

เวลาเก็บตัวอย่างที่เหมาะสมแก่การติดตามตรวจปรับระดับยาไซโคลสปอริน

นางสาว ธิดิมา กิ่งสัมฤทธิ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาดตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-637-189-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 17564396

**OPTIMUM SAMPLING TIME FOR
CYCLOSPORIN THERAPEUTIC DRUG MONITORING**

Miss Thitima Kungsamrith

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Sciences in Hospital and Clinical Pharmacy
Department of Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
Academic Year 1997
ISBN 974-637-189-4**

Thesis Title Optimum Sampling Time For
Cyclosporin Therapeutic Drug Monitoring

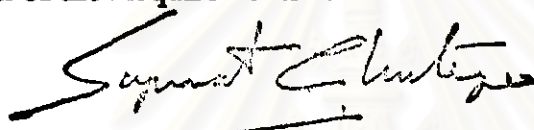
By Miss Thitima Kungsamrith

Department Pharmacy

Thesis Advisor Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya,
Ph.D.

Thesis Coadvisor Professor Somchai Eiam-ong, M.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree



..... Dean of Graduate School
(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

Thesis committees

 Chairman
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.S.)

 Thesis Advisor
(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)

 Thesis Co-advisor
(Professor Somchai Eiam-ong, M.D.)

 Member
(Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt, M.S.)

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิจัยของวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

วิธิตาม กังสัมฤทธิ์ : เวลาเก็บตัวอย่างที่เหมาะสมแก่การติดตามตรวจปรับระดับยาไซโคลสปอริน (OPTIMUM SAMPLING TIME FOR CYCLOSPORIN THERAPEUTIC DRUG MONITORING) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อุษงา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศก. นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง, 81 หน้า. ISBN 974-637-189-4.

ยาไซโคลสปอรินเป็นยาต้านทานภูมิคุ้มกัน ที่นิยมใช้เป็นยาหลักสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจากยานี้มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่แน่นอน ประกอบกับมีดัชนีในการรักษาแคบ จึงจำเป็นต้องมีการติดตามตรวจปรับระดับยาเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปนิยมวัดระดับยาค่ำสุด แต่มีหลายการศึกษาพบว่า การติดตามพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาที่ให้ยา (Area Under the concentration versus time curve; AUC) ถือว่าการติดตามระดับยาค่ำสุดอย่างไรก็ตามการติดตามค่า AUC เสียเวลาและค่าใช้จ่ายมาก จึงจำเป็นต้องเลือกเวลาที่เหมาะสมในการเก็บตัวอย่างน้อยตัวอย่างที่สุดที่จะใช้ติดตามตรวจปรับขนาดยาไซโคลสปอรินได้ดี การวิจัยนี้จึงมุ่งศึกษาเพื่อ (1) หาเวลาเก็บตัวอย่างเลือดที่เหมาะสมแก่การทำนาย AUC ทั้งจากการคำนวณตาม สมการถดถอย และสูตรหาพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู (2) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ให้กับค่าความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ รวมทั้งค่า AUC

ได้ทำการศึกษากการติดตามตรวจวัดระดับยาไซโคลสปอริน ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาไซโคลสปอรินเป็นยาต้านทานภูมิคุ้มกันวันละ 2 ครั้ง จำนวน 25 ราย หลังจากที่ได้รับยาในขนาดสม่ำเสมอเป็นเวลาไม่ต่ำกว่า 3 วัน วัดระดับยาในเลือดก่อนรับประทานยาและที่เวลา 1, 2, 4, 6, 8, และ 12 ชั่วโมง หลังรับประทานยา เพื่อหาเวลาเก็บตัวอย่างที่เหมาะสมแก่การทำนาย AUC พบว่า ค่าความเข้มข้นที่เวลาต่าง ๆ เพียงค่าเดียว ไม่สามารถคำนวณค่า AUC ที่มีค่าสัมประสิทธิ์ สหสัมพันธ์ (r^2) มากกว่า 0.9 ระดับยาที่มีความสัมพันธ์สูงที่สุดกับ AUC คือ ระดับยาที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ($r^2 = 0.8845$)

ผลการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นพบว่า สามารถทำนายค่า AUC ได้อย่างแม่นยำจาก สมการที่ใช้ค่าความเข้มข้น 2 ค่า คือที่เวลา 2 และ 6 ชั่วโมง สมการได้แก่ $3.085 \cdot C_2 + 6.019 \cdot C_6 + 376.893$ ($r^2 = 0.9638$, mean absolute prediction error \pm SE = 5.40 ± 0.88) และสมการที่ใช้ค่าความเข้มข้น 3 ค่า คือที่เวลา 1, 2 และ 6 ชั่วโมง สมการ ได้แก่ $0.738 \cdot C_1 + 2.112 \cdot C_2 + 7.02 \cdot C_6 + 263.108$ ($r^2 = 0.9823$, mean absolute prediction error \pm SE = 3.01 ± 0.81) การทำนาย AUC จากจำนวนตัวอย่างเลือดที่เพิ่มขึ้น จะเพิ่มความแม่นยำขึ้นไม่มาก นอกจากนั้นแล้วผลการวิจัยยังพบว่า สามารถทำนายค่า AUC ได้อย่างแม่นยำเช่นกัน จากสูตรหาพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู โดยใช้ค่าความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ค่า ที่เวลา 0, 2, และ 6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ($r^2 = 0.9695$, mean absolute prediction error \pm SE = 4.94 ± 0.81)

ยาที่เกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์กับไซโคลสปอริน ไม่มีผลต่อเวลาเก็บตัวอย่างเลือดที่เหมาะสม แต่มีผลทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยายาวนานขึ้น, อัตราการขจัดยาช้าลง, เพิ่ม C_0 /mg dose, และเพิ่ม C_{∞} /mg dose ส่งผลให้ค่า AUC/mg dose เพิ่มขึ้น

จากผลการวิจัยพบว่า ระดับยาค่ำสุดซึ่งนิยมใช้ติดตามเพื่อตรวจปรับขนาดยาที่มีความสัมพันธ์ต่ำกับขนาดยาไซโคลสปอรินที่ผู้ป่วยได้รับ การวัดระดับยาที่ชั่วโมงที่ 2 หรือคำนวณหา AUC มีความเหมาะสมกว่าเพราะมีความสัมพันธ์กับขนาดยามากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับระดับยาที่เวลาอื่นๆ

เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนไม่มาก และระยะเวลาที่ทำการศึกษา ไม่ยาวนานพอ จึงไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับอาการทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ

ภาควิชา เกษัชกรรม
สาขาวิชา เกษัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก
ปีการศึกษา 2540

ลายมือชื่อนิสิต *Don Pongkorn*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *Orn*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม *Mr. Dr.*

C875196 : MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: CYCLOSPORIN / THERAPEUTIC DRUG MONITORING / ABBREVIATED AUC
 THITIMA KUNGSAMRITH : OPTIMUM SAMPLING TIME FOR CYCLOSPORIN
 THERAPEUTIC DRUG MONITORING. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF.
 DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR :
 PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D. 81 pp. ISSN 974-637-189-4.

Since dosage of Cyclosporin (CsA) is complicated by its pharmacokinetics variability, and by the narrow therapeutic window, attention to blood level is crucial for optimization of therapy. Trough level monitoring is generally used but previous studies suggested that AUC monitoring is superior. Although AUC could provide more precise information, it is expensive and time consuming. Thus a careful choice of only few sampling times is desired. The purpose of the study were to (1) determine the optimum sampling time point for predicting AUC by multiple linear regression and by trapezoidal rule. (2) evaluate the correlation between CsA level at different time points including AUC and dose.

Pharmacokinetic studies were performed in 25 stable kidney transplant patients who received cyclosporin (CsA) microemulsion formulation twice daily. At least 3 days after constant dosage regimen were administered, whole-blood FPIA levels were obtained before morning dose of CsA and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours after the dose. No single CsA concentrations, including trough levels, could provide a value of correlation coefficient (r^2) of more than 0.9 with the complete AUC. The concentration at 2 hours after CsA dosing was the best single-level predictors of AUC ($r^2=0.8845$).

