอิสระ และความสามารถของตับในการกำจัดยา (intrinsic clearance) โดยไม่คำนึงถึงอัตราการไหลของเลือดไปยังตับ ดังนั้น การกำจัดยาที่มี คุณสมบัติ low hepatic extraction ratio จะพิจารณาถึงยาชนิดอื่นๆที่ใช้ร่วมที่มีคุณสมบัติเป็น เอนไซม์กระตุ้น และเอนไซม์ยับยั้งการทำงานของ cytochrome P4503A เนื่องจาก อาจมีผลต่อการ อัตราการกำจัดยา นอกจากนี้ควรพิจารณาความสามารถในการจับกับโปรตีนของยาชนิดนั้น (7, 73) จากคุณสมบัติเฉพาะตัวของยาทาโครลิมีสที่กล่าวมา อิทธิพลของเอนไซม์ตับจึงอาจไม่มีบทบาทที่ สัมพันธ์กับการกำจัดยาทาโครลิมีสโดยตรง อย่างไรก็ตาม ค่าเอนไซม์ตับที่เคยถูกรายงานว่ามีผลต่อ เภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสจากการศึกษาก่อนหน้านี้ คือ เอนไซม์ Alanine aminotransferase (ALT) โดย ALT ถูกรายงานว่ามีความสัมพันธ์เชิงลบต่อค่า CL/F ของยาทาโครลิมีส โดยพบว่าเมื่อ ระดับ ALT เพิ่มขึ้น ค่า CL/F ของยาทาโครลิมีสจะลดลงในช่วงต้นภายหลังปลูกถ่ายตับ ซึ่งการศึกษา ดังกล่าวทำการศึกษาในช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับ (40, 74) สำหรับการศึกษาครั้งนี้ ระยะเวลาในการศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่มีอิทธิพลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโคร ลิมีสครอบคลุมการปลูกถ่ายตับตั้งแต่ช่วงแรกจนถึงช่วงคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายตับ (เดือนที่ 6) โดย ปัจจัยทางคลินิกที่พบว่ามีอิทธิพลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญ จะสามารถ นำเอาปัจจัยทางคลินิكدังกล่าวมาประยุกต์เป็นค่าทางห้องปฏิบัติการใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยได้ ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ รวมถึงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้ จากการศึกษานำไปใช้เพื่อประมาณขนาดยาที่คาดว่าจะให้ระดับยา

ทาโครลิมีส

เป้าหมาย.

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับนี้เป็นการศึกษาครั้งแรกในประเทศไทย โดยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสรูปแบบ oral immediate-release ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับผู้ใหญ่ชาวไทยมีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบหนึ่งห้อง มีการดูดซึมและการกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา (one compartment model with first-order absorption and elimination)

ผลการวิจัยพบว่า อัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) มีค่าเท่ากับ 26.2 ลิตรต่อชั่วโมง (ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 40.1 %) ปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution, V/F) เท่ากับ 890 ลิตร (ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 80.3 %) และค่าคงที่ของการดูดซึมยา (absorption rate constant, Ka) อ้างอิงจากการศึกษาของ Jusko และคณะ โดยมีค่าเท่ากับ 4.48 ต่อชั่วโมง

ปัจจัยทางคลินิกที่มีอิทธิพลต่ออัตราการกำจัดยา คือ ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, HB) และ total bilirubin (TB) โดยสามารถอธิบายความสัมพันธ์ได้ด้วยสมการ $CL/F = 26.2 \times (HB/11)^{-0.802} \times (TB/1.9)^{-0.096}$ จากสมการพบว่า เมื่อระดับ HB หรือ ระดับ TB มีค่าเพิ่มสูงขึ้น ส่งผลต่อค่า CL/F ของยาทาโครลิมีสที่ลดลงในช่วงวันที่ 8 ถึง เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ และยังไม่พบปัจจัยทางคลินิกที่มีผลนัยสำคัญต่อปริมาตรการกระจายยาในการศึกษานี้

การศึกษานี้จะสามารถพัฒนาแนวทางการกำหนดขนาดยาเพื่อให้ระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายที่แม่นยำขึ้นในคลินิกปฏิบัติ โดยพิจารณาปัจจัยทางคลินิกที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ส่งเสริมให้ระดับยาทาโครลิมีสอยู่ในช่วงเป้าหมายได้อย่างรวดเร็ว เพื่อผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดี ลดความเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อนจากยา เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยต่อไป

