

ที่มาและเหตุผล :ไซโรลิมุส (sirolimus) เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ออกฤทธิ์แตกต่างจากไซโคลสปอริน (cyclosporin) และทาโครลิมุส (tacrolimus) ซึ่งมีหลักฐานว่าสามารถใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นๆ เพื่อลดขนาดยา CsA และ steroid ลงได้ และจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาน่าจะไม่ขัดขวางการเกิด tolerance ในระยะยาวต่างจากยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ในต่างประเทศมีการใช้ยานี้ขนาดเริ่มต้น 6 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 2 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยกลุ่ม Caucasian ในขณะที่แนะนำให้ยาขนาด 10 มิลลิกรัมตามด้วย 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยกลุ่มอัฟริกัน-อเมริกัน และยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในคนไทยอย่างชัดเจนมาก่อน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสขนาดเริ่มต้น 6 มิลลิกรัมซึ่งเป็นขนาดยาของผู้ป่วยกลุ่ม Caucasian มาทำการศึกษาในคนไทย เพื่อประโยชน์ในการปรับใช้ยาต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย : เพื่อศึกษาลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสในคนไทยสุขภาพปกติ เพื่อเทียบเคียงกับลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรในซีกโลกตะวันตก

วิธีการศึกษา : การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยทำการศึกษาในช่วงเดือนสิงหาคม 2546 ถึงเดือนมกราคม 2547 ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาครั้งนี้เป็นอาสาสมัครสุขภาพปกติทั้งสิ้น 12 ราย ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์โดยการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนและหลังทานยาไซโรลิมุส ขนาด 6 มิลลิกรัม ที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง แล้วนำไปตรวจทางห้องปฏิบัติการ ด้วยวิธี high performance liquid chromatography –UV พื้นที่ภายใต้เส้นระดับยาที่จุดเวลาต่างๆ ภายหลังจากให้ยาในระยะเวลา 24 ชั่วโมง (AUC_{0-24h}) อาศัยการคิดพื้นที่ใต้เส้นโค้งมา

ผลการศึกษา : พบว่าพื้นที่ภายใต้เส้นระดับยาที่จุดเวลาต่างๆ ภายหลังจากให้ยาในระยะเวลา 24 ชั่วโมง (AUC_{0-24h}) มีค่าเฉลี่ย 187.3 ± 48.2 (151.3 -294.8) นาโนกรัม ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร ระดับยาสูงสุดเฉลี่ย 25.3 ± 6.1 (18.10 – 40) นาโนกรัม ต่อมิลลิลิตร ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดเฉลี่ย 1.45 ± 0.5 (1- 3) ชั่วโมง ระดับยาดำสุดเฉลี่ย 4.47 ± 0.57 (2.90 – 7.20) ระดับยาในเลือดที่เวลา 4 ชั่วโมง ภายหลังจากทานยามีความสัมพันธ์ทางสถิติสูงสุดกับค่า (AUC_{0-24h}) (pearson correlation = 0.76, $p < 0.007$) ระดับยาในเลือดที่เวลา 24 ชั่วโมง ภายหลังจากทานยามีความสัมพันธ์ทางสถิติกับค่า (AUC_{0-24h}) รองลงมา (pearson correlation value of 0.72, $p < 0.011$) มีอาสาสมัคร 1 รายที่มีการตอบสนองต่อยามากกว่าปกติโดยมีค่าระดับยาในเลือด 40 นาโนกรัม ต่อมิลลิลิตรและมีค่า AUC_{0-24h} เป็น 256 นาโนกรัม ชั่วโมงต่อมิลลิลิตรแต่มีระดับยาในเลือดที่เวลา 24 ชั่วโมงอยู่ในค่าเฉลี่ย

สรุปผลการวิจัย

1. ระดับยาไซโรลิมุสของอาสาสมัครคนไทยที่ได้รับยาขนาด 6 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่า C_{max} , t_{max} และ C_{min} ต่ำกว่าการศึกษาจากต่างประเทศแสดงว่ามีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไซโรลิมุสระหว่างคนไทยและชาวต่างประเทศ การนำผลการศึกษาจากต่างประเทศมาปรับใช้ในผู้ป่วยไทยจึงควรมีความระมัดระวัง
2. การให้ยา 6 มิลลิกรัม ไม่สามารถเพิ่มระดับยาให้ขึ้นถึงระดับที่ใช้ในการรักษาได้ ($CO = 5-10$ นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่
3. มีอาสาสมัคร 1 รายที่มีระดับยาขึ้นสูงมากกว่าคนอื่นๆ การวัดระดับยาในการรักษาจึงมีความสำคัญเพื่อป้องกัน toxicity จากยา
4. ไม่มีอาสาสมัครรายใดเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา

BACKGROUND : Sirolimus , an novel immunosuppressive drug , has been used in kidney transplant recipients to minimize calcineurin inhibitor (CNI) and steroid toxicities. Likewise CNI, Sirolimus's pharmacokinetics vary both inter and intra-individual . Due to ethnic difference, the recommended 6 mg loading dose and 2 mg/day maintenance dose for caucasian 10 mg loading dose and 5 mg/day maintenance dose for African - American recipient may not be appropriate for Asian recipient. Moreover, studies have demonstrated the correlation of drug toxicity and drug exposure .We therefore conducted the pharmacokinetic study of Sirolimus in Thai population and aimed to delineate the appropriate Sirolimus dose for further clinical use .

OBJECTIVE : To study pharmacokinetics of Thai Healthy volunteers receiving Sirolimus at the dose of 6 mg

METHODS : The study was performed in 15 Thai healthy volunteers. After an over night fasting , a single oral dose of 6 mg Sirolimus was given . Whole blood concentration of Sirolimus determined by UV high – performance liquid chromatography(HPLC-UV) ,were measured and followed during 0 hour (Co) and 24 hours (C24) after drug administration. The complete pharmacokinetic study was done by using the whole blood Sirolimus level at C0, C0.5, C1, C1.5, C2, C2.5, C3, C4, C6, C8, C12, C24 apply for pharmacokinetic formulation. A complete area under the concentration time curve(AUC) from 0-24hours, AUC_{0-24hr} , was calculated by using the trapezoidal rule.

RESULTS : The mean($\pm$ SD) time to maximal concentration (T_{max}) were 1.45 ± 0.5 hr (range 1-3hr).The maximal (C_{max}) and minimal plasma concentration (C_{trough}) for sirolimus were 25.3 ± 6.1 ng/ml (range 18.10 – 40 ng/ml) and 4.47 ± 0.57 ng/ml (range 2.90 – 7.20)ng/ml respectively. The AUC_{0-24hr} were 187.9 ± 48.2 ng/ml*hr (range 151.3 -294.8 ng/ml*hr). Sirolimus level at 4 hr post-dose had the best of correlation with AUC_{0-24hr} (pearson correlation = 0.76, $p < 0.007$). Also, Sirolimus at 24 hour post-dose correlated with AUC_{0-24hr} at pearson correlation value of 0.72 ($p < 0.011$). One volunteer sirolimus level extreme out of therapeutic range. This subject pharmacokinetic data showed AUC_{0-24hr} 256 ng/ml*hr and C_{max} of 40 ng/ml. but normal range C_{min}

CONCLUSION :

1. The loading dose of 6 mg sirolimus in Thai volunteers showed C_{max} , T_{max} and C_{min} in lower than previous study in Western population.
2. The loading dose of 6 mg Sirolimus in Thai volunteers do not achieved recommended therapeutic level (5-10 ng/ml) in most subjects .
3. There is 1 subject in Thai study who had extremely high sirolimus level.
4. none of subject in Thai study had any adverse effect of drug.