Stepwise multiple linear regression analysis revealed that the best predictive model for CsA AUC incorporated 2 levels at 2 and 6 hours post dose is $3.085 \cdot C_2 + 6.019 \cdot C_6 + 376.893$ ($r^2 = 0.9638$, mean absolute prediction error \pm SE = 5.40 ± 0.88) while the best predictive model incorporated 3 levels at 1, 2, and 6 hours post dose is $0.738 \cdot C_1 + 2.112 \cdot C_2 + 7.02 \cdot C_6 + 263.108$ ($r^2 = 0.9823$, mean absolute prediction error \pm SE = 3.01 ± 0.81). Additional time points increased the accuracy only slightly. Our results also suggested that the measure AUC could be accurately estimated from using 3 sampling time points at 0, 2, and 6 hours post dose to calculate AUC by trapezoidal rule ($r^2=0.9695$, mean absolute prediction error \pm SE = 4.94 ± 0.81).

Cyclosporin-sparing agents did not effect the optimum sampling time but did prolong the half-life, decrease clearance, increase C_0 /mg dose and increase C_{max} /mg dose resulted in higher AUC/mg dose

Trough level, which is generally used for guide CsA dosing, showed poor correlation with CsA dosage. Our result suggested that either level at 2 hours post dose or AUC is more appropriate than trough level for CsA therapeutic drug monitoring because they displayed the best correlation with dose.

Since the number of patients incorporated in this study was too small and the time of observation was not long enough, no significant relationship between blood level and clinical effects could be determined.

ภาควิชา เกษัตริกรรม

สาขาวิชา เกษัตริกรรมโรงพยาบาลและคลินิก

ปีการศึกษา 2540

ลายมือชื่อนิสิิต Thitima Kungsamrith

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Duangchit Panomvana

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม Somchai Eiam-ong



Acknowledgment

First of all, I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, for her valuable advice, continual guidance, suggestions, keen interest and encouragement throughout the course of the study.

To Professor Somchai Eiam-ong of the Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, my thesis co-advisor, I wish to express my deep appreciation for the time he devoted to helpful discussion and suggestion of this study.

I also wish to express my gratitude to Dr. Yingyos Avihingsanon for his kind assistance throughout the study. My thankfulness is also extended to all staffs of the laboratory of the Department of Nephrology and all nurses of the Wachirawut Building, Chulalongkorn Hospital for their helpfulness and kindness.

A special appreciation is extended to Ms. Sirinan Aiempak, Head of Department of Forensic Medicine, Ms. Natnicha Yolaree and all staffs of Department of Forensic Medicine for their helpful co-operation and support in providing laboratory facilities.

Thanks are also due to Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this study, and to all staffs of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their encouragement.

I am indebted to Ms. Siriluck Vatanatham, Ms. Panitita Pruksawan, Ms. Tipawan Nunchai, Mr. Thien Atchareewongphaisarn, Mr. Songkiat Wattanavijitkul, and all of my friends for their helpfulness and solacing.

I eventually wish to express my utmost grateful to my parents, and my brothers for their understanding and support from beginning to end of my graduate study.

Contents

Page

Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgment.....	vi
Contents.....	vii
List of Table.....	viii
List of Figures.....	xi
Abbreviations.....	xii
Chapter	
I Introduction.....	1
II Overview of renal transplantation.....	4
III Cyclosporin.....	12
IV Materials and Methods.....	24
Materials.....	24
Patients and Methods.....	25
V Results and Discussion.....	28
VI Conclusion.....	73
References.....	75
Appendix.....	79
Vita.....	81

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Table

Table	Page
2.1 Transplant nomenclature.....	4
2.2 Immunosuppressive drugs utilized most frequently in transplantation.....	7
3.1 Potential benefits and risks associated with the use of diltiazem or ketoconazole as cyclosporin-sparing agents.....	16
3.2 Adverse affects of cyclosporin	18
3.3 Ranking of Cyclosporine Assays for Analytical Performance....	19
3.4 Therapeutic ranges for CsA of some transplant centers during 1994/1995.....	21
5.1 Characteristics of patients.....	30
5.2 Characteristics of patients (continuing).....	31
5.3 Social habit and concomitant diseases of patients.....	32
5.4 Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions.....	33
5.5 Cyclosporin dose, whole blood levels, 12-hr AUC, and C _{ssav} of patients.....	35
5.6 The pharmacokinetic paramaters of all 25 patients.....	36
5.7 Comparison the trough level measured just before drug administration to the trough level measured twelve hours after drug administration.....	37
5.8 Correlation coefficients between single CsA level and AUC ^a of all 25 patients of all 25 patients.....	38
5.9 The model equations and optimum sampling time points chosen by stepwise multiple linear regression analysis.....	39
5.10 Comparison of measured AUC and predicted AUC calculated by regression equations.....	40
5.11 The prediction error comparison between the measured AUC and the predicted AUC from 1 and 2 time points trapezoidal rule from the measured AUC.....	41
5.12 Comparison of measured AUC and predicted AUC calculated 1 and 2 time-point trapezoidal rule.....	42
5.13 The prediction error of the predicted AUC from 3 time points using trapezoidal rule from the measured AUC.....	45
5.14 Comparison of measured AUC and predicted AUC calculated from 3 time-point trapezoidal rule.....	46
5.15 Model equations has been previously proposed.....	48
5.16 Comparison of measured AUC and predicted AUC calculated from previously proposed models.....	49

