

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยามัยโคฟีโนเลตโมฟิติดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย



นาย วิเชียร จุฬาลงกรณ์กุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-13-103243-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

๕ 20109945 29 ต.ค. 2546

PHARMACOKINETICS OF MYCOPHENOLATE MOFETIL AFTER RENAL ALLOGRAFT
TRANSPLANTATION IN THAI RECIPIENTS

Mr. Wichien Julasareekul

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-13-103243-3

วิเชียร จุฬาลงกรณ์ : การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติลในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย (PHARMACOKINETICS OF MYCOPHENOLATE MOFETIL AFTER RENAL ALLOGRAFT TRANSPLANTATION IN THAI RECIPIENTS) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง; 99 หน้า. ISBN 974-13-103243-3.

ที่มาและเหตุผล : ยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติล(MMF)เป็นยากดภูมิคุ้มกันซึ่งเปลี่ยนไปเป็น mycophenolic acid (MPA) อย่างรวดเร็วหลังรับประทาน ขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยต่างประเทศประมาณ 2 กรัมต่อวัน แต่เนื่องจากในผู้ป่วยชาวไทยไม่สามารถทนต่อฤทธิ์ข้างเคียงของยาโดยเฉพาะคลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วงในขนาดดังกล่าว ทำให้ส่วนใหญ่ทานยาที่ขนาด 1-1.5 กรัมต่อวัน นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ในประเทศไทยมาก่อน

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติลในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย
2. เปรียบเทียบค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติลในขนาด 1 กรัมต่อวันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติลในขนาด 2 กรัมต่อวันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวต่างชาติ

ตัวอย่างและวิธีการศึกษา : การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยทำการศึกษาในช่วงเดือน ตุลาคม 2543 - มกราคม 2544 ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาครั้งนี้เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งสิ้น 19 ราย ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์โดยการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนและหลังทานยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติล ขนาด 500 มิลลิกรัม แล้วนำไปตรวจทางห้องปฏิบัติการ ด้วยวิธี high performance liquid chromatography พื้นที่ภายใต้เส้นระดับยาที่จุดเวลาต่างๆภายหลังการให้ยาในระยะเวลา 12 ชั่วโมง(AUC_{0-12h}) อาศัยการคิดพื้นที่ใต้เส้นโค้ง

ผลการศึกษา : พบว่า MPA พื้นที่ภายใต้เส้นระดับยาที่จุดเวลาต่างๆภายหลังการให้ยาในระยะเวลา 12 ชั่วโมง(AUC_{0-12h}) มีค่าเฉลี่ย 37.46 ± 3.46 ไมโครกรัม ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร ระดับ MPA สูงสุดเฉลี่ย 5.7 ± 1.18 ไมโครกรัม ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร ระยะเวลาที่ระดับ MPA สูงสุดเฉลี่ย 1.32 ± 0.82 ชั่วโมงระดับ MPA ต่ำสุดเฉลี่ย 2.7 ± 0.29 ไมโครกรัม ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร MPA ในเลือดที่เวลา 8 ชั่วโมงภายหลังการทานยามีความสัมพันธ์ทางสถิติสูงสุดกับค่า AUC_{0-12h} ($R^2 = 0.74, p = 0.00$)

สรุปผลการวิจัย

1. ระดับพลาสมา MPA ของผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ขนาด 1 กรัมต่อวัน แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับขนาด 2 กรัมต่อวันในข้อมูลต่างประเทศ ($p = 0.01$) แต่อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (30-60 ไมโครกรัม ชั่วโมง /มิลลิเมตร)
2. Tmax และความเข้มข้นต่ำสุดไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่น
3. ความเข้มข้น ณ จุดเวลาที่ 8 ชั่วโมง เป็นดัชนีที่ดีที่สุดในการทำนาย ค่าพื้นที่ใต้กราฟ ความเข้มข้นเวลา 0-12 ชั่วโมง (AUC_{0-12})

ภาควิชา
สาขาวิชา
ปีการศึกษา 2543

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4275253130 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEYWORD : PHARMACOKINETICS / MYCOPHENOLATE MOFETIL / KIDNEY TRANSPLANTATION

WICHIEEN JULASAREEKUL PHARMACOKINETICS OF MYCOPHENOLATE MOFETIL AFTER RENAL ALLOGRAFT TRANSPLANTATION IN THAI RECIPIENTS. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D. 99 pp. ISBN 974-13-103243-3 .

BACKGROUND: MMF which is a prodrug of an immunosuppressive drug, mycophenolic acid (MPA), has been effectively used in kidney transplantation. The suggested dose of MMF in the Western KT patients is 2 gm/d. Because of the gastrointestinal side effects of MMF at such dose, several Thai KT patients usually obtain MMF at the lower dose, 1-1.5 gm/d. No pharmacokinetic data of MMF is available in Thailand.

OBJECTIVE: To study pharmacokinetics of MMF in stable Thai KT patients receiving MMF at the dose of 1 gm/d.

METHODS: The study was performed in 19 Thai KT patients with stable renal function. After an overnight fasting, a single oral dose of 500 mg MMF was given. Plasma concentrations of MPA, determined by high- performance liquid chromatography (HPLC), were measured at the time of 0 (predose) to 12 hours after drug administration. A complete area under the concentration time curve (AUC) from 0 to 12 hours, $AUC_{0-12\text{ hr}}$, was calculated by using the trapezoidal rule.

RESULTS: The time to maximal concentrations (T_{max}) were 1.32 ± 0.82 hr(mean \pm SD). The maximal and minimal plasma concentrations (C_{max} and C_{trough}) for MPA were 5.70 ± 1.18 and 2.7 ± 0.29 $\mu\text{g.hr/mL}$ respectively. The values of $AUC_{0-12\text{ hr}}$ for MPA were 37.46 ± 3.46 $\mu\text{g.hr/mL}$. MPA concentration at 8 hrs after dosing had the best value of correlation coefficient with the $AUC_{0-12\text{ hr}}$ ($R^2 = 0.74$, $p < 0.000$).

CONCLUSIONS: The pharmacokinetic data including $AUC_{0-12\text{ hr}}$ in Thai KT patients receiving 1 gm/d of MMF are comparable with the Western KT patients who obtain 2 gm/d of MMF. The MPA concentration at 8 hrs after dosing is the best single alternative indicator of $AUC_{0-12\text{ hr}}$.

Department Medicine

Field of study Medicine

Academic year 2000

Student's signature..... *Wichien Julasareekul*

Advisor's signature..... *[Signature]*

Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย เอี่ยมอ่อง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งอนุเคราะห์สารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งหาทุนสนับสนุนการวิจัยทั้งหมด

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงเสาวลักษณ์ ชูศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ นางสุนันท์ รัชชีกาญจน์ส่อง นักวิทยาศาสตร์ ผู้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการตรวจ High Performance Liquid Chromatography ในงานวิจัย

ขอขอบคุณ นายพงษ์ศักดิ์ พันธุ์สิน และนางอรอนงค์ เพชรบุตร เจ้าหน้าที่หน่วยโรคไต ผู้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ขอขอบคุณผู้ปวยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยด้วยความเต็มใจ

และผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจกับผู้วิจัยเสมอมา

สารบัญ

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ก
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	3
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	77
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	83
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	90
รายการอ้างอิง.....	95
ประวัติผู้เขียน.....	99

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ต่าง ๆ (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) สำหรับการทานยา MMF ครั้งแรกของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตกับอาสาสมัครปกติ.....	9
ตารางที่ 2 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) สำหรับการทานยา MMF วันละ 2 ครั้งของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต.....	12
ตารางที่ 3 ผลของ concomitant drug medication ต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆของยา MMF ชนิดรับประทาน.....	15
ตารางที่ 4 Adhesion/Costimulatory Molecules กับ Cellular Ligands.....	38
ตารางที่ 5 รูปหน้าที่ของ cytokine ชนิดต่างๆ จำแนกตามประเภทของ T_H cell.....	51
ตารางที่ 6 cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายอวัยวะ.....	55
ตารางที่ 7 เกณฑ์การวินิจฉัยของ renal allograft biopsies ของ Banff 97.....	68
ตารางที่ 8 แสดงระดับความรุนแรงของ glomerulonephritis ("g").....	71
ตารางที่ 9 แสดงระดับความรุนแรงของ mononuclear cell interstitial inflammation ("i")...	71
ตารางที่ 10 แสดงระดับความรุนแรงของ tubulitis ("t").....	72
ตารางที่ 11 แสดงระดับความรุนแรงของ internal arteritis ("v").....	73
ตารางที่ 12 แสดงวิธีการวิเคราะห์ข้อมูล.....	82
ตารางที่ 13 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	85
ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย.....	86
ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลค่าเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ของ MMF.....	87
ตารางที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ของข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการกับค่า AUC_{0-12}	88
ตารางที่ 17 แสดงค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ของพลาสมา MPA ณ เวลาต่าง ๆ กับ AUC_{0-12}	89
ตารางที่ 18 แสดงค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ของ model ต่างๆเพื่อทำนายค่า AUC_{0-12} ด้วย stepwise linear regression analysis.....	89
ตารางที่ 19 แสดงค่า parameters ต่าง ๆ ในเภสัชจลนศาสตร์ของ MMF.....	91

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของยา MMF.....	3
รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนการสร้าง DNA.....	4
รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง MPA และ MPAG กับฤทธิ์ข้างเคียงที่รุนแรงในผู้ป่วย ปลูกถ่ายไตที่ทานยา MMF วันละ 2 ครั้ง.....	19
รูปที่ 4 แสดงการกด phytohaemagglutinin (PHA)-induced lymphocyte proliferation..	21
รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างและยีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง major histocompatibility complex (MHC) MHC class I และ II.....	27
รูปที่ 6 แสดงขบวนการเตรียม peptide antigen ของ MHC class I ภายใน antigen presenting cells.....	28
รูปที่ 7 แสดงขบวนการเตรียม peptide antigen ของ MCH class II ภายใน antigen presenting cell.....	29
รูปที่ 8 แสดงขบวนการ positive และ negative selection ของ T lymphocyte ใน thymus gland.....	31
รูปที่ 9 ภาพต่อเนื่องของ scanning electron microscope แสดงขบวนการ immunologic crosstalk ระหว่าง antigen presenting cell (dendritic cell) และ helper (CD ₄ ⁺) T cell.....	32
รูปที่ 10 แสดง transmembrane protein ต่างๆ ที่ทำหน้าที่ร่วมกันถ่ายทอดสัญญาณการ กระตุ้นผ่านลงไปภายใน helper T cell หลังจากจับกับ ligand ที่จำเพาะ.....	36
รูปที่ 11 แสดง signal transduction ต่างๆ ภายใน T _H cell หลังจากถูกกระตุ้นด้วยการจับ กันระหว่าง transmembrane protein ชนิด TCR/CD3 complex, CD4/CD8 และ CD28 กับ ligand.....	40
รูปที่ 12 แสดงการทำงานร่วมกันของทั้ง 3 signal ในขั้นตอนการกระตุ้น T cell เพื่อให้เกิด การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ในที่สุด.....	41
รูปที่ 13 แสดงลำดับการกระตุ้น T cell ด้วย signal ต่างๆ.....	42
รูปที่ 14 แสดง transmembrane signal ที่เกิดจากการกระตุ้น CD28 บนผิวเซลล์.....	45
รูปที่ 15 แสดงผลของ CD28 costimulatory signal ในการกระตุ้น helper T cell.....	46
รูปที่ 16 แสดงส่วนประกอบและผลลัพธ์จากการกระตุ้นตัวรับของ IL-2 (IL-2 receptor).....	47

สารบัญญภาพ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
รูปที่ 17 แสดง helper T (T_H) cell ทั้ง 3 ชนิดในการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันชนิดผ่านเซลล์ (cell-mediated immunity) และชนิดไม่ผ่านเซลล์ (humoral immunity).....	50
รูปที่ 18 แสดงกลไกการฆ่า target cell ของ cytotoxic T lymphocyte (CTL).....	58
รูปที่ 19 แสดงกลไกการทำลาย target cell โดย perforin.....	59
รูปที่ 20 แสดงขบวนการ antibody dependent cytotoxicity (ADCC)	61
รูปที่ 21 แสดงกลไกในการเกิด central และ peripheral tolerance ของ T lymphocyte ต่อ self antigen.....	62
รูปที่ 22 แสดงการตายของเซลล์ด้วยวิธี apoptosis หลังจากเซลล์ถูกกระตุ้นด้วย FasL บนผิวของ T lymphocyte.....	64
รูปที่ 23 แสดงกลไกการเกิดขบวนการ apoptosis ภายในเซลล์โดยผ่านตัวกระตุ้น.....	65
รูปที่ 24 แสดงให้เห็นว่า interferon gamma ($IFN \gamma$) และ interleukin 2 (IL-2) มี 2 บทบาทในการเกิด peripheral tolerance ต่อ self antigen.....	67
รูปที่ 25 แสดงตัวอย่างกราฟแสดงความสูงของ MPA และ internal standard ที่ได้จากการทำ high performance liquid chromatography (HPLC)	81

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AUC	=	area under the curve
AUC _{0-12hr}	=	area under the curve 0 to 12 hours
BUN	=	blood urea nitrogen
CCr	=	creatinine clearance
Cmax	=	maximal concentration
Cr	=	creatinine
CRF	=	chronic renal failure
GFR	=	glomerular filtration rate
gm	=	gram
hr	=	hour
KT	=	kidney transplantation
μg	=	microgram
μg·h/ml	=	microgram hour per milliliter
MMF	=	mycophenolate mofetil
MPA	=	mycophenolic acid
MPAG	=	mycophenolic acid glucuronide
Tmax	=	time to maximal concentration

