

RESEARCH ARTICLE

Effect of the Dosing Interval for Oral Dosage Regimens of Methotrexate on the Probability of Target Attainment in Rheumatoid Arthritis Patients using Monte Carlo Simulation**Prapon Pensomboon¹, Nichanan Charoenwong¹, Patapong Towiwat², Pakawadee Sermsappasuk¹**¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand² Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand

Received: 21 April 2019; Revised: 23 April 2020

Accepted: 6 May 2020

Abstract

Methotrexate (MTX) is commonly used to treat rheumatoid arthritis. The drug is usually orally administered once a week. Due to the problems with saturation of absorption and gastrointestinal intolerance, twice weekly oral administration and once weekly subcutaneous administration regimens are also used in clinical practice. However, the effects of different oral dosing intervals on trough concentration at steady state ($C_{tr,ss}$) and efficacy of the drug have not yet been studied. Our objective was to compare the probability of target attainment (PTA) among three twice weekly oral MTX dosage regimens with different dosing intervals (Saturday morning- evening, Saturday-Sunday and Saturday-Tuesday). A Monte Carlo simulation for prediction of MTX-polyglutamates (MTX-PGs) concentrations in red blood cells (RBC) of simulated patients was conducted using a population pharmacokinetic model of MTX in rheumatoid arthritis patients. Percent PTA for RBC MTX-PGs $C_{tr,ss}$ of ≥ 83 nmol/L (the lower limit of the therapeutic range) was calculated for each MTX regimen. Our results based on Monte Carlo simulation showed that, at oral doses ≥ 20 mg/week, twice weekly administration resulted in notably higher $C_{tr,ss}$ of MTX-PGs and %PTA than those of once weekly regimen. No difference in %PTA among the three tested twice weekly oral dosage regimens was observed; therefore, dosing interval was unlikely to affect MTX efficacy for twice weekly regimens. Nonetheless, further clinical studies are required to verify this simulated observation.

Keywords: Methotrexate, Monte Carlo simulation, rheumatoid arthritis, pharmacokinetics

ผลของระยะห่างของการให้ยาในแผนกำหนดการใช้ยาเมโทเทร็กซ์เกตในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ต่อความน่าจะเป็นในการบรรลุระดับยาเป้าหมายโดยการจำลองมอนติคาร์โล

ประพนธ์ เพ็ญสมบุรณ์¹, นิพนธ์ เจริญวงศ์¹, ปฐพงศ์ โตวิวัฒน์², ภัควดี เสริมสรรพสุข¹

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก ประเทศไทย

² คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก ประเทศไทย

รับบทความ: 21 เมษายน 2562; แก้ไข: 23 เมษายน 2563

ตอบรับ: 6 พฤษภาคม 2563

บทคัดย่อ

เมโทเทร็กซ์เกต (methotrexate, MTX) เป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยปกติจะบริหารยาโดยวิธีรับประทานสัปดาห์ละครั้ง แต่เนื่องจากการอึดตัวของ การดูดซึมยา และอาการอันไม่พึงประสงค์ในทางเดินอาหาร ในทางปฏิบัติทางคลินิกจึงมีการบริหารยาโดยแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้งหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งด้วย อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาผลของระยะห่างของการรับประทานยาที่แตกต่างกันต่อระดับยาต่ำสุดที่สถานะคงตัว ($C_{tr,ss}$) และประสิทธิภาพของยา การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความน่าจะเป็นในการบรรลุระดับยาเป้าหมาย (probability of target attainment, PTA) ระหว่างแผนกำหนดการใช้ยา MTX แบบรับประทานสัปดาห์ละ 2 ครั้งที่แตกต่างกัน 3 แบบ (วันเสาร์เช้า-เย็น, เสาร์-อาทิตย์ และเสาร์-อังคาร) โดยใช้การจำลองมอนติคาร์โลเพื่อทำนายระดับเมโทเทร็กซ์เกตพลาสมา (MTX-PGs) ในเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยจำลอง โดยอาศัยแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ MTX ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แล้วคำนวณร้อยละของ PTA เมื่อ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง ≥ 83 นาโนโมล/ลิตร (ขอบเขตล่างของช่วงการรักษา) สำหรับแผนกำหนดการใช้ยาของ MTX แต่ละแบบ ผลการศึกษาจากการจำลองมอนติคาร์โล พบว่าที่ขนาดยา ≥ 20 มก./สัปดาห์ ค่า $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs และร้อยละของ PTA จากการแบ่งรับประทานสัปดาห์ละ 2 ครั้งสูงกว่าการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งอย่างชัดเจน โดยไม่พบความแตกต่างของร้อยละของ PTA ระหว่างการแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้งทั้ง 3 แบบ ดังนั้น ระยะห่างของการให้ยาจึงไม่น่าจะส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาสำหรับการแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ผลจากการจำลองดังกล่าวต่อไป

คำสำคัญ: เมโทเทร็กซ์เกต, การจำลองมอนติคาร์โล, โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, เภสัชจลนศาสตร์

บทนำ

เมโทเทร็กซ์เกต (methotrexate, MTX) เป็นหนึ่งในยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)¹ การควบคุมอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้อย่างรวดเร็วมีผลป้องกันการทำลายของข้อต่อ ซึ่งเมื่อเกิดขึ้นแล้วจะไม่สามารถกลับมาเป็นปกติดังเดิมได้ ดังนั้น การออกแบบแผนกำหนดการใช้ยา (dosage regimens) เพื่อให้สามารถควบคุมอาการของโรคได้อย่างรวดเร็วจึงเป็นเป้าหมายสำคัญในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากแนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย² แนะนำให้เริ่มยา MTX ในรูปแบบรับประทานในขนาด 5.0-7.5 มก./สัปดาห์ แล้วปรับเพิ่มขนาดยาครั้งละ 2.5 มก. ทุก 4-12 สัปดาห์ โดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 20-30 มก./สัปดาห์ หากปรับเพิ่มขนาดยาแล้วผู้ป่วยมีอาการอันไม่พึงประสงค์ในทางเดินอาหารหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา อาจเปลี่ยนวิธีการบริหารยาเป็นการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection, SC) หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular injection, IM) แต่เนื่องจากยามีช่วงการรักษาแคบจึงควรเฝ้าระวังการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์เมื่อให้ยาในขนาดสูงและควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์เฉพาะทาง^{1,2}