List of Table (Continuing)

Table	Page
5.17 Comparison of the CsA dose between patients not using CsA-sparing agents with patients using CsA-sparing agents.....	50
5.18 Comparison of the CsA AUC between patients not using CsA-sparing agents with patients using CsA-sparing agents.....	51
5.19 Comparison of the CsA trough level between patients not using CsA-sparing agents with patients using CsA-sparing agents.....	52
5.20 Comparison of the CsA peak level between patients not using CsA-sparing agents with patients using CsA-sparing agents.....	53
5.21 Comparison of the time to peak level between patients not using CsA-sparing agents with patients using CsA-sparing agents.....	54
5.22 Comparison of half-life between patients not using CsA-sparing agents with patients using CsA-sparing agents.....	55
5.23 Comparison of clearance between patients not using CsA-sparing agents with patients using CsA-sparing agents...	56
5.24 Comparison of volume of distribution between patients not using CsA-sparing agents with patients using CsA-sparing agents.....	57
5.25 The correlation coefficient between CsA levels and AUC ^a for patients not using CsA-sparing agents and patients using CsA-sparing agents.....	59
5.26 The model equations and optimum sampling time points chosen by stepwise multiple linear regression analysis.....	60
5.27 Comparison of measured AUC and predicted AUC calculated by regression equations in 10 patients did not use CsA-sparing agent.....	61
5.28 Comparison of measured AUC and predicted AUC calculated by regression equations in 10 patients used CsA-sparing agent.....	62
5.29 The correlation between the measured AUC and the predicted AUC computed by regression equations derived from data of 25 patients.....	63
5.30 The prediction error of the predicted AUC from 1 and 2 time points using trapezoidal rule from the measured AUC	65

List of Table (Continuing)

Table	Page
5.31 The prediction error of the predicted AUC from 3 time points using trapezoidal rule from the measured AUC.....	66
5.32 The correlation between the measured AUC and the predicted AUC computed by previously proposed models....	67
5.33 Correlation coefficient between CsA level and dose ^a of all 25 patients.....	69
5.34 Correlation coefficient between CsA level and dose ^a of 10 patients not using and using CsA-sparing agents.....	70
5.35 Correlation between CsA trough level and some possible CsA-adverse events.....	71
5.36 Correlation between CsA level at 2 hours after dosing and some possible CsA-adverse events.....	72
5.37 Correlation between average steady state level and some possible CsA-adverse events.....	72
6.1 Regression equations and trapezoidal equations for predicting AUC from 2 and 3 sampling time points.....	73
A-1 Calculation of total AUC using the linear trapezoidal rule.....	80

List of Figures

Figure	Page
3.1 Structure of cyclosporin A.....	13
5.1 The mean concentration at different time points.....	24



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Abbreviations

CsA	=	Cyclosporin
AUC	=	Area under the concentration versus time curve
C _x	=	CsA concentration at x hour(s) after dosing
%	=	Percent
ng	=	nanogram
ml	=	milliliter
kg	=	kilogram
hr	=	hour(s)
b.i.d.	=	Twice-daily dosing
o.d.	=	Once daily dosing
V _d	=	Volume of distribution
Cl	=	Clearance
F	=	Bioavailability
IL	=	Interleukin
HPLC	=	High-performance liquid chromatography
FPIA	=	Fluorescence polarization immunoassay
mFPIA	=	monoclonal antibody Abbott TDx FPIA
RIA	=	Radio-immunoassay
m ¹²⁵ I-RIA	=	monoclonal antibody INCSTAR RIA
EMIT	=	Enzyme-multiplied immunoassay

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย