



เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย

วิชญ์ภัทร ธรานนท์¹, อาภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข², พงษ์ภพ อินทรประสงค์², ศุภศิลา สระเอี่ยม³
บัณฑิต สกฤษชัยรุ่งเรือง⁴, กรกช เกษประเสริฐ⁴, ณัฐพล อาภรณ์สุจริตรกุล⁴, สุรศักดิ์ สีสาลอดมลิป⁴
สุทัศน์ ศรีพจนารถ⁴, ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล^{1,*}

¹ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร

² สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

³ งานเภสัชกรรมคลินิก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาธิบดี กรุงเทพมหานคร

⁴ สาขาวิชาศัลยศาสตร์หลอดเลือดและปลูกถ่ายอวัยวะ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

* ติดต่อผู้พิมพ์: thitima.w@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

ทาโครลิมีสเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูง แต่มีดัชนีการรักษาแคบและความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สูง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อความผันแปรของยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในช่วงวันที่ 8 ถึงเดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ โดยการสร้างแบบจำลองด้วยโปรแกรม NONMEM จากระดับยาทาโครลิมีส 1,012 ตัวอย่างจากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 50 รายที่รับประทานยาแบบปลดปล่อยทันที ศึกษาผลของปัจจัยทางคลินิกต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา 13 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก ฮีโมโกลบิน (HB) ฮีมาโทคริต (HCT) ค่าการทำงานของตับ (AST, ALT, ALP, GGT, TB, DB) ค่าการทำงานของไต (BUN, SCr) อัลบูมินและระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ ผลการศึกษาพบว่า เภสัชจลนศาสตร์ของยาโครลิมีสสามารถอธิบายได้ด้วยแบบจำลองแบบหนึ่งห้องที่มีการดูดซึมและการกำจัดยาเป็นแบบปฏิกิริยาอันดับหนึ่งพบว่า HB และบิลิรูบินทั้งหมด (TB) มีผลต่อการกำจัดยา (CL/F) อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อ HB หรือ TB เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ CL/F ลดลง ตามสมการ $CL/F = 26.2 \times (HB/11)^{-0.802} \times (TB/1.9)^{-0.096}$ ลิตรต่อชั่วโมง จากข้อมูลในการศึกษาไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา ดังนั้นการกำหนดขนาดยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยในระยะ 6 เดือนแรกควรพิจารณาปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ HB และ TB ร่วมด้วย

คำสำคัญ: เภสัชจลนศาสตร์ประชากร, ยาโครลิมีส, ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

รับต้นฉบับ: 3 มิถุนายน 2563; แก้ไข: 20 สิงหาคม 2563; ตอรับตีพิมพ์: 11 กันยายน 2563

POPULATION PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS IN THAI LIVER TRANSPLANT PATIENTS

Vichapat Tharanon¹, Abhasnee Sobhonslidsuk², Pongphob Intaraprasong², Supasil Sra-ium³, Bundit Sakulchairungrueng⁴, Goraguch Gesprasert⁴, Nuttapon Arpornsujaritkun⁴, Surasak Leelaudomlapi⁴, Suthus Sriphojanart⁴, Thitima Wattanavijitkul^{1,*}

¹ Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok

² Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok

³ Clinical Pharmacy Section, Pharmacy Division, Ramathibodi Hospital, Bangkok

⁴ Division of Vascular and Transplantation Surgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok

* Corresponding author: thitima.w@pharm.chula.ac.th

ABSTRACT

Tacrolimus is a highly effective immunosuppressant but has a narrow therapeutic index with high pharmacokinetic variability. This study aimed to characterize the population pharmacokinetics of tacrolimus and to explore clinical factors that could explain the pharmacokinetic variability of tacrolimus during the 8th day to the 6th month after liver transplantation. A total of 1,012 tacrolimus concentration-time measurements from 50 recipients receiving oral immediate-release tacrolimus were analyzed by nonlinear mixed effects approach using NONMEM. In addition, thirteen clinical covariates including body weight, hemoglobin (HB), hematocrit (HCT), liver function tests (AST, ALT, ALP, GGT, TB, DB), renal function tests (BUN, SCr), albumin and a number of post-operative days were tested to explore their influential effects on the pharmacokinetic variability. It was found that pharmacokinetic properties of tacrolimus were best described by a one-compartment model with first order absorption and elimination. HB and total bilirubin (TB) significantly affected the oral clearance (CL/F) of tacrolimus. Increased levels of HB or TB would result in a decrease in the CL/F of tacrolimus as indicated in the following equation. $CL/F = 26.2 \times (HB/11)^{-0.802} \times (TB/1.9)^{-0.096}$ L/h. None of the tested clinical factors were found to significantly influence the apparent volume of distribution of tacrolimus. This finding suggests that HB and TB are significant factors influencing the CL/F of tacrolimus in Thai liver transplant patients. Therefore, these two clinical factors should be considered in determining the tacrolimus dosage during the first 6 months' post-transplantation.