เภสัชจลนศาสตร์ของยา MTX มีความซับซ้อน ยามีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear pharmacokinetics)³ เมื่อให้โดยการรับประทาน ยาถูกดูดซึมได้ค่อนข้างสูง มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability, F) ร้อยละ 28-88 ขึ้นกับขนาดยา³⁻⁵ การรับประทานยาในขนาดสูงจะเกิดการอิ่มตัวของกระบวนการดูดซึม⁶ เนื่องจากการดูดซึมของยาถูกควบคุมโดยตัวพาโฟเลต (folate carrier) ที่บริเวณลำไส้เล็ก⁷ ร้อยละ 50 ของยา MTX จับกับโปรตีนในพลาสมา ยาสามารถกระจายตัวเข้าไปในของเหลว เช่น น้ำไขข้อ (synovial fluid) และเนื้อเยื่อ เช่น ไขมัน และเนื้อเยื่อบริเวณข้อต่อ (joint tissue) เป็นต้น ซึ่งการกระจายของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อต้องอาศัยตัวพาแบบใช้พลังงาน ยาบางส่วนผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับและลำไส้เล็กได้ เมแทบอลิต์คือ 7-hydroxymethotrexate ซึ่งมีฤทธิ์เพียง 1 ใน 200 ของยา MTX และจะถูกขนส่งเข้าสู่เซลล์ แล้วถูกเปลี่ยนเป็นอนุพันธ์โพลีกลูตาเมต (methotrexate polyglutamates, MTX-PGs) สะสมอยู่ภายในเซลล์โดยเฉพาะเซลล์เม็ดเลือดแดง³ MTX-PGs นี้จัดเป็นสารยับยั้งโฟเลต (folate inhibitor) มีฤทธิ์ยับยั้งวิถีเมไทโอนีน/อะดีโนซีน (methionine/adenosine pathways) และยับยั้งการสังเคราะห์ใหม่ของพิวรีนและไพริมิดีน (purine/pyrimidine *de novo* synthesis) ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของยาในการยับยั้งการเพิ่มจำนวน (anti-proliferative) และยับยั้งการอักเสบ (anti-inflammatory)^{8,9} ยาถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก และในขนาดที่สูงมีการอิ่มตัวของกระบวนการกำจัดยาออกทางไตซึ่งเกิดจากการอิ่มตัวของตัวพา อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในอาสาสมัครที่ได้รับยา MTX โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 50 ที่แสดงการอิ่มตัวของกระบวนการกำจัดยาออกทางไต¹⁰

การปรับขนาดยา MTX เพื่อให้มีประสิทธิภาพเพียงพอในการควบคุมโรคและไม่ทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์นั้นค่อนข้างลำบาก เพราะยามีช่วงการรักษาแคบและเภสัชจลนศาสตร์ของยามีความผันแปรระหว่างบุคคลสูง แม้ในผู้ป่วยที่ตับและไตทำงานปกติ^{3,11} ดังนั้น จึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาเป็นรายบุคคล อย่างไรก็ตาม การตรวจติดตามระดับยา MTX เมื่อให้ในขนาดต่ำ

สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพื่อทำนายผลการรักษาและอาการอันไม่พึงประสงค์ของยานี้มีข้อจำกัด เนื่องจากยา MTX มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (5-8 ชั่วโมง)³ เมื่อเทียบกับระยะห่างของการให้ยา (dosing interval) คือทุก 1 สัปดาห์ ทำให้ระดับยา MTX ในช่วงเวลาดังกล่าวส่วนใหญ่ต่ำกว่าระดับยาที่ให้ผลการรักษา อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะไม่สามารถตรวจวัดระดับยา MTX ได้ แต่ยา MTX-PGs ที่สะสมอยู่ในเซลล์มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว (1.2-4.3 สัปดาห์)¹² จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงสูงมีการตอบสนองต่อยา MTX ดีกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงต่ำ ดังนั้น ความเข้มข้นของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงจึงสามารถใช้เป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพของยา MTX ได้ โดยความเข้มข้นของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงที่อยู่ในช่วงรักษาที่แนะนำคือ 83-105 นาโนโมล/ลิตร ซึ่งเป็นช่วงที่มีการตอบสนองที่เหมาะสมและมีอาการอันไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด ระดับความเข้มข้นที่สูงขึ้นของ MTX-PGs สัมพันธ์กับการลดลงของค่าเฉลี่ยของ Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) โดยระดับความเข้มข้นที่ 83 นาโนโมล/ลิตร ณ สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษาเป็นระดับต่ำสุดที่ค่า DAS28 เริ่มดีขึ้น และมีการเปลี่ยนแปลงของค่า DAS28 ≥ 1.2 ณ สัปดาห์ที่ 24 ของการรักษา นอกจากนี้ ระดับ MTX-PGs ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ทรานสมีเนส (transaminases) โดยระดับ MTX-PGs ที่ 131 นาโนโมล/ลิตร ซึ่งวัด ณ สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษาเป็นระดับที่ค่าเอนไซม์ทรานสมีเนส ≥ 100 ยูนิตต่อลิตร (IU/L)¹³

ในการเริ่มการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยให้ยา MTX ในรูปแบบรับประทาน พบว่าการให้ยาในขนาดมากกว่า 15 มก./สัปดาห์ จะทำให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างระดับยาในพลาสมากับเวลา (area under the curve, AUC) ตั้งแต่เวลา 0-24 ชั่วโมงหลังให้ยาเพิ่มขึ้นน้อยกว่าสัดส่วนโดยตรง⁶ แสดงถึงการอิ่มตัวของการดูดซึมยา ดังนั้น เมื่อให้ยา MTX ในขนาดสูง การแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือการเปลี่ยนเป็นฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง นอกจากจะมีผลลดอาการอันไม่พึงประสงค์ในทางเดินอาหารแล้ว ยังอาจช่วยลดความเสี่ยงการอิ่มตัวของการดูดซึมยาและเพิ่มประสิทธิภาพของยาได้

จากการทบทวนวรรณกรรม ข้อมูลจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ MTX แสดงค่อนข้างชัดเจนว่า การฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งให้ปริมาณยาเข้าสู่ร่างกายมากกว่าการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งเมื่อให้ในขนาดที่เท่ากัน^{6,14} และการฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยามากกว่าการรับประทานยา โดยไม่พบความแตกต่างของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์¹⁵ แต่เนื่องจากการบริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังทำได้ยากกว่าการรับประทาน จึงมีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย การเปลี่ยนจากการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งเป็นการแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้งจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง จากการศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์โดย Hoekstra และคณะ¹⁶ พบว่าการให้ยาในขนาดสูง (25-35 มก./สัปดาห์) เมื่อแบ่งรับประทานสัปดาห์ละ 2 ครั้ง โดยรับประทานห่างกัน 8 ชั่วโมง ยาถูกดูดซึมได้มากกว่าการรับประทานสัปดาห์ละครั้ง โดยค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมพัทธ์เมื่อเทียบกับการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (relative F_{oral/sc}) ของการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งแตกต่างจากการแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละสองครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.76 และ 0.90, $p = 0.008$) นอกจากนี้ Dhaon และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของ

การรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งกับแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เมื่อให้ในขนาด 15 และ 22.5 มก./สัปดาห์ พบว่าการแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง โดยให้ระยะเวลาห่างกัน 2-3 วัน ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการรับประทานยาในขนาดสูงสัปดาห์ละครั้ง¹⁷ แต่ในการศึกษาในขนาดยาที่ต่ำคือ 10 มก./สัปดาห์ ซึ่งเป็นขนาดยาที่ยังไม่เกิดการอิ่มตัวของการดูดซึมยานั้น ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพในการรักษาของยา MTX ระหว่างการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งกับแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง¹⁸