ข้อเสนอแนะ

1. การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการวิจัยนี้ ศึกษาจากข้อมูลระดับยาทาโครลิมีสที่ติดตามประจำในคลินิกปฏิบัติ จึงมีข้อจำกัดเรื่องการบันทึกเวลารับประทานยา และเวลาตรวจวัดระดับยาในเลือดที่แน่นอนของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้วิจัยจึงจำเป็นต้องกำหนดให้ผู้ป่วยทุกรายรับประทานยาทุก 12 ชั่วโมง และเวลาในการเจาะตรวจวัดระดับยาเป็นเวลาก่อนรับประทานยามื้อถัดไป 30 นาที

2. การศึกษาต่อไป อาจพิจารณาศึกษาระดับยาทาโครลิมีสภายหลังการรับประทานยา ณ จุดเวลาต่างๆ ซึ่งทำให้สามารถหาค่าคงที่ของการดูดซึมยา (absorption rate constant, K_a) ได้ โดยข้อมูลจำเพาะดังกล่าวสามารถนำมาสร้างแบบจำลองให้มีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น และข้อมูลระดับยาทาโครลิมีสในช่วงการดูดซึมยาที่เพียงพอ คาดว่าจะสามารถวิเคราะห์หาปัจจัยทางคลินิกที่มีอิทธิพลต่อค่าปริมาตรการกระจายของยาทาโครลิมีสได้ รวมถึงอาจทำให้พบปัจจัยทางคลินิกอื่นๆ ที่มีอิทธิพลต่อค่าการขจัดยา นอกเหนือจากการศึกษาปัจจุบันนี้

3. การพิจารณาทดสอบความถูกต้องของสมการเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้เพิ่มเติมด้วยวิธี external validation โดยทำนายระดับยาทาโครลิมีสในกลุ่มประชากรใหม่ (validation data) โดยอาศัยการทำนายจากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่วิเคราะห์ได้จากข้อมูลปัจจุบัน (index data) จากนั้น ประเมินความสอดคล้องพอดีของระดับยาทาโครลิมีสที่ทำนายได้ และระดับยาทาโครลิมีสที่วัดได้จริง วิธีดังกล่าวนี้จะสามารถประเมินความถูกต้องและความสามารถในการทำนายของสมการที่ได้จากการวิจัย ก่อนการนำสมการดังกล่าวไปใช้จริงในทางปฏิบัติ

บรรณานุกรม

1. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Annals of surgery*. 1968;168(3):392-415.
2. Nivatvongs S, Sirichindakul B, Nontasuti B, Kongkam P, Rerknimitr R, Kullavanijaya P. Result of orthotopic liver transplantation at King Chulalongkorn Memorial Hospital: the first series from Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2003;86 Suppl 2:S445-50.
3. ศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะสภากาชาดไทย. ข้อมูลสถิติการปลูกถ่ายอวัยวะ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ, 2560 2017 [เข้าถึงเมื่อ 12 กันยายน 2561]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.organdonate.in.th/Download/pdf/odc-news.pdf>.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):433-85.
5. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ, 2560 [เข้าถึงเมื่อ 12 กันยายน 2561]. เข้าถึงได้จาก: http://www.transplantthai.org/upload/170815114538293_MNB.pdf.
6. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(7):1578-85.
7. Beringer P. *Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
8. Rayar M, Tron C, Jezequel C, Beaurepaire JM, Petitcollin A, Houssel-Debry P, et al. High Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in the Early Period After Liver Transplantation Is Associated With Poorer Outcomes. *Transplantation*. 2018;102(3):e108-e114.