Keywords: population pharmacokinetics, tacrolimus, liver transplant patients

Received: 3 June 2020; Revised: 20 August 2020; Accepted: 11 September 2020

บทนำ

การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) เป็นวิธีการรักษาสำหรับผู้ป่วยตับวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน และผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรกที่มีภาวะ decompensated cirrhosis ประเทศไทยเริ่มการผ่าตัดปลูกถ่ายตับครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2530¹ ปัจจุบันมีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับแล้วมากกว่า 1,000 ราย และมีผู้รอรับการปลูกถ่ายตับกับศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทยแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี² ทาโครลิมัส (tacrolimus) เป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitors ที่มีประสิทธิภาพสูงจึงถูกแนะนำให้ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันอันดับแรกในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับตามแนวทางของ European Association for the Study of the Liver³ และ สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย⁴ ทาโครลิมัสจึงเป็นยาหลักในสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น เช่น antiproliferative agents (mycophenolic acid หรือ azathioprine) ร่วมกับ corticosteroids เพื่อป้องกันภาวะปฏิเสธตับ^{3,4} จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับยาทาโครลิมัสจะมีอัตราการรอดชีวิตและอัตราการของตับปลูกถ่ายในปีแรกสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไซโคลสปอริน (cyclosporine)^{5,6} อย่างไรก็ตาม ทาโครลิมัสมีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) อยู่ในช่วง 5 – 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ระดับยาที่สูงเกินช่วงการรักษาอาจมีพิษต่อไต ระบบประสาท และเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อ ระดับยาที่ต่ำกว่าช่วงการรักษาอาจเป็นสาเหตุของการปฏิเสธอวัยวะ การติดตามระดับยาโครลิมัสในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมจึงมีความจำเป็น⁷ ในทางปฏิบัติการกำหนดขนาดยาโครลิมัสที่เหมาะสมทำได้ยาก เนื่องจากยามีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลและภายในบุคคลสูง (high inter and intra-subject variabilities) ปัจจัยที่มีรายงานว่าส่งผลต่อความผันแปรต่อระดับยาทาโครลิมัส คือ อายุ น้ำหนัก พันธุกรรม

ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายตับ ค่าเอนไซม์ตับ ฮีโมโกลบิน ฮีมาโทคริต ทำให้การทำนายความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและผลการรักษาทำได้ยาก⁸ ค.ศ. 2018 Rayar M และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อประเมินผลของความผันแปรภายในบุคคล (intra-patient variability, IPV) ของระดับยาทาโครลิมัสต่อผลการรักษาในช่วงวันที่ 8 ถึง 6 เดือนภายหลังปลูกถ่ายตับ โดยประมาณค่า IPV ด้วยค่า coefficient of variation (CV) ของระดับยาทาโครลิมัสและจำแนกผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ มีค่า IPV ต่ำ (CV<40%) และมีค่า IPV สูง (CV>40%) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม IPV สูง มีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาวะไตวายที่ต้องบำบัดทดแทนไต รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต และโรงพยาบาลสูงกว่ากลุ่มที่มีค่า IPV ต่ำ และมีอัตราการรอดของตับปลูกถ่าย และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในปีแรก ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า IPV ต่ำ⁹ ดังนั้น การศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่ส่งผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมัส น่าจะช่วยลดความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อน เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและตับที่ปลูกถ่ายได้

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) เป็นการศึกษาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาตลอดจนศึกษาผลของปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มประชากรที่สนใจ^{10,11} ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย และยังไม่มีการศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อระดับยาทาโครลิมัสภายในช่วง 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองเพื่ออธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมัส และศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยต่อไป

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective analytical study) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยในช่วงวันที่ 8 ถึง เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ ณ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ช่วงมกราคม พ.ศ. 2550 – ธันวาคม พ.ศ. 2560 การวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ MURA2018/1008 โดยกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกเข้าดังนี้ (1) ผู้ป่วยอายุ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป (2) ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับแบบนำตับใหม่ใส่ลงไป (orthotopic liver transplantation) (3) ได้รับความปลอดภัยแบบรับประทานในรูปแบบปลดปล่อยทันที (ชื่อการค้า Prograf®) (4) มีผลรายงานความเข้มข้นของยาทาโครลิมีสในเลือดในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลในช่วงที่ทำการศึกษา และเกณฑ์การคัดเลือกออกดังนี้ (1) ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่า 1 ชนิด (2) ข้อมูลผู้ป่วยในช่วงที่ได้รับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี450 (CYP450 inducer or inhibitor) ร่วมด้วย ยกเว้นยา methylprednisolone, prednisolone และ omeprazole ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

การติดตามระดับยาทาโครลิมีสในเลือดและวิธีวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมีสในเลือด

ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยใน จะได้รับยาทาโครลิมีสชนิดรับประทานทุก 12 ชั่วโมง ก่อนอาหาร แพทย์จะพิจารณาเจาะวัดระดับยาดำสุดในช่วงเช้า ก่อนรับประทานยาทาโครลิมีสในมือเช้า 30 นาที เมื่อผู้ป่วยกลับบ้านแล้ว แพทย์จะนัดให้ผู้ป่วยมาติดตามระดับยาทาโครลิมีสในเลือดในแผนกผู้ป่วยนอกในช่วงเช้า โดยผู้ป่วยจะต้องมาตรวจวัดระดับยา ก่อนรับประทานยาทาโครลิมีสในมือเช้า ภายหลังเจาะวัดระดับยาในเลือดแล้ว ผู้ป่วยจะต้องนำยาทาโครลิมีสมารับประทานตามเวลา

การตรวจวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมีสในเลือด (whole blood) โดยการเก็บเลือดปริมาตร 5 มิลลิลิตรในหลอด EDTA จากนั้นวิเคราะห์ด้วยเครื่อง ARCHITECT system® i20000SR (บริษัท Abbott Laboratories Diagnostic, USA) ตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธี chemiluminescent microparticle enzyme immunoassay (CMIA) และมีการตรวจความน่าเชื่อถือคือ ความไว (sensitivity) อยู่ในช่วง 0.8 – 30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ความแม่นยำ (precision) มีสัมประสิทธิ์ความผันแปร (Coefficient of variation, CV) ของระดับยาทาโครลิมีสไม่เกินร้อยละ 10 ทั้ง within run precision และ between run precision และความถูกต้องมีค่าเฉลี่ยร้อยละการคืนกลับ (mean recovery) เท่ากับ 90 – 100¹²