ถึงแม้ว่าผลการศึกษาที่ผ่านมาจะสนับสนุนให้แบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง แต่ในทางปฏิบัติทางคลินิกพบว่าวิธีการแบ่งรับประทานที่แตกต่างกัน เช่น แบ่งให้ยา 2 ครั้งเช้า-เย็น ในวันเดียว และแบ่งให้ยา 2 วัน ๆ ละครั้ง (วันพุธและวันอาทิตย์) ที่เวลาเดียวกัน เป็นต้น ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงว่าวิธีใดจะเพิ่มร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาได้มากที่สุด อย่างไรก็ตาม การทำการศึกษากทางคลินิกเพื่อตอบคำถามดังกล่าวต้องใช้งบประมาณสูงและใช้เวลานาน การศึกษาโดยการสร้างผู้ป่วยจำลองในคอมพิวเตอร์จึงเป็นวิธีที่ประหยัดและมีประโยชน์ในการช่วยคาดการณ์ผลในเบื้องต้น โดยอยู่บนพื้นฐานของการรวบรวมหลักฐานที่ได้จากงานวิจัยในปัจจุบัน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาผลของรูปแบบการแบ่งรับประทานยา MTX ต่อสัปดาห์ต่อความน่าจะเป็นในการบรรลุระดับยาเป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยวิธีการจำลองมอนติคาร์โล โดยอาศัยหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองบนคอมพิวเตอร์ (*in silico*) เพื่อทำนายระดับยาโดยวิธีการจำลองมอนติคาร์โล พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้ได้จากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้มีการพัฒนามาก่อนหน้านี้¹⁹ โดยใช้ระดับต่ำสุดของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง ณ เวลาก่อนการให้ยาครั้งถัดไปที่สถานะคงตัว (trough concentration at steady state, $C_{tr,ss}$) ในการพิจารณาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา MTX

การทบทวนวรรณกรรมเพื่อคัดเลือกแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

การคัดเลือกการศึกษาที่มีการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา MTX สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทำโดยการสืบค้นในฐานข้อมูล PubMed โดยใช้คำสืบค้นคือ "methotrexate" AND "population pharmacokinetic" AND "rheumatoid arthritis" ซึ่งพบทั้งหมด 13 การศึกษา จากนั้นได้พิจารณาคัดเลือกการศึกษาโดยใช้เกณฑ์ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

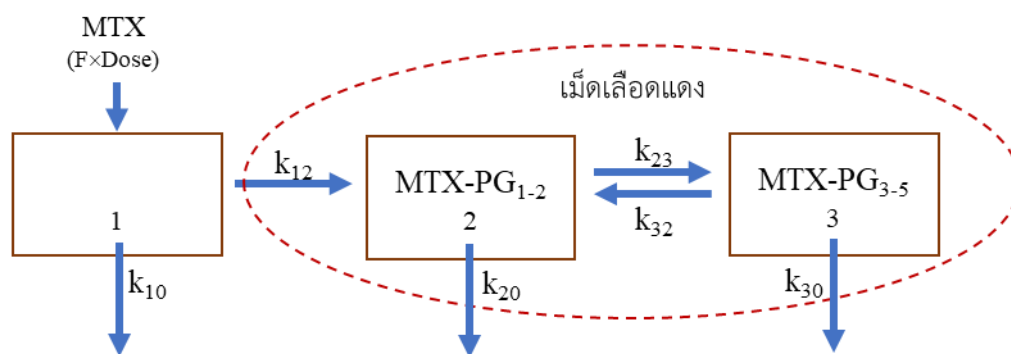
- 1) เป็นการศึกษาที่มีการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ MTX-PGs
- 2) เป็นการศึกษาที่มีการวัดระดับ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง
- 3) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำเพื่อรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

เกณฑ์การคัดออก

ใช้ภาษาอื่นที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษและภาษาไทยในการตีพิมพ์

เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์คัตเข้าและเกณฑ์คัตออกมีเพียง 2 การศึกษาที่เข้าตามเกณฑ์คือ การศึกษาของ Korell และคณะ⁸ และการศึกษาของ Pan และคณะ¹⁹ โดยทั้งสองการศึกษา ดำเนินการโดยผู้วิจัยกลุ่มเดียวกันในผู้ป่วยชาวนิวซีแลนด์ Korell และคณะพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์จากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา MTX รูปแบบรับประทานในขนาด 5-20 มก./สัปดาห์จำนวน 18 คน และโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 10-20 มก./สัปดาห์จำนวน 30 คน แบบจำลองนี้อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยา MTX ในพลาสมาโดยใช้แบบจำลองสองส่วน (two-compartment model) เชื่อมต่อกับแบบจำลองห้าส่วนซึ่งเรียงต่อกันสำหรับอธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยา MTX และ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง แต่เนื่องจากแบบจำลองมีความซับซ้อน ต่อมา Pan และคณะจึงได้ปรับแบบจำลองให้มีความเรียบง่ายขึ้นโดยยังคงความสามารถในการทำนายระดับยาดังเดิม¹⁹ ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้จึงเลือกใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ของ Pan และคณะในการทำนายระดับ MTX-PGs ในผู้ป่วยจำลองในขั้นต่อไป

แบบจำลองที่พัฒนาขึ้นโดย Pan และคณะมีทั้งหมดสามส่วน (รูปที่ 1) โดยให้ยา MTX เข้าที่ส่วนที่ 1 ซึ่งเป็นบริเวณนอกเม็ดเลือดแดง ยา MTX จะถูกนำเข้าสู่เม็ดเลือดแดงและถูกเติมหมู่กลูตามิล (polyglutamation) 1-2 หมู่ ได้เป็น MTX-PG₁₋₂ ในส่วนที่ 2 จากนั้น MTX-PG₁₋₂ จะถูกเติมหมู่กลูตามิลเพิ่มขึ้นได้เป็น MTX-PG₃₋₅ ในส่วนที่ 3 ซึ่ง MTX-PG₃₋₅ อาจถูกเปลี่ยนกลับ (deglutamation) เป็น MTX-PG₁₋₂ ได้ ในแบบจำลองนี้กำหนดให้ยา MTX, MTX-PG₁₋₂ และ MTX-PG₃₋₅ มีการกระจายตัวและถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยอัตราอันดับหนึ่ง (first order rate)



รูปที่ 1 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา MTX ในเลือดและ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงที่พัฒนาโดย Pan และคณะ¹⁹ (k_{10} = ค่าคงตัวอัตราการกำจัดยาของ MTX จากพลาสมา; k_{12} = ค่าคงตัวอัตราการนำ MTX เข้าสู่เม็ดเลือดแดง และการเกิด polyglutamation ในการเปลี่ยน MTX เป็น MTX-PG₁₋₂; k_{20} = ค่าคงตัวอัตราการกำจัด MTX-PG₁₋₂ จากเม็ดเลือดแดง; k_{23} = ค่าคงตัวอัตราการเกิด polyglutamation ในการเปลี่ยน MTX-PG₁₋₂ เป็น MTX-PG₃₋₅; k_{32} = ค่าคงตัวอัตราการเกิด deglutamation ในการเปลี่ยน MTX-PG₃₋₅ เป็น MTX-PG₁₋₂; k_{30} = ค่าคงตัวอัตราการกำจัด MTX-PG₃₋₅ จากเม็ดเลือดแดง; F = ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของ MTX)

การจำลองมอนติคาร์โล

การจำลองมอนติคาร์โลทำโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SimBiology® version 5.6 และ MATLAB® version 9.2 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) เพื่อจำลองระดับความเข้มข้นของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยจำลองจำนวน 10,000 คน โดยใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา MTX ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากการศึกษาของ Pan และคณะ¹⁹ โดยกำหนดให้การกระจายตัวของข้อมูลเป็นแบบการแจกแจงปกติชนิดลอการิทึม (log-normal distribution) ระดับ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยที่จำลองขึ้นเพื่อใช้ในการศึกษานี้คือผลรวมของอนุพันธ์โพลีกลูตาเมตของ MTX ทั้งหมดที่พบในเม็ดเลือดแดง โดยมีระยะเวลาในการจำลองทั้งหมด 24 สัปดาห์ ซึ่งเป็นเวลาที่ระดับยาถึงสถานะคงตัว (steady state)

พารามิเตอร์เกี่ยวกับการกระจายและการกำจัด MTX และ MTX-PGs ที่ใช้ในการศึกษานี้ได้จากการศึกษาของ Pan และคณะ¹⁹ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเกี่ยวกับการกระจายและการกำจัด MTX และ MTX-PGs¹⁹ ที่ใช้ในการจำลองมอนติคาร์โลของ MTX-PGs

พารามิเตอร์	ค่าเฉลี่ย	สัมประสิทธิ์การแปรผันระหว่างบุคคล (%)
k_{10} (h ⁻¹)	0.12	30
k_{12} (h ⁻¹)	2.80×10^{-5}	30
k_{20} (h ⁻¹)	9.80×10^{-4}	30
k_{30} (h ⁻¹)	9.80×10^{-4}	30
k_{23} (h ⁻¹)	0.17	30
k_{32} (h ⁻¹)	0.06	30
V (h ⁻¹)	0.30	30

สำหรับค่า F นั้น แม้ว่า Pan และคณะจะกำหนดให้ค่า F ของยา MTX เท่ากับ 0.7 ในทุกขนาดยาเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน 5-20 มก./สัปดาห์ แต่ค่า F ของ MTX นั้นขึ้นกับขนาดยา เนื่องจากมีการอิมตัวของกรดดูดซึมยา ดังนั้นในการศึกษานี้จึงกำหนดค่า F จากที่มีรายงานในการศึกษาก่อนหน้าและจากการคำนวณ ดังแสดงในตารางที่ 2

จากการศึกษาของ Oguey และคณะ⁴ พบว่าเมื่อให้ยาในขนาด 15 มก. ชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ของการบริหารยาแบบรับประทาน (absolute F_{oral}) มีค่าเท่ากับ 0.67 และเนื่องจากการอิมตัวของกรดดูดซึมยาเกิดขึ้นในขนาดยาตั้งแต่ 15 มก. ขึ้นไป⁶ ในที่นี้จึงกำหนดให้ค่า absolute F_{oral} เท่ากับ 0.67 เมื่อรับประทานยาในขนาด 5-15 มก. จากการศึกษานี้ของ Schiff และคณะ⁶ ได้รายงานค่า AUC จากการให้ยา MTX ในรูปแบบรับประทานและฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 10-25 มก. ซึ่งค่า relative F_{oral/sc} ในช่วงขนาดยาดังกล่าวสามารถประมาณได้จาก AUC_{oral}/AUC_{sc} และกำหนดให้ relative F_{oral/sc} ในช่วงขนาดยา 5-7.5 มก. เท่ากับที่ 10 มก. เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการอิมตัวของกรดดูดซึมยา จากนั้น คำนวณหาค่า absolute F_{sc} ในช่วงขนาดยา

5-15 มก. ได้จาก $\text{absolute } F_{\text{oral}}/\text{relative } F_{\text{oral/sc}}$ ส่วนค่า $\text{absolute } F_{\text{sc}}$ และ $\text{absolute } F_{\text{oral}}$ ของขนาดยา 17.5-25 มก. คำนวณได้จาก $\text{AUC}_{\text{sc}}/\text{AUC}_{\text{iv}}$ และ $\text{AUC}_{\text{oral}}/\text{AUC}_{\text{iv}}$) ตามลำดับ โดยค่า AUC_{iv} ของแต่ละขนาดยาประมาณได้โดยเทียบสัดส่วนโดยตรงจากค่า AUC_{iv} ที่ขนาดยา 15 มก. ซึ่งได้จาก $\text{AUC}_{\text{oral}}/\text{absolute } F_{\text{oral}}$ โดยอาศัยหลักการเภสัชจลนศาสตร์แบบเป็นเส้นตรง (linear pharmacokinetics) ภายใต้สมมติฐานว่าไม่มีการอิ่มตัวของทั้งการกระจายตัวและการกำจัดยาของขนาดยาในช่วง 17.5-25 มก. ในผู้ป่วยจำลองของการศึกษานี้ ส่วนสัมประสิทธิ์การแปรผันระหว่างบุคคลของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์กำหนดให้เท่ากับร้อยละ 30¹⁹

ในการศึกษานี้ ใช้แบบจำลองและพารามิเตอร์ในตารางที่ 1 และ 2 เพื่อทำนายระดับ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง ณ เวลาก่อนการให้ยาครั้งถัดไปที่ 24 สัปดาห์ซึ่งเป็นสถานะคงตัว ในผู้ป่วยจำลองจำนวน 10,000 คนที่มีการใช้ยาตามแผนกำหนดการใช้ยาแต่ละแบบดังต่อไปนี้

- 1) การบริหารยา MTX แบบรับประทานสัปดาห์ละครั้ง ในขนาด 5-25 มก./สัปดาห์
 - 2) การบริหารยา MTX แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง ในขนาด 5-25 มก./สัปดาห์
 - 3) การบริหารยา MTX แบบรับประทานสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ในขนาด 15-25 มก./สัปดาห์
- โดยมีรูปแบบการแบ่งให้ยาต่อสัปดาห์แตกต่างกัน 3 แบบดังนี้
- 3.1) แบ่งให้ยาภายในวันเดียวกัน (วันเสาร์เช้า-เย็น) ระยะเวลาห่างกัน 12 ชั่วโมง
 - 3.2) แบ่งให้ยาในวันเสาร์และวันอาทิตย์ ระยะเวลาห่างกัน 24 ชั่วโมง
 - 3.3) แบ่งให้ยาในวันเสาร์และวันอังคาร ระยะเวลาห่างกัน 3-4 วัน

ตารางที่ 2 ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ของการบริหารยาแบบรับประทาน (F_{oral}) และฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (F_{sc}) ที่ใช้ในการจำลองมอนติคาร์โลของ MTX-PGs

ขนาดยา (mg/week)	Absolute F_{oral}	Relative $F_{\text{oral/sc}}$	Absolute F_{sc}
5.0	0.67	0.81	0.83
7.5	0.67	0.81	0.83
10.0	0.67	0.81	0.83
12.5	0.67	0.86	0.78
15.0	0.67	0.88	0.76
17.5	0.62	0.83	0.74
20.0	0.56	0.74	0.73
22.5	0.54	0.79	0.68
25.0	0.52	0.68	0.63

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลระดับ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงจากการจำลองข้อมูลผู้ป่วย 10,000 คน ที่ได้รับยา MTX ตามแผนกำหนดการใช้ยาแต่ละแบบ ถูกนำมาวิเคราะห์หาค่าต่าง ๆ ดังนี้

- 1) ค่า 5th, 50th และ 95th percentile ของ $C_{\text{tr,ss}}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง

2) ความน่าจะเป็นในการบรรลุระดับยาเป้าหมาย (probability of target attainment, PTA) หมายถึงร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาโดยพิจารณาจากการที่ผู้ป่วยมี $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง ≥ 83 นาโนโมล/ลิตร ซึ่งเป็นขอบเขตล่างของช่วงการรักษา¹³ เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา

3) ร้อยละของ PTA เมื่อ $C_{tr,ss} \geq 131$ นาโนโมล/ลิตรซึ่งเป็นขอบเขตบนของช่วงการรักษา¹³ เพื่อประเมินร้อยละของผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

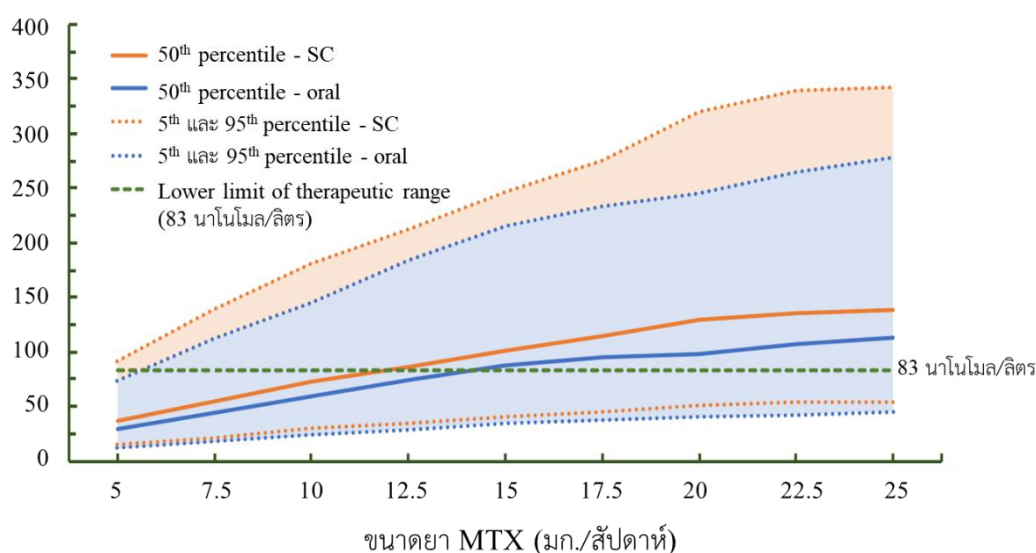
4) การเปรียบเทียบผลต่างของร้อยละของ PTA ระหว่างการให้ยาโดยวิธีรับประทาน สัปดาห์ละครั้ง และสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทั้งสามรูปแบบ รวมทั้งการให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง

ผลการศึกษา

$C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงและร้อยละของ PTA เมื่อให้ยา MTX สัปดาห์ละครั้ง

จากการจำลองระดับ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยจำลอง 10,000 คน ภายหลังการบริหารยา MTX แบบรับประทานและฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งในขนาด 5-25 มก./สัปดาห์ เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ได้ค่า $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงดังแสดงในรูปที่ 2 สังเกตได้ว่าค่ามัธยฐาน (50th percentile) ของ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงเริ่มมีค่าสูงกว่าขอบเขตล่างของช่วงการรักษา (83 นาโนโมล/ลิตร) เมื่อรับประทานยาอย่างน้อย 15 มก./สัปดาห์ และเมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาดอย่างน้อย 12.5 มก./สัปดาห์

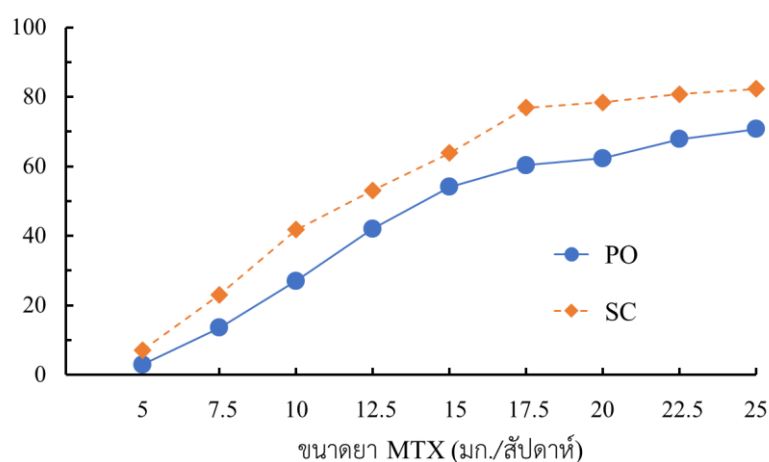
$C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง (นาโนโมล/ลิตร)



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยจำลองกับขนาดยา MTX เมื่อให้โดยวิธีรับประทาน (oral) และฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) สัปดาห์ละครั้งในขนาด 5-25 มก./สัปดาห์

จากการพิจารณาร้อยละของ PTA เมื่อ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs $\geq$ ขอบเขตล่างของช่วงการรักษา (83 นาโนโมล/ลิตร) จากการให้ยา MTX ในขนาด 5-25 มก. สัปดาห์ละครั้ง พบว่า PTA จากการบริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสูงกว่าการรับประทานยามากกว่าร้อยละ 9 ยกเว้นในขนาดยา 5 มก./สัปดาห์ มีค่า PTA สูงกว่าเพียงร้อยละ 4 (รูปที่ 3) นอกจากนี้ ยังพบว่าการให้ยาทั้งสองวิธี เมื่อเริ่มให้ยาในขนาด 5 มก./สัปดาห์ PTA มีค่าเพียงร้อยละ 2.96-7.12 แต่เมื่อเพิ่มขนาดยาในช่วง 7.5-15 มก./สัปดาห์ พบว่าในการเพิ่มขนาดยาแต่ละครั้ง (ครั้งละ 2.5 มก./สัปดาห์) PTA เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 10 (ร้อยละ 10.60-18.71) ในขณะที่การเพิ่มขนาดยาหลังจาก 15 มก./สัปดาห์ขึ้นไปนั้น พบว่าค่า PTA เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 1.52-6.25)

ร้อยละของ PTA (เมื่อ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs $\geq$ 83 นาโนโมล/ลิตร)



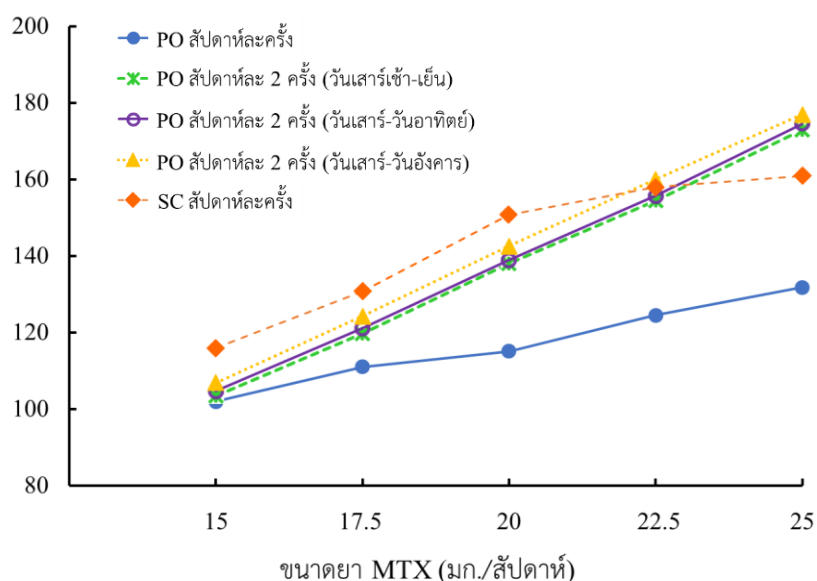
รูปที่ 3 ร้อยละของ PTA เมื่อ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs $\geq$ 83 นาโนโมล/ลิตร เมื่อให้ยา MTX โดยการรับประทาน (PO) หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ในขนาด 5-25 มก. สัปดาห์ละครั้ง

$C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงและร้อยละของ PTA เมื่อให้ยา MTX สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ที่มีระยะห่างของการให้ยาต่างกัน

เมื่อเปรียบเทียบแผนกำหนดการให้ยาเมื่อให้โดยการรับประทาน พบว่า ในขนาดยาตั้งแต่ 20 มก./สัปดาห์ขึ้นไป ระดับ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดงจากการแบ่งให้ยาสัปดาห์ละ 2 ครั้งทั้ง 3 แบบ (วันเสาร์-เช้า-เย็น วันเสาร์-วันอาทิตย์ และวันเสาร์-วันอังคาร) มีค่าสูงกว่าการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งมากกว่า 20 นาโนโมล/ลิตร (รูปที่ 4) ส่วนร้อยละของ PTA ทั้งที่ $C_{tr,ss} \geq 83$ นาโนโมล/ลิตร (รูปที่ 5 และตารางที่ 3) และที่ $C_{tr,ss} \geq 131$ นาโนโมล/ลิตร สูงกว่าการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งมากกว่าร้อยละ 10 (ตารางที่ 4)

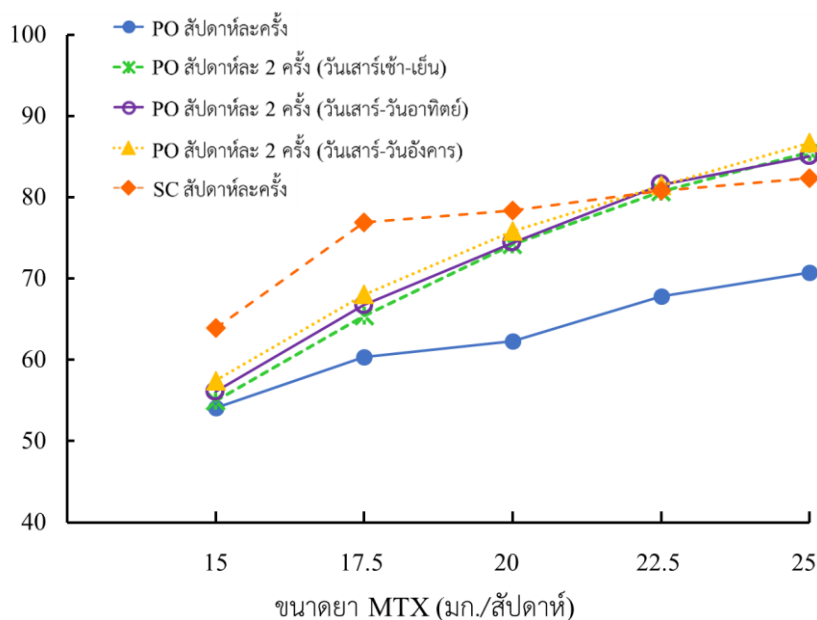
ทั้งนี้ การแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทั้ง 3 แบบซึ่งมีระยะห่างของการให้ยาแตกต่างกัน พบว่าให้ระดับ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs และร้อยละของ PTA ใกล้เคียงกันโดยไม่เห็นความแตกต่างที่ชัดเจน และค่าดังกล่าวใกล้เคียงกับเมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งตั้งแต่ 20 มก./สัปดาห์ขึ้นไป (ตารางที่ 3 และ 4)

$C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs (นาโนโมล/ลิตร)



รูปที่ 4 ผลของแผนกำหนดการให้ยาต่อระดับ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง เมื่อให้ยา MTX โดยวิธีรับประทาน (PO) หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ในขนาด 15-25 มก./สัปดาห์

ร้อยละของ PTA (เมื่อ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ≥ 83 นาโนโมล/ลิตร)



รูปที่ 5 ผลของแผนกำหนดการให้ยาต่อร้อยละของ PTA เมื่อ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง ≥ 83 นาโนโมล/ลิตร เมื่อให้ยา MTX โดยวิธีรับประทาน (PO) หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ในขนาด 15-25 มก./สัปดาห์

ตารางที่ 3 ผลของแผนกำหนดการให้ยาต่อร้อยละของ PTA เมื่อ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง ≥ 83 นาโนโมล/ลิตร เมื่อให้ยา MTX ในขนาด 15-25 มก./สัปดาห์

ขนาดยา (มก./สัปดาห์)	ร้อยละของ PTA เมื่อ $C_{tr,ss} \geq 83$ นาโนโมล/ลิตรที่เพิ่มขึ้น (เปรียบเทียบกับค่าการให้ยาโดยวิธีรับประทานสัปดาห์ละครั้ง)			
	การแบ่งยารับประทานสัปดาห์ละ 2 ครั้ง			การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง
	เสาร์-เช้า-เย็น	เสาร์-อาทิตย์	เสาร์-อังคาร	
15.0	0.88	2.03	3.36	9.81
17.5	5.07	6.42	7.69	16.55
20.0	11.86	12.09	13.53	16.08
22.5	12.82	13.70	13.59	12.95
25.0	14.82	14.35	16.00	11.64

ตารางที่ 4 ผลของแผนกำหนดการให้ยาต่อร้อยละของ PTA เมื่อ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง ≥ 131 นาโนโมล/ลิตร เมื่อให้ยา MTX ในขนาด 15-25 มก./สัปดาห์

ขนาดยา (มก./สัปดาห์)	ร้อยละของ PTA เมื่อ $C_{tr,ss} \geq 131$ นาโนโมล/ลิตรที่เพิ่มขึ้น (เปรียบเทียบกับค่าการให้ยาโดยวิธีรับประทานสัปดาห์ละครั้ง)			
	การแบ่งยารับประทานสัปดาห์ละ 2 ครั้ง			การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง
	เสาร์-เช้า-เย็น	เสาร์-อาทิตย์	เสาร์-อังคาร	
15.0	1.21	1.87	2.82	8.62
17.5	5.64	6.14	7.07	11.64
20.0	13.31	13.2	15.00	18.62
22.5	15.52	16.93	17.86	22.19
25.0	19.19	19.42	20.52	13.22

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในคอมพิวเตอร์โดยใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา MTX ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในการทำนายระดับ MTX-PGs ของผู้ป่วยจำลองที่มีการให้ยาตามแผนกำหนดการให้ยาแบบต่าง ๆ ด้วยวิธีการจำลองมอนติคาร์โล รวมทั้งประเมินการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยจำลองดังกล่าวโดยอาศัยความสัมพันธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ได้จากรายงานการศึกษาของ Takahashi และคณะ ซึ่งบ่งชี้ว่าที่ระดับ $C_{tr,ss}$ ของ MTX-PGs ในเม็ดเลือดแดง ≥ 83 นาโนโมลต่อลิตรเป็นความเข้มข้นที่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เริ่มตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา MTX โดยสังเกตได้จากค่า DAS28 ที่สัปดาห์ที่ 12 ที่เพิ่มขึ้น ≥ 1.2 ¹³

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ แม้ว่าจะพบว่าการแบ่งรับประทานยา MTX สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ให้ผลดีกว่าการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งทั้งในแง่การเพิ่มชีวิตปริมาณออกฤทธิ์¹⁶ และเพิ่มร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา¹⁷ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดเปรียบเทียบผลจากการกำหนดระยะห่างของการรับประทานยาที่แตกต่างกัน ในการศึกษาครั้งนี้จึงได้ทดลองให้ผู้ป่วยจำลองได้รับยาโดยการแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้งที่มีระยะห่างของการให้ยาต่างกัน 3 แบบคือ ระยะเวลาห่างกัน 12 ชั่วโมง (วันเสาร์เช้า-เย็น), 24 ชั่วโมง (วันเสาร์และวันอาทิตย์) และ 3-4 วัน (วันเสาร์และวันอังคาร) ผลจากการจำลองมอนติคาร์โลพบว่า $C_{tr,ss}$ ของการแบ่งให้ยาทั้ง 3 แบบมีค่าใกล้เคียงกัน (รูปที่ 4) ทำให้การตอบสนองต่อยาหรือร้อยละของ PTA ที่ $C_{tr,ss} \geq 83$ นาโนโมล/ลิตรไม่แตกต่างกัน (< ร้อยละ 10) (รูปที่ 5) ทั้งนี้อาจอธิบายได้จากการที่ MTX-PGs มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) ที่ยาว โดย MTX-PG₁₋₅ มี $t_{1/2}$ เฉลี่ยเท่ากับ 1.2, 2.3, 4.3, 2.7 และ 2.1 สัปดาห์ตามลำดับ ซึ่งมีค่ามากกว่าระยะห่างของการให้ยา จึงส่งผลให้ยามีการแกว่งของระดับยาค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตาม สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงคือแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการศึกษานี้ไม่ได้อธิบายกลไกการดูดซึมยาโดยตรงและไม่ได้พิจารณาถึงปัจจัยทางสรีรวิทยาที่มีผลต่อการดูดซึมยาดังนั้น จึงมีโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อนในการทำนายระดับ MTX-PGs ขึ้นได้ เช่น กรณีที่ยาจับกับตัวพาในการดูดซึมได้นาน หรือมีค่าคงตัวอัตราการแยกออกจากตัวพา (dissociation rate constant) น้อย ส่งผลให้เกิดการอึดตัวของยาการดูดซึมเป็นเวลานาน ซึ่งอาจทำให้การเว้นระยะห่างของการรับประทานยาให้ผลต่อ $C_{tr,ss}$ มากกว่าที่ทำนายได้จากการศึกษานี้ เป็นต้น

เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาสัปดาห์ละครั้งในผู้ป่วยจำลอง พบว่า ในขนาดยาตั้งแต่ 20 มก./สัปดาห์ขึ้นไป การแบ่งรับประทานยา MTX สัปดาห์ละ 2 ครั้งมีผลทำให้ร้อยละของ PTA ที่ระดับยา $C_{tr,ss} \geq 83$ นาโนโมล/ลิตร หรือร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนคือเพิ่มขึ้นร้อยละ 13-16 ซึ่งใกล้เคียงกับเมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง (ตารางที่ 3) และผลดังกล่าวเป็นไปในทิศทางเดียวกับผลการศึกษาทางคลินิกของ Dhaon และคณะ¹⁷ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่พบว่ากลุ่มที่แบ่งรับประทานยา MTX สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (15-22.5 มก./สัปดาห์) มีจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการของโรคต่ำ (low disease activity, LDA) มากกว่ากลุ่มที่รับประทานสัปดาห์ละครั้งประมาณร้อยละ 13 และการบรรลุ LDA นี้ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แต่ในการศึกษาทางคลินิกของ Pandya และคณะ¹⁸ ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพของยา MTX ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยารับประทานสัปดาห์ละครั้งและกลุ่มที่แบ่งรับประทานสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ซึ่งอาจเกิดจากการที่ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาคือ 10 มก./สัปดาห์นั้นยังไม่สูงพอที่จะเกิดการอึดตัวของยาการดูดซึมยา ทั้งนี้ ในการศึกษาของ Schiff และคณะ⁶ แสดงให้เห็นว่าการอึดตัวของยาการดูดซึมยาเกิดขึ้นในขนาดยารับประทาน 15 มก./สัปดาห์ขึ้นไป นอกจากนี้ ผลจากการจำลอง $C_{tr,ss}$ ในช่วงขนาดยา 20-25 มก./สัปดาห์เมื่อให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (รูปที่ 4) แสดงถึงแนวโน้มของการเพิ่มระดับยาน้อยกว่าสัดส่วนโดยตรง อย่างไรก็ตาม ค่า F_{sc} ที่ใช้ในแบบจำลองของการศึกษานี้ใช้วิธีประมาณค่าจากการศึกษาของ Schiff และคณะเพียงการศึกษาเดียว และยังไม่มียาหลักฐานใดสนับสนุนการอึดตัวในการดูดซึมของยาเมื่อให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาเพื่อยืนยันผลของการเพิ่มขนาดยาตั้งแต่ขนาด 20 มก./สัปดาห์ขึ้นไป เมื่อให้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพิ่มเติมต่อไป

ในแง่ของความปลอดภัย ผลการศึกษาในผู้ป่วยจำลองพบว่า การแบ่งรับประทานยา สัปดาห์ละ 2 ครั้งทั้ง 3 แบบนั้น แม้ว่าจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา แต่ก็มีผลเพิ่มร้อยละของ PTA ที่ $C_{tr,ss} \geq 131$ นาโนโมล/ลิตรเช่นกัน (ตารางที่ 4) ซึ่งระดับดังกล่าวเป็นขอบเขตบนที่สัมพันธ์กับพิษต่อตับ (AST หรือ ALT เพิ่มขึ้น > 100 IU/L)¹³ ดังนั้น หากมีการปรับเปลี่ยนการบริหารยา ควรมีการวางแผนติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาร่วมด้วย

การใช้วิธีจำลองมอนติคาร์โลร่วมกับแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการศึกษานี้ มีข้อได้เปรียบคือ ทำให้สามารถคาดการณ์เพื่อตอบข้อสงสัยหรือคำถามที่ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาจริงในมนุษย์ได้อย่างมีหลักการและเห็นภาพได้อย่างชัดเจน โดยอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมที่มีเผยแพร่ในปัจจุบัน นอกจากนี้ ยังประหยัดและรวดเร็วเนื่องจากเป็นการทดลองในคอมพิวเตอร์ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่จำเป็นสำหรับใช้ในแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์และการจำลองมอนติคาร์โลนั้นมีน้อย การศึกษานี้จึงมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ 1) แบบจำลองที่ใช้ในการศึกษานี้มีสมมติฐานว่าผู้ป่วยจำลองไม่มีการอึดตัวของยารักษา ซึ่งจากผลการศึกษา ก่อนหน้า¹⁰ พบผู้ป่วยที่มีการอึดตัวของยารักษา MTX ประมาณร้อยละ 50 ของกลุ่มตัวอย่าง; 2) ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ที่ใช้ในการศึกษานี้ได้จากการคำนวณจากข้อมูลของการศึกษาหลายฉบับ จึงอาจมีความคลาดเคลื่อนของการประมาณค่าได้; 3) ช่วงการรักษาที่ใช้ มีที่มาจากการศึกษาเดียวและยังไม่มีการศึกษาอื่นยืนยัน; 4) คำแนะนำในการปรับแผนกำหนดการใช้ยาที่แนะนำในการศึกษานี้อยู่บนหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นหลัก โดยอาศัยความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับประสิทธิภาพของยาเท่านั้น แต่ในทางปฏิบัติ ต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น การปรับขนาดยาเพื่อลดหรือหลีกเลี่ยงอาการอันไม่พึงประสงค์ เช่น การอักเสบของเยื่อหูทางเดินอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหาร ท้องเสีย ตับอักเสบ การกดการทำงานของไขกระดูก เป็นต้น; 5) กลุ่มประชากรที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลองที่นำมาใช้ในการศึกษานี้เป็นอาสาสมัครสุขภาพดีกับกลุ่มประชากรในรายงานการศึกษาช่วงการรักษา ดังนั้น หากมีความแตกต่างของพันธุกรรมที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา MTX อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการทำนายระดับยาได้ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีรายงานหรือหลักฐานดังกล่าว¹³ และ 6) แบบจำลองที่ใช้ แม้ว่าจะพัฒนามาจากข้อมูลระดับยาในเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁹ แต่ไม่สามารถครอบคลุมความเปลี่ยนแปลงทางด้านสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เช่น การบวมของข้อ หลอดเลือดอักเสบ เป็นต้น

สรุป

จากหลักฐานที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมในปัจจุบันร่วมกับการจำลองมอนติคาร์โล โดยใช้หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ สรุปได้ว่าเมื่อให้ยา MTX ในขนาด 20 มก./สัปดาห์ขึ้นไป การแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง จะมีผลเพิ่มร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ MTX-PGs สูงกว่าขอบเขตล่างและขอบเขตบนของช่วงการรักษา ($>$ ร้อยละ 10) เมื่อเทียบกับการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้ง แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างรูปแบบการแบ่งรับประทานยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เมื่อเว้นระยะห่างของการให้ยา 12 ชั่วโมง

(วันเสาร์เช้า-เย็น), 24 ชั่วโมง (วันเสาร์และวันอาทิตย์) และ 3-4 วัน (วันเสาร์และวันอังคาร) อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาคลินิกเพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการปรับเปลี่ยนวิธีบริหารยาดังกล่าวต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ Dr. Glenn Neville Borlace คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เป็นอย่างยิ่งในการช่วยตรวจสอบและแก้ไขภาษาอังกฤษในบทคัดย่อของบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-77.
2. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chevairsakul P, Dechanuwong P, Mahakkanukrauh A, Kasitanon N, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and management of rheumatoid arthritis for non-rheumatologists: Integrating systematic literature research and expert opinion of the Thai Rheumatism Association. *Int J Rheum Dis*. 2017 Sep;20(9):1142-65.
3. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaeffer T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Mar;30(3):194-210.
4. Oguey D, Kolliker F, Gerber NJ, Reichen J. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):611-4.
5. Herman RA, Veng-Pedersen P, Hoffman J, Koehnke R, Furst DE. Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci*. 1989 Feb;78(2):165-71.
6. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral *versus* subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1549-51.
7. Zimmerman J. Methotrexate transport in the human intestine. Evidence for heterogeneity. *Biochem Pharmacol*. 1992 Jun 9;43(11):2377-83.
8. Korell J, Stamp LK, Barclay ML, Dalrymple JM, Drake J, Zhang M, et al. A population pharmacokinetic model for low-dose methotrexate and its polyglutamated metabolites in red blood cells. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Jun;52(6):475-85.

9. Silva MF, Ribeiro C, Goncalves VMF, Tiritan ME, Lima A. Liquid chromatographic methods for the therapeutic drug monitoring of methotrexate as clinical decision support for personalized medicine: a brief review. *Biomed Chromatogr*. 2018 May;32(5):e4159.
10. Hendel J, Nyfors A. Nonlinear renal elimination kinetics of methotrexate due to saturation of renal tubular reabsorption. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26(1):121-4.
11. Grim J, Chladek J, Martinkova J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):139-51.
12. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3299-308.
13. Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, Taguchi H, Oshima H, Izumi K, et al. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open*. 2017 Jan 3;3(1):e000363.
14. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):645-8.
15. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous *versus* oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):73-81.
16. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006 Mar;33(3):481-5.
17. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, Asthana A. Oral methotrexate in split dose weekly *versus* oral or parenteral methotrexate once weekly in rheumatoid arthritis: a short-term study. *Int J Rheum Dis*. 2018 May;21(5): 1010-7.
18. Pandya S, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate twice weekly vs once weekly in rheumatoid arthritis: a pilot double-blind, controlled study. *Rheumatol Int*. 2002 May;22(1):1-4.
19. Pan S, Stamp LK, Duffull SB, Barclay ML, Dalrymple JM, Drake J, et al. Assessment of the relationship between methotrexate polyglutamates in red blood cells and clinical response in patients commencing methotrexate for rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Dec;53(12):1161-70.