9. Food and Drug Administration. Guidance for industry population pharmacokinetics [online]. 1999 Available from:
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/UCM072137.pdf>.
10. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surgery, gynecology & obstetrics. 1963;117:659-76.
11. Maggi U, Azoulay D. Further details from the first human liver transplantation in Europe. Transplantation. 2013;96(6):e47-8.
12. ศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะสภากาชาดไทย. คู่มือการดูแลผู้บริจาคอวัยวะที่มีภาวะสมองตายและประสานงานการปลูกถ่ายอวัยวะข้อมูลสถิติการปลูกถ่ายอวัยวะ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ, 2560 [เข้าถึงเมื่อ 12 กันยายน 2561]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.organdonate.in.th/Download/pdf/guideline.pdf>.
13. Sirivatanauksorn. Y. Liver Transplantation. Bangkok: Duantula press; 2018.
14. Rostaing L, Saliba F, Calmus Y, Dharancy S, Boillot O. Review article: Use of induction therapy in liver transplantation. Transplantation Reviews. 2012;26(4):246-60.
15. McKenna GJ KG. Chapter 91- Induction and maintenance of immunosuppression. Transplantation of the liver (third edition). Philadelphia: W. B. Saunders; 2015.
16. Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2009;22(1):49-60.
17. Kong Y, Wang D, Shang Y, Liang W, Ling X, Guo Z, et al. Calcineurin-Inhibitor Minimization in Liver Transplant Patients with Calcineurin- Inhibitor- Related Renal Dysfunction: A Meta-Analysis. PLOS ONE. 2011;6(9):e24387.
18. Levitsky J, Thudi K, Ison MG, Wang E, Abecassis M. Alemtuzumab induction in non-hepatitis C positive liver transplant recipients. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011;17(1):32-7.
19. Dhesi S, Boland B, Colquhoun S. Alemtuzumab and liver transplantation: a review. Current opinion in organ transplantation. 2009;14(3):245-9.
20. Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. Journal of transplantation. 2009;2009:701464.

21. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clinical pharmacokinetics*. 1995;29(6):404-30.
22. Tacrolimus [Internet]. Micromedex® Healthcare Series [cited 17/11/17]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
23. Sikma MA, van Maarseveen EM, van de Graaf EA, Kirkels JH, Verhaar MC, Donker DW, et al. Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(9):2301-13.
24. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical pharmacokinetics*. 2004;43(10):623-53.
25. Beringer PM. *Winter's basic clinical pharmacokinetics*. 6 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2018.
26. Alak AM. Measurement of tacrolimus (FK506) and its metabolites: a review of assay development and application in therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies. *Therapeutic drug monitoring*. 1997;19(3):338-51.
27. Chan Y-H, Ho C-S, Shek C-C, Wong K-M, Chak W-L, Choi K-S, et al. Measurement of Whole Blood Tacrolimus Level by High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry in Renal Transplant Recipients — A Single Center Perspective. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2005;7(2):65-9.
28. Wallemacq P, Goffinet JS, O'Morchoe S, Rosiere T, Maine GT, Labalette M, et al. Multi-site analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT tacrolimus assay. *Therapeutic drug monitoring*. 2009;31(2):198-204.
29. Staatz CE, Taylor PJ, Lynch SV, Willis C, Charles BG, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children who receive cut-down or full liver transplants. *Transplantation*. 2001;72(6):1056-61.
30. Sam WJ, Aw M, Quak SH, Lim SM, Charles BG, Chan SY, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Asian paediatric liver transplant patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;50(6):531-41.

31. MacFarlane GD, Venkataramanan R, McDiarmid SV, Pirsch JD, Scheller DG, Ersfeld DL, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus in pediatric liver transplant patients. *Pediatric transplantation*. 2001;5(2):119-24.
32. Mittal N, Thompson JF, Kato T, Tzakis AG. Tacrolimus and diarrhea: pathogenesis of altered metabolism. *Pediatric transplantation*. 2001;5(2):75-9.
33. Li D, Lu W, Zhu J-Y, Gao J, Lou Y-Q, Zhang G-L. Population pharmacokinetics of tacrolimus and CYP3A5, MDR1 and IL-10 polymorphisms in adult liver transplant patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2007;32(5):505-15.
34. Sam WJ, Tham LS, Holmes MJ, Aw M, Quak SH, Lee KH, et al. Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Whole Blood and Plasma in Asian Liver Transplant Patients. *Clinical pharmacokinetics*. 2006;45(1):59-75.
35. Zhang Y YJ, Zhu LQ and Wang N. Effects on pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *SM J Pharmac Ther*. 2016;2(1):1012.
36. Zahir H, McCaughan G, Gleeson M, Nand RA, McLachlan AJ. Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;57(3):298-309.
37. Guy-Viterbo V, Scohy A, Verbeeck RK, Reding R, Wallemacq P, Musuamba FT. Population pharmacokinetic analysis of tacrolimus in the first year after pediatric liver transplantation. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(8):1533-42.
38. Musuamba FT, Guy-Viterbo V, Reding R, Verbeeck RK, Wallemacq P. Population pharmacokinetic analysis of tacrolimus early after pediatric liver transplantation. *Therapeutic drug monitoring*. 2014;36(1):54-61.
39. 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. *Transplantation Proceedings*. 2004;36(5):1506-11.
40. Zhu L, Yang J, Zhang Y, Jing Y, Zhang Y, Li G. Effects of CYP3A5 genotypes, ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism on pharmacokinetics of Tacrolimus in Chinese adult liver transplant patients. *Xenobiotica*. 2015;45(9):840-6.
41. P. FLam. Handbook of liver disease. 4 th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