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

วิเคราะห์ข้อมูลขนาดยา และระดับยาทาโครลิมีสในเลือดในช่วงวันที่ 8 ถึงเดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับด้วยวิธี nonlinear mixed-effect modeling โดยใช้โปรแกรม NONMEM version 7.3.1 และ PDx-POP version 5.1 (Icon Development Solution, Ellicott City, MD) การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรสามารถจำแนกได้เป็น 3 ขั้นตอนหลัก ได้แก่

1. การสร้าง base model ประกอบด้วย structural model เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาทาโครลิมีสในเลือดกับเวลา และ statistical model เพื่ออธิบายความผันแปรต่าง ๆ โดยใช้วิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) สำหรับ structural model ได้ทดสอบแบบจำลองทั้งแบบหนึ่งห้องและสองห้อง (one and two-compartment models) โดยอธิบายค่าความผันแปรของระดับยาทาโครลิมีสระหว่างบุคคลด้วย exponential model และทดสอบค่าความผันแปรอื่น (residual unexplained variability) ด้วยแบบจำลอง 3 รูปแบบ ได้แก่ additive model, proportional model และ combined model

เลือกแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุด โดยพิจารณาจากความเหมาะสมของค่าพารามิเตอร์ที่ทำนายได้ ค่าร้อยละ relative standard error (%RSE) ค่า Objective Function Value (OFV) ค่า Akaike Information Criterion (AIC) และกราฟประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit plots) ระหว่างความเข้มข้นของยาที่วัดได้จริง (observed concentration) กับความเข้มข้นของยาที่ทำนายจากแบบจำลอง (population predicted concentration; PRED และ individual predicted concentration; IPRED) และกราฟระหว่าง Conditional weighted residual (CWRES) กับ PRED และเวลาหลังได้รับยา^{10,11}

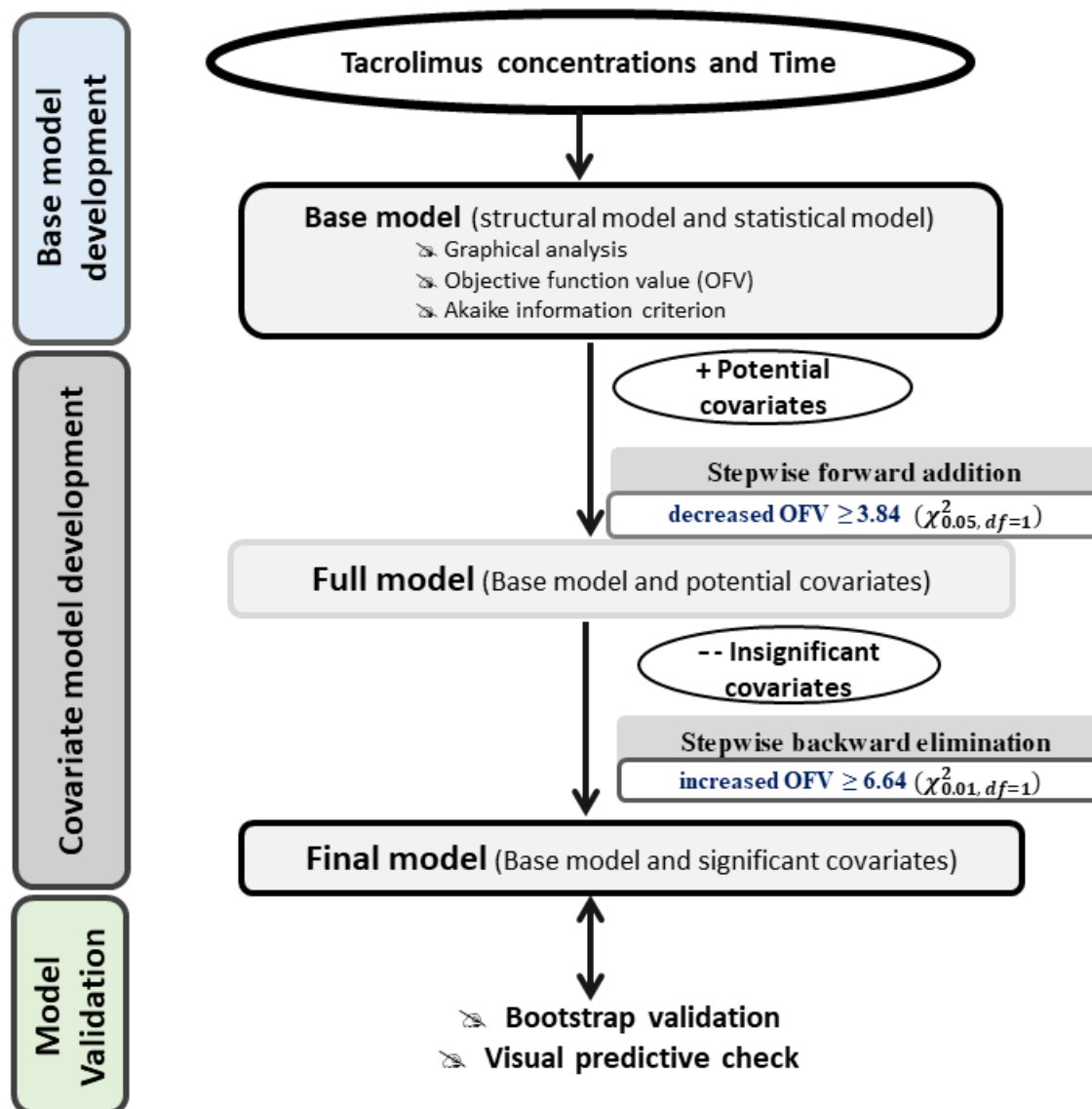
2. การสร้าง covariate model วิเคราะห์ผลของปัจจัยทางคลินิกต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีส จำนวน 13 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก, hemoglobin (HB), hematocrit (HCT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), albumin และ ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายตับ (a number of post-operative days) ด้วยวิธี stepwise forward addition และ backward elimination

สำหรับ forward addition ได้เพิ่มปัจจัยทางคลินิกครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model แล้วพิจารณาการลดลงของค่า OFV ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model หากค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 ถือว่าปัจจัยทางคลินิคนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ปัจจัยนั้นจะถูกรวมไว้ในแบบจำลอง และทดสอบปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ ซึ่งจนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทาง

สถิติอีก เรียกแบบจำลองในขั้นตอนนี้ว่า full model จากนั้นเลือกปัจจัยทางคลินิกที่คงอยู่ใน full model ออกโดยวิธี stepwise backward elimination คือนำออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย หากค่า OFV ของ full model มีค่าเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 6.64 ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) จึงคงปัจจัยนั้นไว้ในแบบจำลอง เมื่อทดสอบจนครบจะเรียกแบบจำลองในขั้นตอนสุดท้ายที่มีปัจจัยทางคลินิกที่มีนัยสำคัญทางสถิตินี้ว่า final model^{10,11}

3. การตรวจสอบความถูกต้องและเหมาะสมของแบบจำลอง (model validation) ทดสอบด้วยวิธี bootstrap และ visual predictive check ($n = 1,000$)^{10,11} วิธี bootstrap เป็นการสร้างชุดข้อมูลใหม่จากชุดข้อมูลเดิมด้วยการสุ่มแบบคืนที่ (sampling with replacement) สำหรับการศึกษาได้สร้างชุดข้อมูลใหม่จำนวน 1,000 ชุด เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณจาก final model ถ้าค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาชุดข้อมูลเดิมอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก bootstrap data sets แสดงว่าแบบจำลองดังกล่าวจึงมีความถูกต้องและเหมาะสม ส่วนวิธี Visual Predictive Check (VPC) เป็นการใช้ final model สร้างชุดข้อมูลใหม่หรือข้อมูลจากการทำนาย (simulated data) ตามรูปแบบของชุดข้อมูลเดิม 1,000 ครั้ง เพื่อหาสร้างกราฟระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ต่าง ๆ ของชุดข้อมูลใหม่กับเวลาเพื่อเปรียบเทียบค่าที่จากการทำนายกับค่าจากชุดข้อมูลเดิม (observed data) ถ้าสัดส่วนของ observed data ที่อยู่นอกช่วงข้อมูลเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 – 95 ไม่เกินร้อยละ 10 ถือว่าแบบจำลองมีความเหมาะสม

ขั้นตอนการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (model development) ในภาพรวมแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ขั้นตอนการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (model development) ในภาพรวม

ตัวย่อในภาพ: OFV = Objective Function Value, χ^2 = chi square, df = degree of freedom

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัยมีจำนวน 50 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการปลูกถ่ายตับเป็นครั้งแรกและเป็นประเภท orthotopic liver transplant จากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (cadaveric donor) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายมีค่ามัธยฐานอายุ 57 ปี มีน้ำหนักเฉลี่ย 66.04 ± 11.47 กิโลกรัม มีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย (body mass index) เท่ากับ 24.71 ± 3.66 กิโลกรัม/เมตร²

ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับของผู้ป่วยส่วนใหญ่ คือ decompensated cirrhosis สาเหตุหลักของโรคตับคือตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ดังแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยทุกรายได้รับ tacrolimus ร่วมกับ mycophenolic acid และ prednisolone ตารางที่ 2 แสดงแบบแผนการให้ยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในการศึกษานี้ และตารางที่ 3 แสดงค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังการผ่าตัด

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ (จำนวน 50 ราย)	ผลการศึกษา
เพศ จำนวน (ร้อยละ)	
- ชาย	34 (68)
- หญิง	16 (32)
อายุ (ปี)	57 (52, 60) †
น้ำหนัก ณ วันปลูกถ่ายตับ (กิโลกรัม)	66.04 ± 11.47 ‡
Body Mass Index (BMI) (กิโลกรัม/เมตร ²)	24.71 ± 3.66 ‡
ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับ จำนวน (ร้อยละ)	
- Decompensated cirrhosis	28 (56)
- Hepatocellular carcinoma with decompensated cirrhosis	19 (38)
- Hepatocellular carcinoma	3 (6)
สาเหตุของโรคตับ 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)

‡ ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน; † ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

ตารางที่ 2 แบบแผนการให้ยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

แบบแผนการให้ยากดภูมิคุ้มกัน และยาทาโครลิมีส (จำนวน 50 ราย)	ผลการศึกษา
ขนาดยาทาโครลิมีสชนิดรับประทานเริ่มต้น (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.05 (0.03, 0.07) +
สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับได้รับ จำนวน, (ร้อยละ)	
- Tacrolimus (Prograf®) + Mycophenolic acid + Prednisolone	50 (100)
วันที่เริ่มต้นยาทาโครลิมีสชนิดรับประทาน (วันภายหลังวันผ่าตัด)	2 (1, 3) +
ระดับยาทาโครลิมีสต่ำสุด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	
- ช่วง 0 - 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ	7.3 ± 3.3 ±
- ช่วง >3 - 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ	6.6 ± 2.8 ±

± ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน; + ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

ตารางที่ 3 ค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในช่วงเวลาต่าง ๆ ภายหลังการผ่าตัด

ค่าทางห้องปฏิบัติการ (ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ 50 ราย)	ผลการศึกษา [†]				ช่วงอ้างอิงปกติ
	วันเริ่มต้นยา	วันที่ 7 หลังผ่าตัด	0 - 3 เดือน	>3 - 6 เดือน	
Hemoglobin; HB	10.5 (9.6, 12.1)	11.9 (10.2, 12.7)	10.9 (9.8, 12.2)	11.1 (10.2, 12.3)	12–16 g/dL
Hematocrit; HCT	30.9 (28.7, 34.4)	34.3 (30.9, 37.8)	32.4 (29, 36)	33.7 (30, 36.5)	36– 48 %
Aspartate aminotransferase; AST	476 (160, 1235)	57 (37, 87)	44 (26, 84)	33 (25, 60)	5 – 34 U/L
Alanine aminotransferase; ALT	388 (249, 796)	217 (122, 364)	106 (50, 182)	52 (33, 99)	30 – 65 U/L
Alkaline phosphatase; ALP	87 (58, 118)	88 (70, 131)	107 (81, 157)	123 (78, 204)	40 – 150 U/L
Gamma-glutamyl transferase; GGT	127 (74, 215)	260 (147, 356)	162 (84, 302)	158 (48, 386)	9 – 36 U/L
Total bilirubin; TB	4.7 (2.6, 24.2)	2.6 (1.5, 14.3)	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)	1.6 (0.8, 6.1)	1.2 (0.5, 5.9)	0.6 (0.3, 2.6)	0 – 0.3 mg/dL
Albumin	30.4 (27.9, 34.1)	31.8 (29.3, 34.6)	32.3 (29, 35.4)	33.6 (30.7, 38.3)	34 – 50 g/L
Blood urea nitrogen; BUN	24 (19, 30)	22.1 (17, 32.5)	22 (16, 31)	20 (15.7, 27)	7 – 18 mg/dL
Serum creatinine; SCr	1.1 (0.9, 1.8)	0.96 (0.7, 1.3)	0.9 (0.8, 1.3)	1.08 (0.9, 1.4)	0.51–1 mg/dL

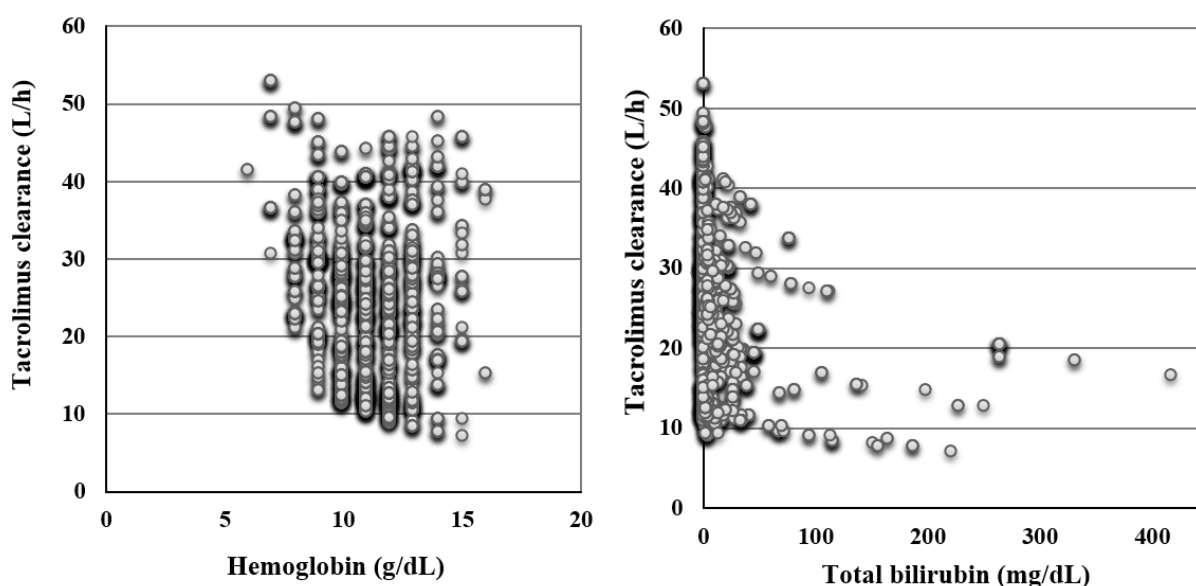
† ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

จากข้อมูลระดับยาในเลือดจำนวน 1,012 ตัวอย่าง ซึ่งเป็นค่าระดับยาต่ำสุดทั้งหมด พบว่าลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมส์สามารถอธิบายได้ด้วย แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง มีการดูดซึมและการกำจัดยาเป็นแบบปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (one compartment with first order absorption and elimination) อธิบายความผันแปรระหว่างบุคคลด้วย exponential model และความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability) ด้วย additive model ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จาก base model ได้แก่ ค่า CL/F และ V/F มีค่าเท่ากับ 25.6 ลิตร/ชั่วโมง และ 944 ลิตร ตามลำดับ สำหรับค่าคงที่การดูดซึมยา

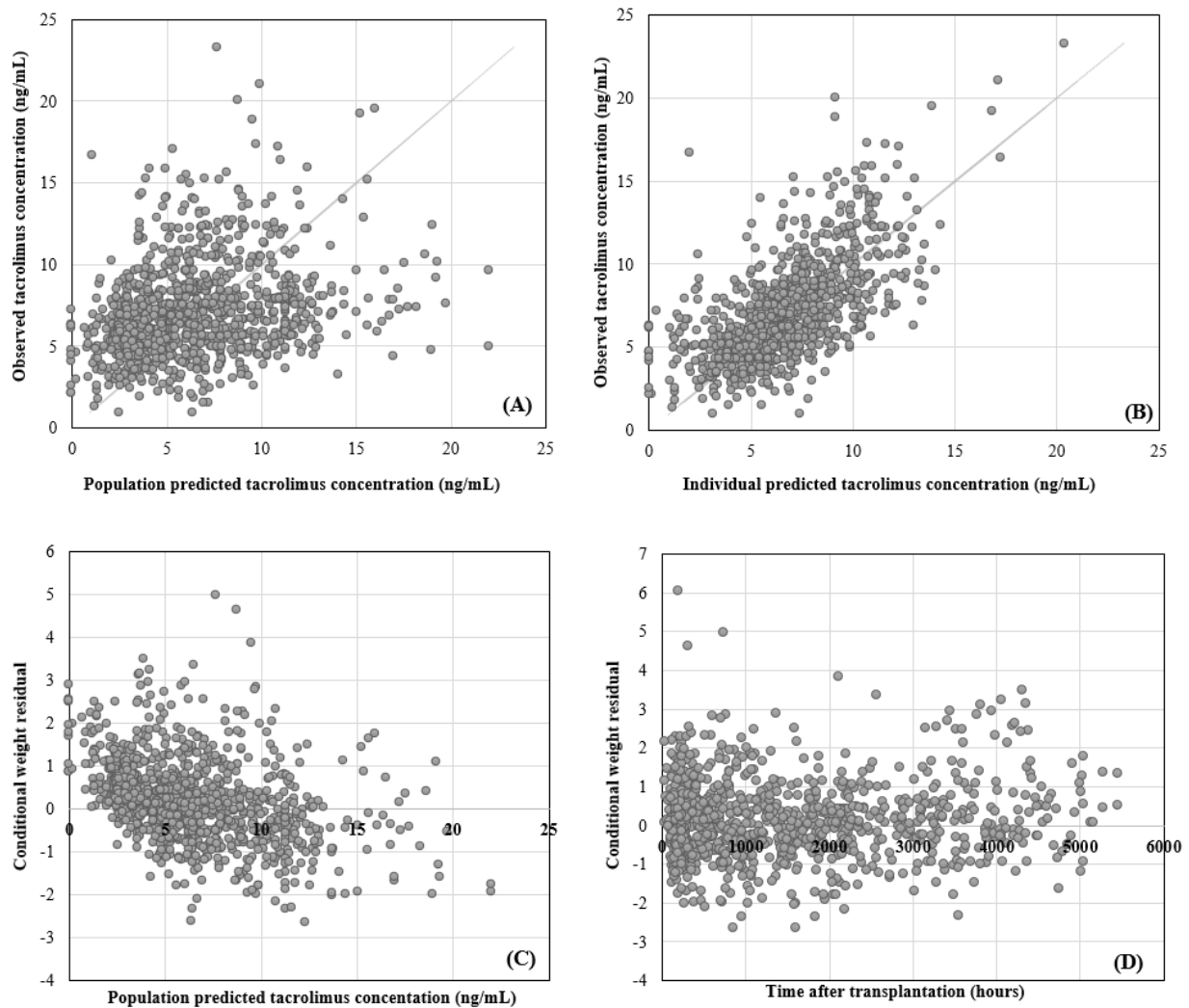
absorption rate constant; Ka) กำหนดค่าเท่ากับ 4.48 ต่อชั่วโมง ตามการศึกษาของ Jusko¹³ ปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่า CL/F ของยาทาโครลิมส์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ค่า HB และค่า TB โดยพบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่าง CL/F กับ HB และ TB ดังแสดงในรูปที่ 2 พบว่าค่า HB หรือ TB ที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับค่า CL/F ของยาทาโครลิมส์ที่ลดลง ดังสมการ

$$CL/F (L/h) = 26.2 \times (HB/11)^{-0.802} \times (TB/1.9)^{-0.096}$$

ไม่พบปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่า V/F ของยาทาโครลิมส์ในการศึกษานี้ การประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของ final model แสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Hemoglobin และ Total bilirubin กับค่าการกำจัดยาทาโครลิมส์ (tacrolimus clearance)



รูปที่ 3 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ final model โดยแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่วัดได้จริง (observed tacrolimus concentration) กับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำนายได้ (population predicted tacrolimus concentration และ individual predicted tacrolimus concentration) และความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residual กับค่า population predicted tacrolimus concentration และ กับเวลาที่เจาะวัดระดับความเข้มข้นของยาทาโครลิมีส

ตารางที่ 4 แสดงผลการประเมินความถูกต้องและเหมาะสมของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model เปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการทำ bootstrap พบว่าค่าที่ได้จาก final model อยู่ในช่วง 95% confidence interval ของ bootstrap

แสดงถึงความถูกต้องและเหมาะสมของแบบจำลองสอดคล้องกับผลการประเมินด้วยวิธี visual predictive check ที่พบว่าค่าระดับยาที่วัดได้อยู่นอกช่วง 90% prediction interval เพียงร้อยละ 3.19

ตารางที่ 4 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสจาก base model, final model และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap

Parameters	Base model		Final model*		Bootstrap ^b	
	Estimate ^a	%RSE	Estimate ^a	%RSE	Median	95% CI
CL/F (L/h)	25.60	7.89	26.20	7.33	26.46	22.60 – 30.70
IIV _{CL/F} (CV%)	41.20	21.50	40.10	22.60	40.08	29.77 – 50.09
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)	944	30	890	21.50	1034.45	552 – 1830
IIV _{V/F} (CV%)	86.70	38	80.30	37.80	80.52	0.2 – 130
Ka (h ⁻¹)	4.48, fixed	–	4.48, fixed	–	4.48, fixed	–
Residual variability, additive error, (SD)	6.61 (2.57)	11.7	6.05 (2.46)	11.6	5.97 (2.44)	4.7 – 7.46

* Final model: $CL/F(L/hr) = \theta_{CL/F} \times (HB/11)^{\theta_{HB}} \times TB/1.7^{\theta_{TB}}$

- ^a Population mean value of base and final model from NONMEM analysis

- ^b Assessed by nonparametric bootstrap method (n=1000 iterations) of final model

- relative standard error (RSE) is calculated as 100 x (SD/mean value);

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

- interindividual variability (IIV) is calculated as SQRT(mean value) x 100%

- 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

อภิปรายผลการศึกษา

ทาโครลิมีสเป็นยากดภูมิคุ้มกันหลักที่ใช้ภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ มีดัชนีการรักษาแคบ การกำหนดขนาดยาทาโครลิมีสให้อยู่ในช่วงเป้าหมายทำได้ยากเนื่องจากยามีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งระหว่างบุคคลและภายในบุคคลสูง^{7,14} ทาโครลิมีสถูกกำจัดทางตับเป็นหลัก ในช่วง 7 วันแรกหลังการผ่าตัดเป็นช่วงที่อาการทางคลินิกของผู้ป่วยอาจยังไม่คงที่ ทำให้ระดับยาในช่วงดังกล่าวมีความแปรปรวนภายในบุคคลค่อนข้างสูง การศึกษานี้จึงสร้างแบบจำลองจากระดับยาทาโครลิมีส ระหว่าง วันที่ 8 ถึงเดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ พบว่าแบบจำลองแบบหนึ่งห้อง มีการดูดซึมและการกำจัดยาเป็นแบบปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง โดยกำหนดค่าคงที่การดูดซึมยากำหนดค่าเท่ากับ 4.48 ต่อชั่วโมง¹³ สามารถอธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของทาโครลิมีส ในช่วงดังกล่าวได้อย่างเหมาะสม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่สร้างแบบจำลองจากข้อมูลการตรวจติดตามระดับยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยที่ข้อมูลส่วนใหญ่เป็นค่าระดับยาค่ำสุด¹⁵⁻¹⁷

ปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย คือ ระดับ HB และ TB ค่าระดับ HB ที่ลดลงมีผลทำให้ค่า CL/F ของยาทาโครลิมีสเพิ่มขึ้น ยาทาโครลิมีสมีคุณสมบัติ low hepatic extraction ratio การกำจัดยาออกจากร่างกายขึ้นกับสัดส่วนของยาในรูปอิสระและความสามารถของตับในการกำจัดยา (intrinsic clearance) และยาทาโครลิมีสมักกระจายตัวอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่โดยมีค่า whole blood-to-plasma ratio เท่ากับ 35 (พิสัย 12 – 67)¹⁸ เมื่อระดับ HB ลดลงจึงทำให้สัดส่วนของยาทาโครลิมีสในรูปอิสระ (unbound fraction) สูงขึ้น จึงส่งผลให้กำจัดยาทาโครลิมีสในรูปอิสระเพิ่มสูงขึ้น ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่รายงานระดับ HB ที่ลดลงมีผลทำให้ค่า CL/F ของยาทาโครลิมีสเพิ่มขึ้น¹⁹ จากแบบจำลองเมื่อระดับ HB

ลดลงน้อยกว่า 9 กรัมต่อเดซิลิตร พบว่า CL/F ของยาทาโครลิมีสจะเพิ่มขึ้น 20 – 25% ดังนั้น หากผู้ป่วยที่ได้รับยาทาโครลิมีสอยู่และมีภาวะโลหิตจาง หรือมีภาวะสูญเสียเลือด แพทย์ควรติดตามระดับยาทาโครลิมีส เพื่อป้องกันระดับยาทาโครลิมีสต่ำกว่าช่วงการรักษา

อีกหนึ่งปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่า CL/F คือระดับ TB โดยพบว่า เมื่อระดับ TB เพิ่มสูงขึ้นจะมีผลทำให้ค่า CL/F ของยาทาโครลิมีสลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{16,17,20} ทั้งนี้อาจเนื่องจากธรรมชาติของยาทาโครลิมีสถูกกำจัดออกจากร่างกายทางน้ำดีเป็นหลัก โดยระดับ TB เป็นค่าทางห้องปฏิบัติการที่แสดงการทำงานของท่อน้ำดี (biliary tract) ค่าระดับ TB ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจมีสาเหตุจากภาวะท่อน้ำดีอุดตัน ซึ่งมีรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะท่อน้ำดีอุดตันจะมีระดับยาทาโครลิมีสในเลือดที่สูงกว่าปกติ²¹ จากสมการของแบบจำลองพบว่า เมื่อค่า TB เพิ่มสูงขึ้นมากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีผลทำให้ค่า CL/F ของยาทาโครลิมีสลดลง 10 – 20% ดังนั้น หากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับมีภาวะ hyperbilirubinemia จึงควรติดตามวัดระดับยาทาโครลิมีสมำเสมอ เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากระดับยาทาโครลิมีสที่อาจสูงกว่าช่วงการรักษา ส่วนปัจจัยทางคลินิกอีก 11 ปัจจัยไม่พบผลต่อความผันแปรของการขจัดยาทาโครลิมีส

Zhu และคณะ²⁰ ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับในช่วง 1 ปีแรก จำนวน 95 ราย พบปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่า V/F ได้แก่ จำนวนวันหลังการผ่าตัด (post-operative day) และ HB ต่างจากการศึกษานี้ซึ่งไม่พบปัจจัยใดที่มีอิทธิพลต่อค่า V/F ทั้งนี้อาจเนื่องจากการศึกษาของ Zhu และคณะมีข้อมูลจำนวนวันหลังการผ่าตัดนานถึง 341 วันและค่า HB มีพิสัยในช่วง 1.3-17.1 กรัม/เดซิลิตร ในขณะที่การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลในช่วง 180 วันหลังการปลูกถ่ายตับและค่า HB ในการศึกษา มีพิสัยในช่วง 8.0-16.4 กรัม/เดซิลิตร หากมีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นมีข้อมูล มีข้อมูลจำนวนวันหลังการ

ผ่าตัดและค่า HB ที่หลากหลายขึ้น อาจทำให้เห็นผลของปัจจัยดังกล่าว

ทาโครลิมีสถูกกำจัดโดยตับเป็นหลัก มีงานวิจัยในอดีตที่ศึกษาผลของ AST, ALT, ALP, GGT ต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ^{20,22,23} พบว่ามีเพียงค่า ALT ที่มีความสัมพันธ์เชิงลบต่อค่า CL/F ของยาทาโครลิมีส หรือคือเมื่อระดับ ALT เพิ่มขึ้น ค่า CL/F ของยาทาโครลิมีสจะลดลง^{20,23} การศึกษานี้ศึกษาผลของเอนไซม์ตับ ซึ่งได้แก่ เอนไซม์ AST, ALT, ALP, GGT พบว่าเอนไซม์ดังกล่าวไม่สามารถอธิบายความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสในช่วงวันที่ 8 ถึงเดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงค่าเอนไซม์ตับในช่วงดังกล่าวมีความผันแปรสูงและอาจไม่สะท้อนถึง intrinsic clearance ได้ชัดเจน และอาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วย (n=50) ไม่มากพอเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (n=95²⁰ และ n=152²³)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากข้อมูลระดับยาทาโครลิมีสที่ติดตามในคลินิกปฏิบัติ ซึ่งระดับยาต่ำสุดตรวจวัดจากผู้ปลูกถ่ายตับที่ได้รับการรักษาทั้งในแผนกผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอก ซึ่งมีข้อจำกัด คือ ผู้วิจัยไม่สามารถระบุเวลาได้รับประทานยาของผู้ป่วยนอกได้ชัดเจน นอกจากนี้ ยังขาดข้อมูลระดับยาช่วงการดูดซึมยาและการกระจายยา ทำให้ไม่สามารถประมาณค่าคงที่การดูดซึมยา (K_a) ได้ อีกทั้งเป็นข้อมูลจากการใช้ยาในรูปแบบรับประทานเท่านั้น ไม่สามารถหาค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability; F) ได้ ค่าพารามิเตอร์ที่ศึกษาจึงเป็นค่า CL/F และ V/F หากมีการวิจัยเพิ่มเติมแบบไปข้างหน้า ที่มีการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมีสที่เวลาต่าง ๆ ตั้งแต่วันแรกที่ได้รับยา ศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและติดตามในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น จะทำให้สามารถสร้างแบบจำลองและวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมีสได้เหมาะสมยิ่งขึ้น นอกจากนั้นแล้วการ

ทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองเพิ่มเติมด้วยวิธีนำแบบจำลองไปศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอื่น (external validation) จะช่วยยืนยันความถูกต้องและความสามารถในการทำนายของแบบจำลองได้ดียิ่งขึ้น

สรุปผลการศึกษา

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาทาโครลิมีสในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับครั้งนี้เป็นการศึกษาครั้งแรกในประเทศไทย โดยแบบจำลองมีลักษณะเป็น One compartment model with first-order absorption and elimination โดยปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่าการขจัดยา (CL/F) คือ HB และ TB และไม่พบปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อค่าการกระจายยาของยาทาโครลิมีส (V/F) การกำหนดขนาดยาในคลินิกปฏิบัติ โดยพิจารณาปัจจัยดังกล่าวน่าจะช่วยให้ระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายที่แม่นยำขึ้น ส่งเสริมให้ระดับยาทาโครลิมีสอยู่ในช่วงเป้าหมายได้อย่างรวดเร็ว เพื่อผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดี ลดความเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อนจากยา เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ปลูกถ่ายตับชาวไทยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก “ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิต” บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. 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. J Med Assoc Thai. 2003;86 Suppl 2:S445-50
2. The Thai Red Cross Organ Donation Centre. Annual report 2019 [Internet]. Bangkok: The Centre; 2019 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.organdonate.in.th/assets/files/odc2562.pdf> (in Thai)
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. J Hepatol. 2016;64:433-85.

4. Thai Transplantation Society. Thai transplant care (TTC) liver [Internet]. Bangkok: The Society; 2015 [cited 2020 May 1]. Available from: http://www.transplantthai.org/upload/170815114538293_MNB.pdf (in Thai)
5. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant*. 2006;6:1578-85.
6. Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic review and meta-analysis of tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression after liver transplant. *PLoS One*. 2016;11(11):e0160421.
7. Ringe B, Braun F, Schütz E, Ramadori G, Oellerich M. Therapeutic window of tacrolimus in liver transplantation. *Ther drug monit*. 1999;21(4):438.
8. Zhang Y, Yang JW, Zhu LQ, Wang N. Effects on pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *SM J Pharmac Ther*. 2016;2(2):1012.
9. 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. *Transplant*. 2018;102(3):e108-14.
10. U.S. Food and Drug Administration. Population pharmacokinetics: guidance for industry (draft guidance; July 2019) [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2019 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.fda.gov/media/128793/download>
11. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM users guide - part V: introductory guide. 2nd ed. San Francisco: NONMEM Project Group, University of California; 2011.
12. 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. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):198-204.
13. Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, Shaefer MS, Hebert MF, Piergies AA, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(3):281-90.
14. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufron V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):139-52.
15. 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.
16. 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.
17. Li D, Lu W, Zhu JY, Gao J, Lou YQ, Zhang GL. Population pharmacokinetics of tacrolimus and CYP3A5, MDR1 and IL-10 polymorphisms in adult liver transplant patients. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:505-15.
18. Beringer PM. Winter's basic clinical pharmacokinetics. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2018.
19. 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. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:310-28.
20. 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.
21. 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 Rep Transplant*. 2017;2017:9096435.
22. 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.
23. 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 Pharmacol Sin*. 2015;36(2):281-8.