42. Abu-Elmagd K, Fung JJ, Alessiani M, Jain A, Venkataramanan R, Warty VS, et al. The effect of graft function on FK506 plasma levels, dosages, and renal function, with particular reference to the liver. *Transplantation*. 1991;52(1):71-7.
43. Staats CE, Willis C, Taylor PJ, Lynch SV, Tett SE. Toward better outcomes with tacrolimus therapy: population pharmacokinetics and individualized dosage prediction in adult liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(2):130-7.
44. Lu Y-x, Su Q-h, Wu K-h, Ren Y-p, Li L, Zhou T-y, et al. A population pharmacokinetic study of tacrolimus in healthy Chinese volunteers and liver transplant patients. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015;36(2):281-8.
45. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์. เกล็ดข้อบ่งชี้ในโรคไตเรื้อรัง. กรุงเทพมหานคร: บริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด. 2015.
46. Jacobson P, Ng J, Ratanatharathorn V, Uberti J, Brundage RC. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in hematopoietic cell transplant (HCT) patients. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(8):753-8.
47. บราลี ปัญญาวิฑูโร. หลักการและการประยุกต์เภสัชจลนศาสตร์คลินิก. กรุงเทพมหานคร: โอ.เอส.พรีนติ้ง เฮ้าส์. 2015.
48. Zhu L, Wang H, Sun X, Rao W, Qu W, Zhang Y, et al. The Population Pharmacokinetic Models of Tacrolimus in Chinese Adult Liver Transplantation Patients. *Journal of pharmaceuticals*. 2014;2014:713650.
49. Zahir H, McLachlan AJ, Nelson A, McCaughan G, Gleeson M, Akhlaghi F. Population pharmacokinetic estimation of tacrolimus apparent clearance in adult liver transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring*. 2005;27(4):422-30.
50. Zhang XQ, Wang ZW, Fan JW, Li YP, Jiao Z, Gao JW, et al. The impact of sulfonylureas on tacrolimus apparent clearance revealed by a population pharmacokinetics analysis in Chinese adult liver-transplant patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(2):126-33.
51. Zhang S, Pillai VC, Mada SR, Strom S, Venkataramanan R. Effect of voriconazole and other azole antifungal agents on CYP3A activity and metabolism of tacrolimus in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2012;42(5):409-16.

52. Guy-Viterbo V, Baudet H, Elens L, Haufrond V, Lacaille F, Girard M, et al. Influence of donor- recipient CYP3A4/ 5 genotypes, age and fluconazole on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric liver transplantation: a population approach. *Pharmacogenomics*. 2014;15(9):1207-21.
53. Antignac M, Hulot JS, Boleslawski E, Hannoun L, Touitou Y, Farinotti R, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in full liver transplant patients: modelling of the post-operative clearance. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5-6):409-16.
54. Yasuhara M, Hashida T, Toraguchi M, Hashimoto Y, Kimura M, Inui K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of FK 506 in pediatric patients receiving living-related donor liver transplantations. *Transplantation proceedings*. 1995;27(1):1108-10.
55. Chen B, Shi H-Q, Liu X-X, Zhang W-X, Lu J-Q, Xu B-M, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of tacrolimus exposure in Chinese liver transplant patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2017;42(6):679-88.
56. Chen D, Guo F, Shi J, Zhang C, Wang Z, Fan J, et al. Association of hemoglobin levels, CYP3A5, and NR1I3 gene polymorphisms with tacrolimus pharmacokinetics in liver transplant patients. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2014;29(3):249-53.
57. Rojas LE, Herrero MJ, Boso V, Garcia-Eliz M, Poveda JL, Librero J, et al. Meta-analysis and systematic review of the effect of the donor and recipient CYP3A5 6986A>G genotype on tacrolimus dose requirements in liver transplantation. *Pharmacogenetics and genomics*. 2013;23(10):509-17.
58. Uesugi M, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y, Inui K. Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients. *Pharmacogenetics and genomics*. 2006;16(2):119-27.
59. Wei-lin W, Jing J, Shu-sen Z, Li-hua W, Ting-bo L, Song-feng Y, et al. Tacrolimus dose requirement in relation to donor and recipient ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms in Chinese liver transplant patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(5):775-80.
60. Shi Y, Li Y, Tang J, Zhang J, Zou Y, Cai B, et al. Influence of CYP3A4, CYP3A5 and MDR-1 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and early renal dysfunction in liver transplant recipients. *Gene*. 2013;512(2):226-31.

61. Gijzen V, Mital S, Van Schaik RH, Soldin OP, Soldin SJ, van der Heiden IP, et al. Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30(12):1352-9.
62. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM users guide - part V. 2nd ed. San Francisco: NONMEM Project Group, University of California at San Francisco; 2011.
63. Fukatsu S, Yano I, Igarashi T, Hashida T, Takayanagi K, Saito H, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult recipients receiving living- donor liver transplantation. *European journal of clinical pharmacology*. 2001;57(6-7):479-84.
64. Lee JY, Hahn HJ, Son IJ, Suh KS, Yi NJ, Oh JM, et al. Factors affecting the apparent clearance of tacrolimus in Korean adult liver transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2006;26(8):1069-77.
65. Tam VH, Kabbara S, Yeh RF, Leary RH. Impact of sample size on the performance of multiple- model pharmacokinetic simulations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(11):3950-2.
66. Roy A, Ette EI. A pragmatic approach to the design of population pharmacokinetic studies. *Aaps j*. 2005;7(2):E408-20.
67. Giulia Lestini CDaTTN. PFIM Interface 4.0 user guide 2015. Available from: http://www.pfim.biostat.fr/download/PFIMInterface4.0_UserGuide.pdf.
68. Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, Shaefer MS, Hebert MF, Piergies AA, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1995;57(3):281-90.
69. Vadcharavivad S, Praisuwan S, Techawathanawanna N, Treyaprasert W, Avihingsanon Y. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Thai kidney transplant patients: comparison with similar data from other populations. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2016;41(3):310-28.
70. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufrond V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Therapeutic drug monitoring*. 2009;31(2):139-52.
71. Ringe B, Braun F, Schütz E, Ramadori G, Oellerich M. Therapeutic window of tacrolimus in liver transplantation. *Therapeutic drug monitoring*. 1999;21(4):438.

72. Chan S, Burke MT, Johnson DW, Francis RS, Mudge DW. Tacrolimus Toxicity due to Biliary Obstruction in a Combined Kidney and Liver Transplant Recipient. Case Report in Transplantation. 2017;2017:9096435-.
73. Zhu L, Wang H, Sun X, Rao W, Qu W, Zhang Y, et al. The Population Pharmacokinetic Models of Tacrolimus in Chinese Adult Liver Transplantation Patients. J Pharm (Cairo). 2014;2014:713650-.
74. Lu YX, Su QH, Wu KH, Ren YP, Li L, Zhou TY, et al. A population pharmacokinetic study of tacrolimus in healthy Chinese volunteers and liver transplant patients. Acta pharmacologica Sinica. 2015;36(2):281-8.



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Record Form)

Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Liver Transplant Patients

- รหัสวิจัย (อักษรย่อชื่อ-สกุล - ลำดับ) _____
- วันเกิด _____ เดือน _____ พ.ศ. _____
- เพศ ☐ (0) ชาย ☐ (1) หญิง
- สถานภาพ ☐ (0) โสด ☐ (1) สมรส
- เชื้อชาติ ☐ (0) ไทย ☐ (1) อื่นๆ _____
- สิทธิ์การรักษา ☐ (0) ข้าราชการ ☐ (1) ประกันสังคม ☐ (2) ประกันสุขภาพ ☐ (3) เงินสด
- วันที่ปลูกถ่ายตับ _____ เดือน _____ พ.ศ. _____
- ระยะเวลานอนโรงพยาบาล เข้าวันที่ _____ ออกวันที่ _____ รวม _____ วัน _____ ชม.
- สาเหตุของการปลูกถ่ายตับ/ประวัติโรคตับ (cause of liver disease)
 - ☐ (0) ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ☐ (8) metabolic liver disorders(hemochromatosis)
 - ☐ (1) ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ☐ (9) metabolic liver disorders (Wilson's disease)
 - ☐ (2) ตับอักเสบเรื้อรังจากสุรา ☐ (10) metabolic liver disorders (tyrosinemia)
 - ☐ (3) ตับอักเสบเรื้อรังจากยาสมุนไพร ☐ (11) glycogen storage disease
 - ☐ (4) ตับอักเสบเรื้อรัง autoimmune hepatitis ☐ (12) fulminant hepatic failure
 - ☐ (5) โรคท่อน้ำดีอุดตันเรื้อรัง เช่น primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, biliary atresia
 - ☐ (6) มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)
 - ☐ (6.1) Milan criteria ☐ (6.2) Outside-Milan criteria
 - ☐ (7) ตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุต่างๆ ☐ (13) อื่นๆ _____
- รายละเอียดความเจ็บป่วย
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY
- โรคร่วม (concomitant medical disease)
 - ☐ T2DM ☐ Hypertension ☐ CKD stage _____ ☐ Hepatorenal ☐ DLP
- ประวัติแพ้ยา ☐ (0) ไม่มีประวัติแพ้ยา ☐ (1) มีประวัติแพ้ยา _____ (ระบุ)
- ครั้งที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ☐ (1) ครั้งที่ 1 ☐ (2) ครั้งที่ 2 ☐ (3) อื่นๆ _____
- Donor type ☐ (0) Living ☐ (1) Brain dead ☐ (2) Others _____
- วิธีการปลูกถ่ายตับ ☐ (0) Orthotopic liver ☐ (1) Partial liver
- Operation Time _____ ชม. _____ นาที
 - Cold Ischemic Time _____ ชม. _____ นาที
 - Warm Ischemic Time _____ ชม. _____ นาที
 - Blood loss _____ มิลลิลิตร
- MELD score (ก่อนการปลูกถ่ายตับ) _____ เมื่อวันที่ _____
_____ เมื่อวันที่ _____
$$[0.957 \times \ln(\text{creatinine mg/dl}) + 0.378 \times \ln(\text{bilirubin (mg/dl)}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643 \times 10]$$

18. Child-pugh Score (คำนวณก่อนปลูกถ่ายตับ) Class _____ เมื่อวันที่ _____

Class _____ เมื่อวันที่ _____

19. ข้อมูลด้าน Serology & Pre-operative Laboratory Date _____

Serology / LAB test	Donor	Recipient
	เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง อายุ _____ ปี น้ำหนัก _____ กก. ส่วนสูง _____ ซม. U/D _____	เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง อายุ _____ ปี น้ำหนัก _____ กก. ส่วนสูง _____ ซม. U/D _____
Blood group		
HBsAg/ AntiHBs/ AntiHBC		
AntiHIV/ AntiHCV		
CMV IgG/IgM		
VDRL		
AST/ ALT/ ALP/ GGT		
TB/ DB/ TP/ Albumin		
HGB/ HCT		
BUN/ Scr		
PT/ INR		

20. วันที่ได้รับยา tacrolimus ครั้งแรก _____ เดือน _____ พ.ศ. _____

21. Induction regimen

Medication	Route	Dose	Medication	Route	Dose
<input type="checkbox"/> ATG	IV		<input type="checkbox"/> Basiliximab	IV	
<input type="checkbox"/> Tacrolimus	IV/ Oral		<input type="checkbox"/> Cyclosporine	IV/ Oral	
<input type="checkbox"/> Mycophenolate mofetil (250)	Oral		<input type="checkbox"/> Azathioprine	Oral	
<input type="checkbox"/> Sirolimus	Oral		<input type="checkbox"/> Methylprednisolone	IV	

22. Maintenance regimen

Medication	Route	Dose	Medication	Route	Dose
<input type="checkbox"/> Tacrolimus/ Advagraf	Oral		<input type="checkbox"/> Cyclosporine	IV/ Oral	
<input type="checkbox"/> Mycophenolate mofetil (250)	Oral		<input type="checkbox"/> Azathioprine	Oral	
<input type="checkbox"/> Sirolimus	Oral		<input type="checkbox"/> Prednisolone (5)	Oral	

ภาคผนวก ข
ชุดคำสั่ง NONMEM ในการวิจัย

1. Base model control file

```

Model Desc: Base model Fixed Ka 4.48 (JUSKO)
;Project Name: Tacrolimus
;Project ID: NO PROJECT DESCRIPTION
$PROB RUN# Base001
$INPUT C ID TIME NTIM AMT ADDL II TAD DV MDV EVID POD BW AST ALT ALP GGT TB DB
ALB HGB HCT BUN SCR
$DATA MASTER1.CSV IGNORE=C
$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2
$PK
    TVCL=THETA(1)
    CL=TVCL*EXP(ETA(1))
    TVV=THETA(2)
    V=TVV*EXP(ETA(2))
    TVKA=THETA(3)
    KA=TVKA*EXP(ETA(3))
    S2=V/1000

$ERROR
W=1
IPRE=F
IWRE= (DV-IPRE)/W
Y = F+ERR(1)

$EST METHOD=1 INTERACTION PRINT=5 MAX=9999 SIG=3 MSFO=Base001.msf
$THETA
    (0,20) ;[CL]
    (0,500) ;[V]
    (fixed,4.48) ;[KA]

$OMEGA
    0.04 ;[P] omega(1,1)
    0.04;[P] omega(2,2)
    (fixed,0);[P] omega(3,3)

$SIGMA
    0.04; [A] sigma(1,1)

```


\$COV

\$TABLE ID NTIM CL V KA ETA1 ETA2 ETA3 PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES TIME AMT ADDL II TAD DV POD
BW AST ALT ALP GGT TB DB ALB HGB HCT BUN SCR TIME ONEHEADER NOPRINT FILE=Base001.tab

\$TABLE ID TIME CL V KA ETA1 ETA2 ETA3 ONEHEADER NOPRINT FILE=PATABBase001

\$TABLE ID BW POD AST ALT ALP GGT TB DB HGB HCT BUN SCR ONEHEADER NOPRINT FILE=COTABBase001

\$TABLE ID ONEHEADER NOPRINT FILE=CATABBase001

\$TABLE ID TIME PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES ONEHEADER NOPRINT FILE=SDTABBase001

\$TABLE ID CL V KA NOAPPEND NOPRINT FILE=Base001.par

\$TABLE ID ETA1 ETA2 ETA3 NOAPPEND NOPRINT FILE=Base001.eta

2. Full model control file

Model Desc: Full model

;Project Name: Tacrolimus

;Project ID: NO PROJECT DESCRIPTION

\$PROB RUN# FullHBTB

\$INPUT C ID TIME NTIM AMT ADDL II TAD DV MDV EVID POD BW AST ALT ALP GGT TB DB
ALB HGB HCT BUN SCR

\$DATA MASTER1.CSV IGNORE=C

\$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

\$PK

TVCL=THETA(1)*((HGB/11.5)**THETA(4))*((TB/1.9)**THETA(5))

CL=TVCL*EXP(ETA(1))

TVW=THETA(2)

V=TVW*EXP(ETA(2))

TVKA=THETA(3)

KA=TVKA*EXP(ETA(3))

S2=V/1000

\$ERROR

W=1

IPRE=F

IWRE= (DV-IPRE)/W

Y = F+ERR(1)

\$EST METHOD=1 INTERACTION PRINT=5 MAX=9999 SIG=3 MSFO=FullHBTB.msf

\$THETA

(0,20) ;[CL]

(0,500) ;[V]

(fixed,4.48) ;[KA]

0.001;

0.001;

\$OMEGA

0.04 ;[P] omega(1,1)

0.04;[P] omega(2,2)

(fixed,0) ;[P] omega(3,3)

\$SIGMA

0.04; [A] sigma(1,1)

\$COV

\$TABLE ID NTIM CL V KA ETA1 ETA2 ETA3 PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES TIME AMT
ADDL II TAD DV POD BW AST ALT ALP GGT TB DB ALB HGB HCT BUN SCR TIME ONEHEADER
NOPRINT FILE=FullHBTB.tab

\$TABLE ID TIME CL V KA ETA1 ETA2 ETA3 ONEHEADER NOPRINT FILE=PATABFullHBTB

\$TABLE ID BW POD AST ALT ALP GGT TB DB HGB HCT BUN SCR ONEHEADER NOPRINT
FILE=COTABFullHBTB

\$TABLE ID ONEHEADER NOPRINT FILE=CATABFullHBTB

\$TABLE ID TIME PRED RES WRES IPRE IWRE CPRED CWRES ONEHEADER NOPRINT
FILE=SDTABFullHBTB

\$TABLE ID CL V KA NOAPPEND NOPRINT FILE=FullHBTB.par

\$TABLE ID ETA1 ETA2 ETA3 NOAPPEND NOPRINT FILE=FullHBTB.eta

ภาคผนวก ค

หนังสือรับรองโครงการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัยในมนุษย์



คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๕๑ ถนนพระรามที่ ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร ๑๐๔๐๐
โทรศัพท์ (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

COA. No. MURA2018/1008

Title of Project (English)	Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Liver Transplant Patients
Title of Project (Thai)	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ
Type of Review	Expedited
Protocol number	12-61-35
Principal Investigator	Vichapat Tharanon
Official Address	Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University
Co-investigator(s)	1. Thitima Wattanavijitkul, Ph.D. 2. Abhasnee Sobhonslidsuk, M.D.
Approval includes	1. Submission form protocol Version1 27/11/2018 2. Certificate in Ethics Training

Institutional Review Boards in Mahidol University are in full compliance with International Guidelines for Human Research Protection such as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Date of Approval	January 02, 2019
Date of Expiration	January 01, 2020

Signature of Chair

(Asst. Prof. Chusak Okascharoen, M.D., Ph.D.)

Office of The Committee for Research, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Mahidol University
270 Rama 6 Rd. Phayatai Ratchathewi Bangkok 10400 Tel.(660)2012175, 2011544, 2010388, 2012772
Website: <https://med.mahidol.ac.th/research/ethics>
E-mail: raec.mahidol@gmail.com

ภาคผนวก ง
หนังสืออนุญาตให้เก็บข้อมูลเพื่อประกอบการวิจัย



สำนักงานวิจัย วิชาการและนวัตกรรม
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

๒๗๐ ถนนพระราม ๖ ราชเทวี กรุงเทพฯ ๑๐๔๐๐

โทรศัพท์และโทรสาร ๐๒ ๒๐๑๑๗๐๑

ที่ ศธ ๐๕๑๗.๐๖/ ๑๒๗๗

วันที่ ๑๑ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๒

เรื่อง อนุญาตให้เก็บข้อมูลเพื่อประกอบการวิจัย

เรียน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

อ้างถึง หนังสือคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ ศธ ๐๕๑๒.๑๔ บศ. ๔๗๐/๒๕๖๑
ลงวันที่ ๒๗ พฤศจิกายน ๒๕๖๑

ตามหนังสือที่อ้างถึงแจ้งว่า นายวิญญ์ ธรานนท์ นิสิตหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ชั้นปีที่ ๒ กำลังทำการศึกษาวิจัยหัวข้อเรื่อง “เภสัชศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ” โดยมี ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ธิดา วัฒนวิจิตรกุล เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาหลัก และรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอภัสณี โสภณสุขภูษุข เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ความประสงค์จะขอเก็บข้อมูลความละเอียดแจ้งแล้ว นั้น

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี พิจารณาแล้วไม่ขัดข้อง ยินดีให้เข้าเก็บข้อมูลได้ ทั้งนี้ขอให้ผู้วิจัยติดต่อกับ งานเวชระเบียน ก่อนเข้าเก็บข้อมูล โทรศัพท์ ๐๒-๒๐๐-๒๐๒๒

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์บุญส่ง องค์กรพัฒน์กุล)

รองคณบดีฝ่ายวิจัย ปฏิบัติหน้าที่แทน

คณบดีคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มุ่งเรียนรู้ คู่คุณธรรม ใฝ่คุณภาพ ร่วมสาขารกิจ คิดนอกกรอบ รับผิดชอบสังคม

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายวิษณุภัทร ธรานนท์
วัน เดือน ปี เกิด	8 ตุลาคม 2532
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2555 เกษัตริศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	1118/92 ถนนกรุงเทพฯ-นนท์ บางซื่อ กรุงเทพฯ 10800



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY