

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองสถานการณ์แบบมอนติคาร์โลเพื่อหาขนาดยาออร์โคนาโซล
ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคราแอสเปอร์จิลล์ชนิดลุกลาม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

POPULATION PHARMACOKINETICS AND MONTE CARLO DOSING SIMULATION OF
VORICONAZOLE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH INVASIVE ASPERGILLOSIS

Miss Patcharaporn Naigowitkhajorn



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

Department of Pharmacy Practice

FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองสถานการณ์แบบมอนติคาร์โลเพื่อหาขนาดยาออร์โคนาโซลในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคราแอสเปอร์จิลล์ชนิดลุกลาม
โดย	น.ส.พัชราภรณ์ นัยโกวิทขจร
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ชนเมธ เตชะแสนศิริ อาจารย์ แพทย์หญิงสุวพร อนุกุลเรืองกิตต์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ชนเมธ เตชะแสนศิริ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ แพทย์หญิงสุวพร อนุกุลเรืองกิตต์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา)

พัชราภรณ์ นัยโกวิทขจร : เกสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองสถานการณ์แบบมอนติคาร์โลเพื่อหาขนาดยาอริโคนาโซลในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคราแอสเพอร์ซิลลัสชนิดดุกลาม. (POPULATION PHARMACOKINETICS AND MONTE CARLO DOSING SIMULATION OF VORICONAZOLE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH INVASIVE ASPERGILLOSIS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ภก. ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ.ชนเมธ เตชะแสนศิริ,อ. พญ.สุวพร อนุกุลเรืองกิตติ

วัตถุประสงค์ : การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาอริโคนาโซล หาปัจจัยที่มีผลต่อพารามิเตอร์ของเภสัชจลนศาสตร์ และหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อราแอสเพอร์ซิลลัสชนิดดุกลาม

วิธีการศึกษา : การศึกษาเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วย 117 ราย (476 ตัวอย่าง) เกสัชจลนศาสตร์ประชากรวิเคราะห์โดยใช้วิธี non-linear mixed-effect model การหาแบบแผนขนาดยาอริโคนาโซลถูกประเมินจากผลการรักษาโดยใช้เป้าหมาย $fAUC_{24}/MIC$ ด้วยวิธีการจำลองแบบมอนติคาร์โล

ผลการศึกษา : แบบจำลอง two compartment model with first-order absorption, linear elimination, and allometric scaling มีความเหมาะสมกับข้อมูลของการศึกษา การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์พบว่า น้ำหนัก และ alkaline phosphatase (ALP) มีผลต่อค่าการขจัดยา ผลการจำลองแบบแผนการให้ยาอริโคนาโซลด้วยวิธีมอนติคาร์โล พบว่า ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบันมีประสิทธิภาพทำให้ผลการรักษาถึงเป้าหมาย ยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ ALP ปกติ และมีน้ำหนักน้อยกว่า 10 กิโลกรัมหรือน้ำหนัก 50 กิโลกรัมขึ้นไป

สรุปผลการศึกษา : การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองแบบมอนติคาร์โล สามารถนำมาใช้กำหนดแบบแผนการให้ยาอริโคนาโซลได้

สาขาวิชา เกสัชกรรมคลินิก

ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6076108433 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: Population pharmacokinetics Monte Carlo simulation Voriconazole Pediatrics
Invasive aspergillosis

Patcharaporn Naigowithhajorn : POPULATION PHARMACOKINETICS AND MONTE CARLO DOSING SIMULATION OF VORICONAZOLE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH INVASIVE ASPERGILLOSIS. Advisor: Assoc. Prof. WANCHAI TREYAPRASERT, Ph.D. Co-advisor: Asst. Prof. Chonnamet Techasaensiri, M.D., Suvaporn Anugulruengkitt, M.D.

Objective: The aim of this study was to estimate the population pharmacokinetics of voriconazole, to identify factors influencing voriconazole pharmacokinetics and to investigate optimal dosage regimens in pediatric patients with invasive aspergillosis.

Methods: A population pharmacokinetic analysis was conducted on data from 117 patients (476 concentrations) by a non-linear mixed-effect modeling approach. A monte Carlo simulation was investigated to evaluate the effectiveness of simulated dosage strategies in terms of $fAUC_{24}/MIC$ (free drug area under the concentration-time curve over 24 h /minimum inhibition concentration ratio) targets of voriconazole.

Results: The data were appropriately fitted by a two-compartment model with first-order absorption, linear elimination, and allometric scaling. Covariate analysis identified that body weight and alkaline phosphatase (ALP) presented a significant impact on clearance. Results of the Monte Carlo dosing stimulation showed that the standard maintenance dose was effective, except in patient groups of normal ALP with weight <10 and ≥ 50 kg.

CHULALONGKORN UNIVERSITY

Conclusions: This study showed that population pharmacokinetic analyses and Monte Carlo simulations can be useful to guide voriconazole dosing strategies.

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2019

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้จะสำเร็จลุล่วงไม่ได้ หากไม่ได้รับความช่วยเหลือจากหลาย ๆ ท่าน ผู้วิจัยต้องขอขอบคุณ รศ. ภก. ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ ที่ให้คำแนะนำปรึกษาเกี่ยวกับวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ ผศ. นพ.ชนเมธ เตชะแสนศิริ อ. พญ.สุวพร อนุกุลเรืองกิตดี ภญ.ศุภศิลา สระเอี่ยม และเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลรามธิบดีที่เกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ช่วยอำนวยความสะดวกและช่วยเหลือด้านการเก็บข้อมูลงานวิจัย

ขอขอบคุณ คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ให้คำแนะนำแก้ไขเกี่ยวกับวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ บัณฑิตวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณความช่วยเหลือจากทุกท่าน ได้แก่ ภญ.ลีนา ภก.ภูมิปรัชญ์ ภญ.ชนิกา ภญ.วรุณรัตน์ ภญ.อภิญา ภก.วิษัทธิ์ รวมถึงเจ้าหน้าที่บัณฑิตศึกษา

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณกำลังใจจากเพื่อน ๆ และครอบครัว ที่เป็นส่วนหนึ่งทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

พัชราภรณ์ นัยโกวิทขจร

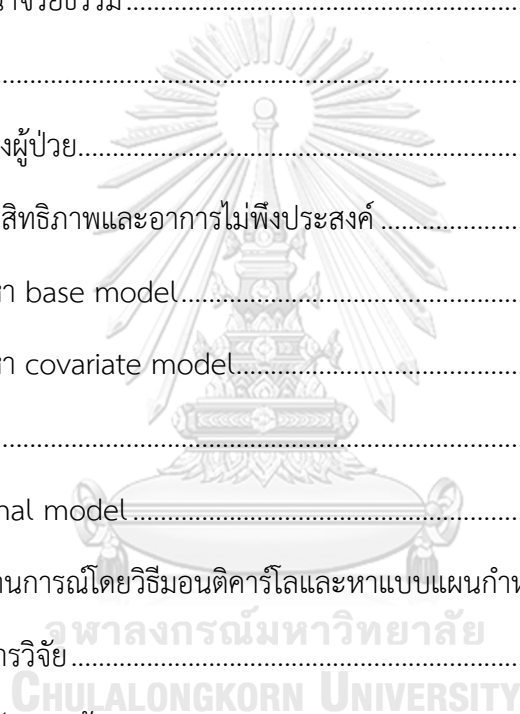


จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....ค	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... ง	ง
กิตติกรรมประกาศ..... จ	จ
สารบัญ..... ฉ	ฉ
สารบัญตาราง..... ช	ช
สารบัญรูป..... ญ	ญ
บทที่ 1 บทนำ..... 1	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา..... 1	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย..... 2	2
1.3 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง..... 3	3
1.4 นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย..... 4	4
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 4	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 5	5
2.1 โรคติดเชื้อราแอสเพอร์จิลล์ชนิดลุกลาม (invasive aspergillosis ; IA)..... 5	5
2.2 ข้อมูลยา voriconazole..... 6	6
2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา voriconazole ในผู้ป่วยเด็ก..... 18	18
2.4 เภสัชจลนศาสตร์ประชากร..... 25	25
2.5 แบบจำลองมอนติคาร์โล..... 34	34
2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 36	36
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย..... 52	52
3.1 รูปแบบการวิจัย..... 52	52

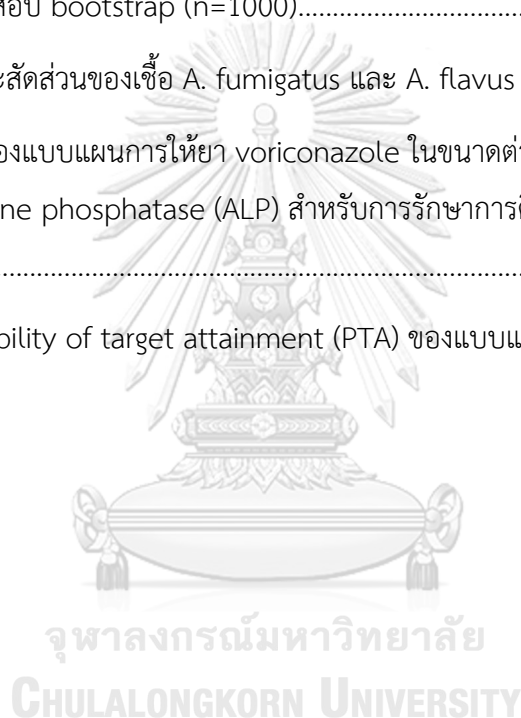
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	52
3.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	53
3.4 การเก็บข้อมูล	53
3.5 ขั้นตอนการดำเนินงาน.....	54
3.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ	58
3.7 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย	58
3.8 การขอพิจารณาจริยธรรม.....	59
บทที่ 4 ผลการวิจัย	60
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	60
4.2 ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์	65
4.3 การวิเคราะห์หา base model.....	67
4.4 การวิเคราะห์หา covariate model.....	72
4.5 final model	87
4.6 การทดสอบ final model.....	90
4.7 การจำลองสถานการณ์โดยวิธีมอนติคาร์โลและหาแบบแผนกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม	91
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	101
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	106
บรรณานุกรม	108
ภาคผนวก	116
ภาคผนวก ก.....	117
ภาคผนวก ข.....	124
ภาคผนวก ค.....	126
ประวัติผู้เขียน	131



สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 แบบแผนการให้ยา voriconazole ในผู้ใหญ่	8
ตาราง 2 แบบแผนการให้ยา voriconazole ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปีและวัยรุ่นอายุ 12 ถึง 14 ปี ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม.....	9
ตาราง 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง voriconazole กับการทำงานของ cytochrome P450.....	13
ตาราง 4 การกระจายตัวของ MIC (จำนวน) ของยา voriconazole สำหรับเชื้อ <i>Aspergillus</i> spp.....	17
ตาราง 5 ค่าจุดตัดความไวของเชื้อ <i>Aspergillus</i> spp. ต่อยา voriconazole.....	17
ตาราง 6 อันตรกิริยาระหว่าง voriconazole กับยาอื่นเมื่อใช้ร่วมกัน	22
ตาราง 7 ความสัมพันธ์ของ CYP2C19 phenotype กับระดับยา voriconazole และการจัดการ	24
ตาราง 8 การกระจายตัวของ CYP2C19 phenotype ในประเทศไทย	25
ตาราง 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดยาของยา voriconazole ในเด็ก	41
ตาราง 10 statistical model ที่ใช้วิเคราะห์ base model	55
ตาราง 11 แบบจำลองทดสอบ covariate model ตามลักษณะข้อมูล.....	56
ตาราง 12 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	61
ตาราง 13 ข้อมูลการใช้ยา voriconazole	62
ตาราง 14 ข้อมูลระดับยา voriconazole	64
ตาราง 15 ประสิทธิภาพในการรักษาของยา voriconazole	65
ตาราง 16 อาการไม่พึงประสงค์ของยา voriconazole	66
ตาราง 17 เปรียบเทียบ 1 และ 2 compartment ในรูปแบบ linear elimination, nonlinear elimination และ mixed (linear and non-linear).....	68

ตาราง 18 ค่าพารามิเตอร์และความแปรปรวนของ base model	71
ตาราง 19 ความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรง (collinearity) ของปัจจัยต่าง ๆ	73
ตาราง 20 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 1.....	75
ตาราง 21 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 2	80
ตาราง 22 ผลการวิเคราะห์ stepwise backward addition ของ covariate model.....	87
ตาราง 23 ค่าพารามิเตอร์และความแปรปรวนของ final model.....	88
ตาราง 24 ผลการทดสอบ bootstrap (n=1000).....	90
ตาราง 25 จำนวนและสัดส่วนของเชื้อ A. fumigatus และ A. flavus ตาม MIC.....	99
ตาราง 26 ค่า CFR ของแบบแผนการให้ยา voriconazole ในขนาดต่าง ๆ จำแนกตาม น้ำหนักและค่า Alkaline phosphatase (ALP) สำหรับการรักษาการติดเชื้อ A. fumigatus และ A. flavus.....	100
ตาราง 27 ค่า probability of target attainment (PTA) ของแบบแผนการให้ยาต่าง ๆ	122



สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง.....	3
รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ voriconazole	6
รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ของระดับยา voriconazole กับเวลาหลังได้รับยา (time after dose).....	65
รูปที่ 4 observed concentration กับ population-predicted concentration (PRED)(ซ้าย) และ individual-predicted concentrations (IPRED)(ขวา) ของแบบจำลอง 1-compartment linear elimination.....	69
รูปที่ 5 observed concentration กับ population-predicted concentration (PRED)(ซ้าย) และ individual-predicted concentrations (IPRED)(ขวา) ของแบบจำลอง 2-compartment linear elimination.....	69
รูปที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ population-predicted concentration (PRED)(ซ้าย) และ time (ขวา) ของ base model.....	72
รูปที่ 7 Goodness of fit (GOF) plot ของ final model ; PRED กับ observed concentration (ซ้าย) , IPRED กับ observed concentration (ขวา).....	89
รูปที่ 8 Goodness of fit (GOF) plot ของ final model ; CWRES กับ PRED (ซ้าย) และ CWRES กับเวลา (ขวา)	89
รูปที่ 9 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 10 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิตต่อลิตร)	92
รูปที่ 10 PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 10 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (> 369 ยูนิตต่อลิตร).....	93
รูปที่ 11 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 20 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิตต่อลิตร)	94

รูปที่ 12 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 20 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (>369 ยูนิตต่อลิตร).....	95
รูปที่ 13 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิต ต่อลิตร).....	95
รูปที่ 14 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (>369 ยูนิตต่อลิตร).....	96
รูปที่ 15 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิตต่อลิตร).....	97
รูปที่ 16 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (> 369 ยูนิตต่อลิตร).....	98
รูปที่ 17 Visual Predictive Checks (VPC) ของ final model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา (concentrations) กับเวลาหลังให้ยา (time after dose).....	103
รูปที่ 18 Normalized prediction distribution error (NPDE) ของ final model ; (A) Q-Q (quantile -quantile) plot of the distribution of NPDE versus the theoretical distribution, (B) histogram of the distribution of NPDE, (C) NPDE versus time after dose, (D) and NPDE versus Population predictions (PRED).....	103
รูปที่ 19 ขนาดยาต่อน้ำหนัก (dose per body weight) กับช่วงน้ำหนัก (weight) จำแนกตามค่า ALP ; (A) <i>A. fumigatus</i> , (B) <i>A. flavus</i>	104
รูปที่ 20 แผนภาพแสดงแบบจำลอง 2-compartment model with first-order absorption and linear elimination.....	117
รูปที่ 21 Control file ของ final model	118
รูปที่ 22 Data file ของ final model.....	119

รูปที่ 23 การกระจายตัวของ Central volume of distribution (Vc).....	120
รูปที่ 24 การกระจายตัวของ Clearance (CL)	120
รูปที่ 25 การกระจายตัวของน้ำหนัก	121
รูปที่ 26 การกระจายตัวของ Alkaline phosphatase (ALP).....	121



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

การติดเชื้อราแอสเพอร์จิลลัสชนิดลุกลาม (invasive aspergillosis ; IA) มีสาเหตุมาจากเชื้อรา *Aspergillus* สายพันธุ์ต่าง ๆ ซึ่งนำไปสู่ความพิการและการตายในผู้ป่วยเด็กที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (1) การรักษา IA พบอัตราความสำเร็จเพียงร้อยละ 40-50 เท่านั้น(2) และพบอัตราการตายในเด็กสูงถึงร้อยละ 23-58 ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของเชื้อและสถานะของผู้ป่วย(3) ในปัจจุบันแนวทางการรักษาแนะนำให้ใช้ยา voriconazole เป็นตัวเลือกแรก(4)

Voriconazole ในเด็กมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ซับซ้อนและแตกต่างจากผู้ใหญ่ อีกทั้งยามีความแปรปรวนทั้งภายในตัวบุคคลและระหว่างตัวบุคคลสูง(5, 6) ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) และค่าการกระจายตัว (volume of distribution ; V_d) ในเด็กจะลดลงเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ การจับโปรตีน (protein binding) ปานกลาง(7, 8) การขจัดยาในเด็กสูงกว่าผู้ใหญ่ประมาณ 3 เท่า โดยอาศัย cytochrome P450 ได้แก่ CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4 ซึ่ง CYP2C19 มีบทบาทหลักในกระบวนการเมตาบอลิซึม(2, 8) โดยที่พบว่า CYP2C19 มีภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) แตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ ส่งผลต่อการทำงานและการขจัดยา เชื่อว่าเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งของความแปรปรวนระหว่างตัวบุคคล(9) โดยลักษณะแบบที่มีการขจัดยาดำ (poor metabolism; PM) ในกลุ่มชาวผิวขาว (caucasian) พบประมาณร้อยละ 3-5 ในขณะที่ชาวเอเชียพบร้อยละ 15-20(10) ด้วยเหตุนี้อาจส่งผลให้ชาวเอเชียมีระดับยาสูงกว่าเมื่อใช้ในขนาดที่เท่ากัน ซึ่งในกลุ่มชาวเอเชียก็มีความแตกต่างกัน สำหรับชาวไทยพบ PM ต่ำกว่าชาวเอเชียอื่น ๆ(11) นอกจากนั้นในเด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปี หรือได้รับยาในขนาดเทียบเท่าผู้ใหญ่ อาจทำให้ยามีลักษณะเป็นเส้นตรง (linear) แตกต่างจากผู้ใหญ่ที่ไม่เป็นเส้นตรง (non-linear) เนื่องจากมีอัตราการขจัดยาที่มากกว่าผู้ใหญ่(6, 12, 13) ยกเว้นการให้ยาขนาดสูงจะเกิดลักษณะ non-linear เนื่องจากมีการอิ่มตัวของ การขจัดยา(14) จากเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันในเด็กและผู้ใหญ่ส่งผลให้การกำหนดขนาดยามีความแตกต่างกัน ซึ่งมีคำแนะนำการใช้ขนาดยาที่หลากหลาย โดย The United States Food and Drug Administration (USFDA) รับรองให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไปเท่านั้น แต่สำหรับผู้ป่วยอายุ 2-11 ปี the European Medicines Agency (EMA) ได้แนะนำขนาดยาในการศึกษาซึ่งสูงเป็น 2 เท่าในผู้ใหญ่ และผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 2 ปียังไม่มีการรับรองให้ใช้ยานี้(9) สำหรับการประเมินประสิทธิภาพในการรักษาจะใช้ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ คือ $fAUC_{24}/MIC$ มากกว่า 25 หรือ

$C_{\text{trough}}/\text{MIC}$ 2-5(15) แต่ในทางปฏิบัติมักนิยมใช้ C_{trough} เท่ากับ 1-5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรในการประเมินประสิทธิภาพ เนื่องจากมีความสะดวกและพบความสัมพันธ์กับผลการรักษา โดยความล้มเหลวในการรักษามากกว่าร้อยละ 40 เมื่อ C_{trough} น้อยกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หาก C_{trough} สูงกว่า 5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร(2)

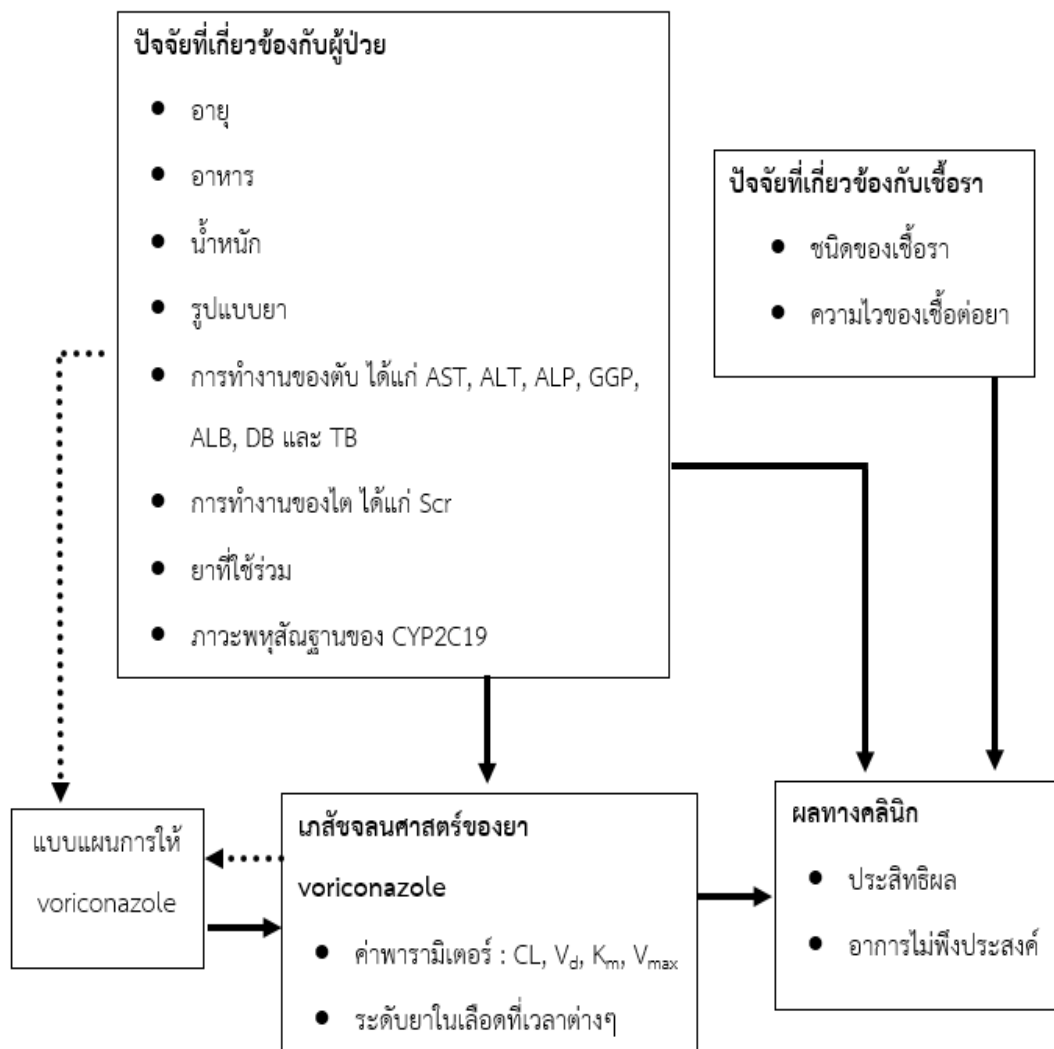
การศึกษาการตรวจระดับยาของผู้ป่วยเด็กในขนาดที่ EMA แนะนำ พบว่ามีเพียงร้อยละ 52.3 ที่ถึงเป้าหมายการรักษา(16) นอกจากนี้การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการกำหนดขนาดยาที่เกี่ยวข้องมีทั้งสิ้น 5 การศึกษา(9, 17-20) ซึ่งพบว่าแต่ละการศึกษาแนะนำขนาดยาที่แตกต่างกันไป โดย 4 การศึกษาทำในกลุ่ม caucasian เป็นส่วนใหญ่ มีเพียง 1 การศึกษาที่ทำในชาวเอเชีย ซึ่งเปรียบเทียบการให้ขนาดยาที่เท่ากันระหว่างคนญี่ปุ่นและไม่ใช่ญี่ปุ่น พบว่าระดับยาของคนญี่ปุ่นสูงกว่าประมาณ 3 เท่า(19) อาจอธิบายได้ด้วยผลของ CYP2C19 polymorphism ที่แตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับ CYP2C19 polymorphism ในประเทศไทย พบว่ากลุ่ม PM มีระดับยาที่สูงกว่ากลุ่มที่มีการขจัดยาปกติ (extensive metabolizer; EM) อย่างมีนัยสำคัญ(21) การใช้ขนาดยาตามคำแนะนำที่มีชาวเอเชียในการศึกษาน้อยอาจไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในเด็กชาวเอเชีย

จากข้อมูลข้างต้น จึงอาจสรุปได้ว่า voriconazole มีความแปรปรวนทางเภสัชจลนศาสตร์สูง โดยเฉพาะในเด็ก มีปัจจัยเรื่อง CYP2C19 polymorphism ที่แตกต่างกันไปตามเชื้อชาติเข้ามาเกี่ยวข้อง และปัจจัยด้านเชื้อชาติที่นำมาใช้ในการกำหนดขนาดยาในปัจจุบัน ซึ่งอาจไม่เหมาะสมกับทุกกลุ่มประชากร นอกจากนั้นยังไม่มีขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กชาวไทย ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบถึงข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง รวมถึงขนาดและแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กชาวไทย เพื่อนำไปสู่ผลการรักษาที่ดีขึ้น

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1) เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและปัจจัยที่เกี่ยวข้องของยา voriconazole ในผู้ป่วยเด็กชาวไทย
- 2) เพื่อหาขนาดและแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมของยา voriconazole ในผู้ป่วยเด็กชาวไทย

1.3 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

1.4 นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย

ผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อราแอสเพอร์จิลล์ชนิดลูกกลม หมายถึงผู้ป่วยเด็กอายุ 0-18 ปี(22, 23) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อราแอสเพอร์จิลล์ชนิดลูกกลม และได้รับการรักษาด้วย voriconazole ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลรามาริบัติ

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร หมายถึง สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้อธิบายเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ หมายถึง ค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ที่ได้จากการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ voriconazole ได้แก่ ค่าการขจัดยา (CL) ค่าการกระจายตัวของยา (V_d) ค่าอัตราเร็วสูงสุดในการเมแทบอลิซึม (V_m) และค่าคงที่ของมิเชลิสเม็นเทน (K_m)

แบบจำลองมอนติคาร์โล หมายถึง แบบจำลองที่ใช้วิธีมอนติคาร์โล เพื่อหาแบบแผนการใช้ยาที่เหมาะสม ของ voriconazole ในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อราแอสเพอร์จิลล์ชนิดลูกกลม โดยพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟของยาในรูปอิสระที่ 24 ชั่วโมงต่อความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ ($fAUC_{24}/MIC$) มากกว่า 25 ซึ่งให้ค่าสัดส่วนสะสมของการตอบสนอง (CFR) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1) เพื่อทราบถึงข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและปัจจัยที่เกี่ยวข้องของยา voriconazole ในผู้ป่วยเด็กชาวไทย
- 2) เพื่อทราบขนาดและแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมของยา voriconazole ในผู้ป่วยเด็กชาวไทย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยเรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองสถานการณ์แบบมอนติคาร์โลเพื่อหาขนาดยาออร์โคนาโซลในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคราแอสเพอร์ซิลลัสชนิดลุกลาม มีแนวคิด ทฤษฎี เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

- 2.1 โรคติดเชื้อราแอสเพอร์ซิลลัสชนิดลุกลาม (invasive aspergillosis ; IA)
- 2.2 ข้อมูลยา voriconazole
- 2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา voriconazole ในผู้ป่วยเด็ก
- 2.4 เภสัชจลนศาสตร์ประชากร
- 2.5 แบบจำลองมอนติคาร์โล
- 2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคติดเชื้อราแอสเพอร์ซิลลัสชนิดลุกลาม (invasive aspergillosis ; IA)

IA มีสาเหตุมาจากเชื้อรา *Aspergillus* สายพันธุ์ต่าง ๆ ได้แก่ *A. fumigatus* *A. flavus* *A. niger* *A. terreus* และ *A. nidulans* โดย *A. fumigatus* เป็นชนิดที่พบมากที่สุด รองลงมาคือ *A. flavus*(24) ซึ่ง IA เป็นสาเหตุสำคัญของความพิการและการตายในผู้ป่วยเด็กที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง อันเนื่องมาจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก (hematopoietic stem cell transplantation; HCT) หรือผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (solid organ transplant; SOT) การได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (primary immunodeficiency; PIDs) นอกจากนี้ผู้ป่วยเด็กที่นอนโรงพยาบาลนาน ๆ อาจเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้อีกเช่นกัน(1) โดยอาการทั่วไปที่พบ ได้แก่ ไข้ ไอ เหนื่อยหอบ ไอเป็นเลือด เจ็บหน้าอก เป็นต้น(3)

การแบ่งประเภท IA ตาม EORTC classification จะพิจารณาจาก 3 ปัจจัย คือ 1. ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย (host factors) ได้แก่ มีประวัติเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้บริจาค (allogeneic stem cell transplant) ได้รับยาสเตียรอยด์หรือสารกดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น 2. อาการทางคลินิก 3. เกณฑ์การตรวจทางจุลชีววิทยา (microbiological criteria) โดยแบ่งได้ดังนี้(3)

- Proven IA หมายถึง การมีผลยืนยันการติดเชื้อทางจุลพยาธิวิทยาหรือจุลชีววิทยา โดยการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) หรือการเพาะเชื้อ

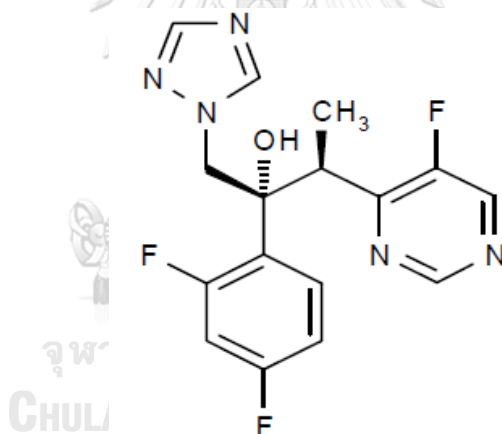
- Probable IA หมายถึง การมีปัจจัยทางด้านผู้ป่วยเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 อย่างร่วมกับอาการทางคลินิก และมีผลการตรวจทางจุลชีววิทยา
- Possible IA หมายถึง การมีปัจจัยทางด้านผู้ป่วยเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 อย่างร่วมกับมีอาการทางคลินิก

2.2 ข้อมูลยา voriconazole

2.2.1 ข้อมูลทั่วไป

คุณสมบัติทางเคมีและโครงสร้างของยา(25)

voriconazole มีชื่อทางเคมีคือ (2R,3S)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-fluoro-4-pyrimidinyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol และสูตรทางเคมี $C_{16}H_{14}F_3N_5O$ มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 349.3 โดยโครงสร้างทางเคมีแสดงดังรูปภาพที่ 2



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ voriconazole

กลไกการออกฤทธิ์(25-27)

Voriconazole เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม second-generation triazole ที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้ง cytochrome P450-mediated 14 alpha-lanosterol demethylation ของเชื้อรา ซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญในการสังเคราะห์ ergosterol ส่งผลยับยั้งการสังเคราะห์เยื่อหุ้มเซลล์และทำให้เชื้อราตายในที่สุด

ข้อบ่งใช้(25-27)

- รักษาการติดเชื้อ *Aspergillus* spp. แบบลุกลาม (invasive aspergillosis)
- รักษาการติดเชื้อ *Candida* spp. ในเลือด (candidemia) ในผู้ป่วยกลุ่ม non-neutropenic
- รักษาการติดเชื้อรา *Candida* spp. แบบลุกลามชนิดร้ายแรง (รวมทั้ง *C.krusei*)
- รักษาการติดเชื้อรา *Candida* spp. ที่หลอดอาหาร (esophageal candidiasis)
- รักษาการติดเชื้อราชนิดร้ายแรงจากเชื้อ *Scedosporium* spp. และเชื้อ *Fusarium* spp.
- รักษาการติดเชื้อราชนิดร้ายแรงอื่น ๆ ในผู้ป่วยซึ่งไม่สามารถทนต่อการรักษาหรือมีการดื้อต่อการรักษาชนิดอื่นได้
- ใช้ป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกจากเซลล์ต้นกำเนิดของผู้บริจาค (allogenic bone marrow transplant) ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งมีการกลับเป็นซ้ำ เป็นต้น

รูปแบบผลิตภัณฑ์(27)

Voriconazole ได้รับการรับรองทั้งในรูปแบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ และรูปแบบรับประทาน ดังนี้

- ยาผงชนิดละลายน้ำสำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ประกอบด้วยตัวยาในขนาด 200 มิลลิกรัม
- ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ในขนาด 50 มิลลิกรัมและ 200 มิลลิกรัม
- ยาผงชนิดผสมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน มีตัวยา 40 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

ขนาดและวิธีบริหารยา

ขนาดยาในผู้ใหญ่(25-27)

ตาราง 1 แบบแผนการให้ยา voriconazole ในผู้ใหญ่

ข้อบ่งใช้	หยดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous; IV)		รับประทาน (Oral)	
	ขนาดยาเริ่มต้น ในปริมาณสูง (loading dose)	ขนาดยาเพื่อรักษา อย่างต่อเนื่อง (maintenance dose)	น้ำหนัก 40 กก. ขึ้นไป	น้ำหนัก น้อยกว่า 40 กก.
invasive aspergillosis		4 มก./กก.ทุก 12 ชม.		
candidemia ในผู้ป่วย กลุ่ม non-neutropenic	6 มก./กก.ทุก 12 ชม.	3-4 มก./กก.ทุก 12 ชม.	200 มก. ทุก 12 ชม.	100 มก. ทุก 12 ชม.
รักษาการติดเชื้อราชนิด ร้ายแรงจากเชื้อ <i>Scedosporium</i> spp. และเชื้อ <i>Fusarium</i> spp.		4 มก./กก.ทุก 12 ชม.		
esophageal candidiasis	-	-		

หมายเหตุ กก. หมายถึง กิโลกรัม, มก. หมายถึง มิลลิกรัม

ขนาดยาในเด็ก

ขนาดยาในเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวมากกว่า 50 กิโลกรัม ใช้ขนาดเทียบเท่าขนาดผู้ใหญ่ตามตารางที่ 1 แต่การให้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี มีคำแนะนำที่หลากหลายสำหรับ USFDA ยังไม่ได้รับรองการใช้ยาในช่วงอายุดังกล่าว แต่ EMA และข้อมูลจากเอกสารกำกับยา voriconazole ของประเทศไทย ได้แนะนำขนาดในการศึกษา(17, 26, 27) ดังนี้

ตาราง 2 แบบแผนการให้ยา voriconazole ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปีและวัยรุ่นอายุ 12 ถึง 14 ปี ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม

แบบแผนการให้ยา	หยุดเข้าหลอดเลือดดำ	รับประทาน
loading dose	9 มก./กก. ทุก 12 ชม.	ไม่แนะนำ
maintenance dose	8 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง	9 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 350 มก. วันละ 2 ครั้ง)

ระยะเวลาในการป้องกันและรักษา(26)

ควรบริหารยาด้วยการหยุดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน หากอาการทางคลินิกดีขึ้นจึงสามารถเปลี่ยนมาเป็นรูปแบบรับประทานต่อได้ ระยะเวลาที่ใช้ควรสั้นที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ สำหรับการป้องกันอาจให้ต่อเนื่องนาน 100 วัน โดยไม่ควรเกิน 180 วัน ทั้งนี้ขึ้นกับการตอบสนองและสถานะของผู้ป่วย

การบริหารยา ความคงตัวและการเก็บรักษา(25-27)

ยาในรูปแบบเม็ดหรือยาน้ำแขวนตะกอนให้รับประทานอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 1 ชั่วโมงหลังอาหาร

ยาในรูปแบบฉีด ผสมกับตัวทำละลายในสัดส่วน 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และเจือจางให้มีความเข้มข้นไม่น้อยกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และไม่เกิน 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร บริหารยาด้วยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ (infusion) ในอัตราสูงสุดไม่เกิน 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง โดยสารละลายที่สามารถเจือจางได้ มีดังนี้

- 0.9% Sodium Chloride USP
- Lactated Ringers USP
- 5% Dextrose and Lactated Ringers USP
- 5% Dextrose and 0.45% Sodium Chloride USP
- 5% Dextrose USP
- 5% Dextrose and 20 mEq Potassium Chloride USP
- 0.45% Sodium Chloride USP
- 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride USP

ยาในรูปแบบฉีด เมื่อผสมกับตัวทำละลายแล้วควรใช้ทันที หรือภายใน 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8°C และยาในรูปแบบน้ำแขวนตะกอนเมื่อผสมแล้วมีอายุนาน 14 วัน

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ(25-27)

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี และเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปีที่การทำงานของไตบกพร่อง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยดังกล่าว

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

Pregnancy Category D และยังไม่มีข้อมูลการขับออกทางน้ำนม จึงไม่แนะนำให้ใช้ในประชากรกลุ่มนี้ ยกเว้นพบประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การใช้ยาในรูปแบบรับประทาน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่องระดับน้อยถึงรุนแรง เนื่องจากภาวะนี้ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา

ยาในรูปแบบหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ มีตัวทำละลาย sulphobutylether β -cyclodextrin sodium (SBECD) ซึ่งจะเกิดการสะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (creatinine clearance ; CrCl น้อยกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที) จึงควรเฝ้าระวังและติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ยาถูกกำจัดออกผ่านเครื่องล้างไตด้วยค่าการกำจัด 121 มิลลิลิตร/นาที และตัวทำละลาย SBECD ถูกกำจัดออกด้วยค่าการกำจัด 55 มิลลิลิตร/นาที แต่การล้างไตเทียมเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ไม่จำเป็นต้องทำการปรับขนาดยา

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติ โดยมีค่าเอนไซม์ตับ ได้แก่ alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST) เพิ่มขึ้น 5 เท่าของค่าปกติ ยังไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ต้องมีการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด

ในผู้ป่วยตับแข็งระดับน้อยถึงปานกลาง (child-pugh A และ B) สามารถให้ loading dose ในขนาดแนะนำ แต่ให้ลด maintenance dose ลงครึ่งหนึ่ง

สำหรับผู้ป่วยตับแข็งชนิดรุนแรง (child-pugh C) และผู้ป่วยติดเชื้อ hepatitis B หรือ C ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยานี้ นอกจากนั้นยาอาจมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าการทำงานของตับและอาการทางคลินิกของภาวะตับถูกทำลาย เช่น ดีซ่าน ดังนั้นการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรพิจารณาต่อเมื่อประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงเท่านั้น และต้องมีการตรวจติดตามการทำงานของตับและระวังการเกิดพิษอย่างใกล้ชิด

ข้อห้ามใช้(25-27)

ห้ามใช้ยา voriconazole ในผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับ แม้จะไม่มีข้อมูลการแพ้ยาข้ามไปตัวอื่นในกลุ่ม แต่ก็ควรระวังการใช้ยาตัวอื่น ๆ ในกลุ่ม azole

ห้ามใช้ยา voriconazole ร่วมกับ CYP3A4 substrates เพราะส่งผลให้ระดับยาอื่นสูงขึ้น ได้แก่ astemizole, cisapride, quinidine, terfenadine หรือ pimozide ซึ่งทำให้เกิดช่วง QTc ยาวขึ้น (QT interval prolongation) และ ergot alkaloids ได้แก่ ergotamine, dihydroergotamine ซึ่งทำให้เกิดภาวะความเป็นพิษที่เกิดจากการได้รับสารกลุ่มนี้ (ergotism)

ห้ามใช้ร่วมกับ rifampicin, rifabutin, carbamazepine barbiturates ชนิดออกฤทธิ์นาน (เช่น phenobarbital) efavirenz ขนาดสูง (400 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป) ritonavir ในขนาดสูง (800 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป) เนื่องจากอาจทำให้ระดับยา voriconazole ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

ห้ามใช้ร่วมกับ sirolimus เนื่องจากพบว่าทำให้ระดับยา sirolimus เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

อาการไม่พึงประสงค์(27)

อาการไม่พึงประสงค์ในเด็กโดยทั่วไปเหมือนกับผู้ใหญ่ ซึ่งพบได้ดังนี้

พบบ่อยมาก ($\geq 10\%$)

- การรบกวนการมองเห็น ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงการมองเห็น ตามัว เห็นสีภาพเปลี่ยนไป อาการสู้แสงไม่ได้ซึ่งเกิดแบบชั่วคราว ไม่รุนแรงและหายได้เอง
- คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง
- ปวดศีรษะ
- ผื่น
- ไข้ บวมตามปลายมือปลายเท้า (peripheral edema)

พบบ่อย ($\geq 1\%$ แต่ $< 10\%$)

- ค่าการทำงานของตับผิดปกติ ได้แก่ AST, ALT, alkaline phosphatase (ALP) และ bilirubin เป็นต้น
- ประสาทหลอน สับสน ซึมเศร้า วิดกกังวล กระสับกระส่าย
- ปฏิกริยาทางผิวหนัง ได้แก่ หน้าบวม ผื่นนูนราบคัน ปฏิกริยาไวต่อแสงของผิวหนัง เป็นต้น
- เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งฉีดยา/อักเสบ
- กลุ่มอาการไขหวัดใหญ่ (flu syndrome)
- ริมฝีปาก ภาวะแพ้อาหาร และลำไส้อักเสบ
- ผลทางระบบเลือดและภูมิคุ้มกัน ได้แก่ เกล็ดเลือดต่ำ โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นต้น

- โปแตสเซียมในเลือดต่ำ น้ำตาลในเลือดต่ำ
- ความดันโลหิตต่ำ หลอดเลือดดำอักเสบแบบมีลิ่มเลือด

พบไม่บ่อย ($\geq 0.1\%$ แต่ $< 1\%$) แต่รุนแรง

- การทำงานของหัวใจผิดปกติ ได้แก่ ventricular fibrillation, supraventricular tachycardia, QT interval prolongation เป็นต้น
- ตับอักเสบ ตับวาย ถุงน้ำดีอักเสบ (cholecystitis) โรคนิ่วถุงน้ำดี (cholelithiasis)
- ปฏิกิริยาทางผิวหนังที่รุนแรง ได้แก่ allergic reaction, anaphylactoid reaction, fixed drug eruption, eczema, psoriasis, stevens-johnson syndrome
- เดินเซ สมอบบวม กล้ามเนื้อตึง การรับรู้ความรู้สึกลดลง อาการตากระตุก (nystagmus) หน้ามืดหมดสติ การรับรสเปลี่ยนไป
- ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดสูง ปัสสาวะมีไข่ขาว ไตอักเสบ ไตวายเฉียบพลัน

2.2.2 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์

Voriconazole ในเด็ก มีเภสัชจลนศาสตร์ที่ซับซ้อนและมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่ ยามีความแปรปรวนทั้งภายในตัวบุคคลและระหว่างตัวบุคคลสูง(5, 6) โดยพบความแปรปรวนระหว่างตัวบุคคลในเด็กสูงร้อยละ 73(2) ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปีหรือได้รับยาในขนาด 3-4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง อาจทำให้ยามีลักษณะเป็นเส้นตรง (linear) เนื่องจากมีอัตราการกำจัดยาที่มากกว่าผู้ใหญ่(6, 12, 13) แต่ขนาดยาที่สูงขึ้นถึง 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมงเป็นต้นไป จะพบว่ายามีลักษณะไม่เป็นเส้นตรง (non-linear)(14) เนื่องจากมีการอิ่มตัวของการกำจัดยา ดังนั้นเภสัชจลนศาสตร์ของยาจึงขึ้นกับขนาดยา การเปลี่ยนแปลงขนาดยาเพียงเล็กน้อยอาจจะส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือดเป็นอย่างมาก(10)

การให้ยาแบบต่อเนื่อง จะทำให้ยาเข้าสู่สภาวะคงที่ (steady state) ประมาณวันที่ 5 หลังได้รับยาทั้งในรูปแบบรับประทานหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามการให้แบบ loading dose อาจจะทำให้ยาถึง steady state ได้ภายใน 24 ชั่วโมง(10)

การดูดซึมยา

ยามีการดูดซึมโดยทั่วไปดี ดูดซึมได้เร็วถึงระดับยาสูงสุดภายใน 2 ชั่วโมงหลังรับประทานและหลังสิ้นสุดการหยดทางหลอดเลือดดำ(10) ในผู้ใหญ่มีค่า bioavailability ร้อยละ 96 แต่จะลดลงในเด็กอยู่ที่ร้อยละ 45-66(8)

การกระจายตัวของยา

ยามีการกระจายตัวในเนื้อเยื่อได้ดี ไม่ว่าจะ เป็น สมอง ตับ ไต หัวใจและปอด(10) voriconazole สามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มสมองและตา จึงใช้รักษาการติดเชื้อที่ระบบประสาทสมอง และตาได้(2) ในผู้ใหญ่มีค่า V_d 4.6 ลิตรต่อกิโลกรัม แต่ในเด็กจะต่างไปโดยมี V_d เท่ากับ 1.852 ลิตรต่อกิโลกรัม มีค่า protein binding ปานกลาง ร้อยละ 58(7)

การเมตาบอลิซึม

Voriconazole มีการขจัดยาผ่านตับในเด็กสูงกว่าผู้ใหญ่ประมาณ 3 เท่า โดยพบว่าค่าการกำจัดยาของตับ (intrinsic clearance; CL_{int}) ในผู้ใหญ่มีค่าเท่ากับ 4.3 ไมโครลิตรต่อนาทีต่อมิลลิกรัม ส่วนในเด็กเท่ากับ 10.9 ไมโครลิตรต่อนาทีต่อมิลลิกรัม(8) โดยเชื่อว่าความสามารถในการขจัดยาในเด็กที่มากกว่าเนื่องมาจากอัตรามวลตบต่อมวลร่างกายที่มากกว่า(27) โดยการขจัดยาผ่านตับอาศัย cytochrome P450 ได้แก่ CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4 ซึ่ง CYP2C19 มีบทบาทหลักในกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา เมตาบอไลต์หลักของ voriconazole คือ N-oxide ซึ่งพบถึงร้อยละ 72 อย่างไรก็ตามพบว่าเมตาบอไลต์นี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อราต่ำและไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา(2, 27) นอกจากนี้การขจัดยาผ่าน cytochrome P450 ดังกล่าวแล้ว voriconazole ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4 ได้ด้วย แต่ฤทธิ์ในการยับยั้งมักส่งผลกับ CYP2C9 เป็นหลัก แต่ CYP2C9 มีบทบาทไม่มากนักในการขจัดยา voriconazole(10)

ตาราง 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง voriconazole กับการทำงานของ cytochrome P450

หน้าที่	CYP3A4	CYP2C19	CYP2C9
ตัวถูกขจัด (substrate)	++	+++	+
ตัวยับยั้ง (inhibitor)	++	++	+++
ตัวเหนี่ยวนำ (inducer)	-	N	N
ภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism)	++	+++	++

หมายเหตุ + ระดับต่ำ ; ++ ระดับกลาง ; +++ ระดับสูง ; - ไม่มีผล ; N ไม่มีข้อมูล

การกำจัดยา

ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการเมตาบอลิซึมที่ตับ มีเพียงน้อยกว่าร้อยละ 2 ถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิต (half life ; $t_{1/2}$) ประมาณ 6 ชั่วโมง ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยา เนื่องจากยามีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง half life จึงไม่สามารถใช้ประเมินการสะสมหรือการกำจัดออกของยาได้(10)

จากข้อมูลข้างต้น เภสัชจลนศาสตร์ของยา voriconazole ในเด็กมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่ และยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างสมบูรณ์ แต่ที่ทราบคือขนาดยาที่ใช้ในเด็กจะมีขนาดสูงเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่เพื่อให้ถึงเป้าหมายในการรักษา

2.2.3 ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์

Voriconazole ออกฤทธิ์ต่อเชื้อรา *Candida* spp. แบบ fungistatic และ *Aspergillus* spp. แบบ fungicidal โดยมีฤทธิ์ต่อเชื้อราขึ้นกับเวลา (time-dependent) สำหรับ *Aspergillus* spp. พบว่ามีฤทธิ์ต่อเชื้อแม้ระดับยาจะลดลงต่ำกว่า MIC ของเชื้อ (post-antifungal effect ; PAFE) บ้างเล็กน้อย ประมาณ 0.5 ชั่วโมง ยามีฤทธิ์ต่อเชื้อราหลายชนิด(10, 24, 25) ได้แก่

Aspergillus fumigatus

Aspergillus flavus

Aspergillus niger

Aspergillus terreus

Aspergillus nidulans

Candida albicans

Candida glabrata

Candida krusei

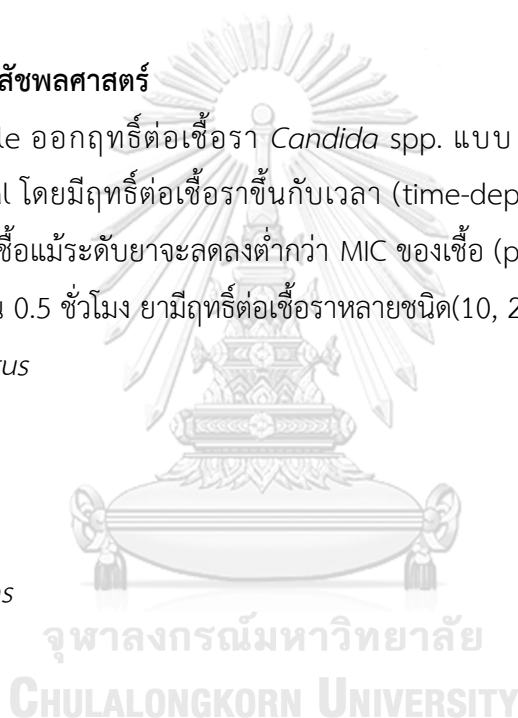
Candida parapsilosis

Candida tropicalis

Candida orthopsilosis

Fusarium spp. รวมถึง *Fusarium solani*

Scedosporium apiospermum



การประเมินประสิทธิภาพในการรักษา

การประเมินประสิทธิภาพในการรักษา โดยทั่วไปจะพิจารณาจากอาการทางคลินิก นอกจากนั้นแล้ว ยังสามารถใช้ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาในการประเมินตามแนวทางการรักษา หรืออาจจะใช้ผลการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อประเมินได้ด้วย

ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา voriconazole

ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยา voriconazole เป็นตัวบ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาและประสิทธิภาพในการรักษา ซึ่งพารามิเตอร์ที่ใช้มีดังนี้

fAUC₂₄/MIC

เป็นพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดในการทำนายผลการรักษา ซึ่งควรมีค่าประมาณ 20-25 ขึ้นไป จึงจะทำให้เกิดผลการรักษาที่ดี (10, 28) โดยพบความสัมพันธ์ของ fAUC₂₄/MIC น้อยกว่า 25 กับอัตราความล้มเหลวในการรักษาร้อยละ 40-50 (13) แต่เนื่องจากมีความยุ่งยากและต้องเจาะเลือดหลายครั้ง จึงไม่นิยมใช้ในเด็ก

AUC (area under the curve) คือพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นระหว่างยากับเวลา สำหรับการประเมิน AUC สามารถคำนวณได้หลายวิธี (29, 30) ดังนี้

ใช้วิธีการอินทิเกรต (integrate) ความเข้มข้นของยา ดังแสดงตามสมการ ดังนี้

$$AUC_{\infty} = \int_0^{\infty} C(t) dt$$

ใช้วิธีการหาพื้นที่ของรูปสี่เหลี่ยมคางหมู (trapezoidal method) เป็นการลากเส้นต่อจุดของความเข้มข้นกับเวลา และหาพื้นที่ของรูปสี่เหลี่ยมคางหมูทั้งหมดมาบวกกัน

การคำนวณจากสูตรโดยอาศัยขนาดยา (dose) ค่าชีวประสิทธิผลของยารับประทาน (F) และค่าการกำจัดยา (CL) ดังนี้

$$AUC = \frac{\text{Dose} \times F}{CL}$$

การคำนวณ fAUC₂₄

fAUC เป็นความเข้มข้นของยาในรูปอิสระกับเวลา ซึ่ง voriconazole จะอยู่ในรูปอิสระประมาณร้อยละ 42 (จับกับโปรตีนร้อยละ 58) สำหรับ AUC₂₄ คือพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้น

ระหว่างยากับเวลาที่ 24 ชั่วโมง แต่เนื่องจากช่วงเวลาในการให้ยาปกติจะเป็นทุก 12 ชั่วโมง จึงต้องนำพื้นที่ใต้กราฟที่ 12 ชั่วโมง (AUC_{12}) มาต่อกัน ดังนั้นการคำนวณ $fAUC_{24}$ จะได้จากสมการ(31) ดังนี้

$$fAUC_{24} = 0.42 \times 2 \times AUC_{12}$$

C_{trough}/MIC

วิธีนี้เป็นการตรวจติดตามระดับยาต่ำสุด (C_{trough}) และเทียบกับค่าความไวของเชื้อแต่ละชนิด เป็นวิธีที่มีความสะดวกในการปฏิบัติมากกว่าวิธีอื่น โดยค่าควรอยู่ในช่วงระหว่าง 2-5(15)

ค่าความไวของเชื้อต่อยา

เชื้อแต่ละชนิดจะมีความไวต่อยาที่แตกต่างกันไป ซึ่งการทราบความไวของเชื้อต่อยาจะช่วยในการพิจารณาเลือกชนิดและขนาดของยาที่เหมาะสมได้ ซึ่งค่าความเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (minimal inhibitory concentration; MIC) เป็นค่าหนึ่งที่น่ามาใช้ในการประเมิน โดยสามารถหาได้จากหลายแหล่ง ได้แก่

- ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย
- ข้อมูลจากงานวิจัยก่อนหน้าที่มีการรวบรวมไว้
- ข้อมูลระดับพื้นที่ เช่น ข้อมูลของเชื้อในโรงพยาบาลต่าง ๆ
- ข้อมูลระดับนานาชาติ เช่น ข้อมูลของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) หรือ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) เป็นต้น

ตัวอย่างการกระจายตัวของ MIC ของยา voriconazole สำหรับเชื้อ *Aspergillus* spp. จากงานวิจัยก่อนหน้าที่มีการรวบรวมไว้ดังตารางที่ 4(32)

ตาราง 4 การกระจายตัวของ MIC (จำนวน) ของยา voriconazole สำหรับเชื้อ *Aspergillus* spp.

<i>Aspergillus</i> spp.	MIC (มิลลิกรัมต่อลิตร)											รวม
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	
<i>A. fumigatus</i>	1	16	123	1193	1091	291	39	17	7	0	0	2778
<i>A. flavus</i>	0	1	15	115	290	158	10	0	0	0	0	589
<i>A. nidulans</i>	4	14	51	33	12	14	10	0	1	0	0	139
<i>A. niger</i>	3	5	19	59	174	169	47	3	0	0	0	479
<i>A. terreus</i>	2	0	24	99	217	106	10	0	0	1	3	462

สำหรับเกณฑ์ในการประเมินความไวของเชื้อต่อยาจะใช้จุดตัดความไวของเชื้อแบ่งเป็น 2 แบบ(33-35) คือ

- 1) Clinical interpretive breakpoints (CBPs) เป็นการรายงานค่า MIC ซึ่งจะแสดงผลเป็น S I หรือ R เพื่อประเมินความไวของเชื้อต่อยา และสามารถทำนายผลทางคลินิกได้ แต่สำหรับเชื้อ *Aspergillus* spp. ข้อมูลจาก CLSI ยังไม่ได้มีการกำหนดจุดตัดความไว
- 2) Epidemiological cutoff values (ECVs , ECOFF) เป็นการรายงานค่า MIC เฉพาะสายพันธุ์ที่ไม่มีการดื้อยายังขาดข้อมูลความสัมพันธ์ทางคลินิกและปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์เข้ามาเกี่ยวข้อง

ตาราง 5 ค่าจุดตัดความไวของเชื้อ *Aspergillus* spp. ต่อยา voriconazole

<i>Aspergillus</i> spp.	Clinical interpretive		Epidemiological cutoff values	
	S ≤	R >	EUCAST(ECOFF)	CLSI(ECVs)
<i>A. fumigatus</i>	1	1	1	1
<i>A. flavus</i>	IE	IE	2	1
<i>A. nidulans</i>	IE	IE	1	-
<i>A. niger</i>	IE	IE	2	2
<i>A. terreus</i>	IE	IE	2	1

หมายเหตุ IE (insufficient evidence) หมายถึง ข้อมูลไม่เพียงพอ , - หมายถึง ไม่รายงาน

การตรวจติดตามระดับยาในเลือด

เนื่องจาก voriconazole มีช่วงการรักษาที่แคบ ประกอบกับมีความแปรปรวนของระดับยาสูง จึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาหรือเกิดพิษจากยา จากการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของเด็กที่ได้รับยา voriconazole พบว่าการเกิดความล้มเหลวในการรักษาของกลุ่มที่ได้รับการตรวจติดตามระดับยาน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจติดตามระดับยา (เท่ากับร้อยละ 40 และ ร้อยละ 78.6 ตามลำดับ ; $p = 0.038$) ในส่วนของการหยุดยาจากอาการไม่พึงประสงค์ กลุ่มที่ได้รับการตรวจติดตามระดับยาเกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจติดตามระดับยา (เท่ากับร้อยละ 26 กับ ร้อยละ 92.3 ตามลำดับ ; $p = 0.001$) (36) ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้มีการตรวจติดตามระดับยาในเลือด และระมัดระวังเป็นพิเศษในการใช้ยาหรือปรับขนาดยา

การตรวจติดตามระดับยาในเลือดจะใช้ C_{trough} เป็นตัวบ่งชี้ประสิทธิภาพในการรักษาหรืออาการไม่พึงประสงค์ เนื่องจากมีความสะดวกและพบความสัมพันธ์กัน โดยแนะนำให้ C_{trough} อยู่ในช่วง 1-5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และพบว่าความล้มเหลวในการรักษาที่มากกว่าร้อยละ 40 สัมพันธ์กับ C_{trough} น้อยกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรและหาก C_{trough} สูงกว่า 5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร อาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ เช่น พิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) พิษต่อตับ (hepatotoxicity) และ ความผิดปกติในการมองเห็น (visual disturbance) เป็นต้น โดย neurotoxicity จะพบได้ร้อยละ 31 เมื่อ C_{trough} สูงกว่า 5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับ hepatotoxicity พบได้บ่อยเมื่อระดับยาสูง ๆ โดย C_{trough} 6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีความสัมพันธ์กับการทำงานที่ผิดปกติของตับ และด้วยเหตุนี้จึงส่งผลให้ระดับยาและ AUC ของยาอย่างสูงซึ่งเป็นสาเหตุให้ต้องหยุดยา ส่วน visual disturbance มักจะพบได้ในช่วงสัปดาห์แรกของการรักษาและหายได้เอง ซึ่งพบอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 10-20 เมื่อระดับยาน้อยกว่า 3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเพิ่มเป็นร้อยละ 40 เมื่อระดับยาเท่ากับ 9 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (2, 14)

2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา voriconazole ในผู้ป่วยเด็ก

ปัจจัยที่ส่งผลต่อความแปรปรวนของระดับยา voriconazole ในเด็กยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ดังนี้

อายุ

การแบ่งช่วงอายุตามเกณฑ์ของ World Health Organization (WHO) กำหนดให้เด็กและวัยรุ่นมีช่วงอายุ 0-19 ปี แต่ The United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) และแนวทางการรักษาโรคของ WHO บางโรคยังกำหนดช่วงอายุไว้ที่ 0-18 ปี ซึ่งเป็นเกณฑ์ในการแบ่งระหว่างเด็กและผู้ใหญ่ (22, 23) โดยพบว่าในเด็กมีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างจากผู้ใหญ่ ซึ่งในเด็กค่า bioavailability จะลดลงเหลือร้อยละ 45-66 ในขณะที่ผู้ใหญ่มักมีค่านี้เท่ากับร้อยละ 96

เชื่อว่าสาเหตุส่วนหนึ่งมาจากกระบวนการ first pass metabolism โดยพบว่าในเด็กมีเอนไซม์ขจัดยาในลำไส้เล็กที่มากกว่าผู้ใหญ่(8)

Voriconazole มีการขจัดยาผ่านตับโดยอาศัย cytochrome P450 เป็นหลัก นอกจากนี้ก็ยังพบว่าอาจจะขจัดยาผ่าน flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) ได้ด้วย ซึ่งการขจัดยาในเด็กจะสูงกว่าผู้ใหญ่ประมาณ 3 เท่า(8) ทั้งนี้ผลมาจากการทำงานของเอนไซม์ในการขจัดยาในแต่ละช่วงอายุ ดังนี้

CYP2C19

การแสดงออกของ CYP2C19 จะเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยจะทำงานประมาณร้อยละ 23 ของผู้ใหญ่เมื่อแรกเกิด และเพิ่มขึ้นร้อยละ 50 เมื่ออายุ 1 ปี และจะทำงานเทียบเท่าผู้ใหญ่เมื่ออายุ 5 ปี นอกจากนี้ยังพบว่าการทำงานของ CYP2C19 อาจเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 200 เมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ในช่วงอายุ 1 ปี หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดลงจนเทียบเท่าผู้ใหญ่เมื่ออายุ 12 ปี(2, 37)

การทำงานของ CYP2C19 ในการเปลี่ยน voriconazole เป็น N-oxide ในผู้ใหญ่อยู่ที่ประมาณร้อยละ 35 ขณะที่ในเด็กทำงานร้อยละ 50(38)

CYP3A4

ส่วนการแสดงออกของ CYP3A4 จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังเกิด โดยการทำงานประมาณร้อยละ 30 เทียบกับผู้ใหญ่เมื่อแรกเกิด และเมื่ออายุ 6-12 เดือน จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 50 หรืออาจเพิ่มถึงร้อยละ 200 หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดลงจนเท่าผู้ใหญ่เมื่ออายุ 2 ปี(2)

การทำงานของ CYP3A4 ในการเปลี่ยน voriconazole เป็น N-oxide ในผู้ใหญ่อยู่ที่ประมาณร้อยละ 50 ซึ่งสูงกว่าในเด็กคือร้อยละ 20(38)

CYP2C9

การแสดงออกของ CYP2C9 จะเพิ่มเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่เมื่อแรกเกิด และจะค่อย ๆ ลดลงจนเป็น 1.5 เท่าของผู้ใหญ่เมื่ออายุ 6 ปีและลดลงต่อเนื่องไปเรื่อย ๆ เมื่ออายุมากขึ้น(37)

FMO3

การทำงานของ FMO3 ในการเปลี่ยน voriconazole เป็น N-oxide ในผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 15 แต่ในเด็กกลับสูงถึงร้อยละ 30(38)

การขจัดยาผ่านเอนไซม์ต่าง ๆ ดังกล่าว อาจเป็นเหตุผลที่อธิบายได้ว่าการขจัดยาในเด็กสูงกว่าผู้ใหญ่ และการขจัดยาของ cytochrome P450 ดังลักษณะข้างต้น อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปี ยามีลักษณะเป็นเส้นตรง (linear)

ในเด็กแต่ละช่วงอายุก็พบว่ามีความแตกต่างกันของขนาดยาที่ใช้เพื่อให้ถึงเป้าหมายของการรักษาโดยคำนวณมาตรฐานของขนาดยาทางหลอดเลือดดำเพื่อให้ C_{trough} ถึงเป้าหมายแตกต่างกันในกลุ่มอายุ 0 ถึง 2, 2 ถึง 12 และ มากกว่า 12 ปี (31.5, 15.5, 9.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ; $P=0.043$) อย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติ(39) และในผู้ป่วยที่แบ่งตามอายุโดย น้อยกว่า 6, 6 ถึง 12 และมากกว่า 12 ปี ค่ามัธยฐานของขนาดยาทางหลอดเลือดดำเพื่อถึงเป้าหมายก็แตกต่างกัน (8.8, 7.5, 4.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ ; $P < 0.001$)(16) และเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี กับมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ปีต้องใช้ขนาดยาเฉลี่ยเพื่อให้ถึงเป้าหมายเท่ากับ 32.59 และ 18.46 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ตามลำดับ (12) นอกจากนี้การประเมินประสิทธิภาพของการรักษาการติดเชื้อราแอสเปอร์จิลล์สชนิดลูกกลมในเด็กน้อยกว่า 12 ปี มีอัตราความสำเร็จเพียงร้อยละ 40 ในขณะที่เด็กอายุ 12 ถึงน้อยกว่า 18 ปี พบร้อยละ 78(40)

อาหาร

อาหารมีผลรบกวนการดูดซึมของยา โดยเฉพาะอาหารที่มีไขมันสูง จะลดค่า bioavailability ลงร้อยละ 22 สำหรับยาในรูปแบบเม็ดจะลดระดับยาสูงสุดและ AUC ร้อยละ 34 และ 24 ตามลำดับ ส่วนยาในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน จะลดระดับยาสูงสุดและ AUC ร้อยละ 58 และ 37 ตามลำดับ ดังนั้นการใช้นี้ควรรับประทานก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมงหรือหลังอาหารยา 1 ชั่วโมง(7, 10)

น้ำหนัก

จากการศึกษาระดับยา voriconazole ในเด็กอายุ 0 ถึง 20 ปี พบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงที่มีแนวโน้มไปในทางเดียวกันระหว่างน้ำหนักและขนาดยาต่อวันเพื่อให้ระดับยาในเลือดถึงเป้าหมาย(2) เมื่อจำแนกน้ำหนักในเด็กอายุ 12 ถึง 14 ปี โดยตัดที่ 55 กิโลกรัม พบว่าค่าเฉลี่ย AUC₁₂ มีความใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ แต่เนื่องจากเปอร์เซ็นต์ที่ 95 มีค่าสูงกว่าในผู้ใหญ่เมื่อเทียบกับการใช้ 50 กิโลกรัม ดังนั้นคำแนะนำของขนาดยาในเด็กอายุ 12 ปีขึ้นไปที่มีน้ำหนักมากกว่า 50 กิโลกรัมจึงแนะนำให้ใช้ขนาดของผู้ใหญ่(17) นั่นแสดงถึงว่าน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้น ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเทียบเท่าผู้ใหญ่ซึ่งมีขนาดที่แนะนำน้อยกว่าในเด็ก

รูปแบบยา

ยาในรูปแบบรับประทานมีความสัมพันธ์กับระดับ C_{trough} ที่ต่ำ ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการรบกวนการดูดซึมจากอาหาร และการมี bioavailability ที่ต่ำในเด็ก(14) จากการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา voriconazole พบว่าการใช้ยาในรูปแบบรับประทานเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับรูปแบบฉีด(41)

การทำงานของตับ

ค่าที่บ่งชี้การทำงานของตับ ได้แก่ AST ALT ALP gamma-glutamyltransferase (GGP) serum albumin(ALB) total bilirubin(TB) และ direct bilirubin(DB) ซึ่งหากพบค่าเหล่านี้ผิดปกติ อาจหมายถึงเกิดความผิดปกติในการทำงานของตับ ซึ่งตับมีบทบาทสำคัญในการขจัดยา voriconazole ส่งผลให้ระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงไป

ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับในระดับน้อย (child-pugh A) หรือปานกลาง (child-pugh B) ที่ได้รับยา voriconazole แบบครั้งเดียวพบว่า มีผลเพิ่ม AUC มากกว่าคนปกติประมาณ 3.2 เท่า และการได้รับยาแบบต่อเนื่องหลายครั้ง ในผู้ป่วยที่มีการบกพร่องของตับในระดับปานกลาง (child-pugh B) จะลดการขจัดยาลงครึ่งหนึ่งของคนปกติ (3.6 ลิตรต่อชั่วโมง และ 6.9 ลิตรต่อชั่วโมง ตามลำดับ)(10) เมื่อพิจารณาค่าการทำงานของตับในคนปกติพบว่า ALT มีผลเปลี่ยนแปลง CL เพิ่มขึ้นร้อยละ 35 หรือลดลงร้อยละ 42 ส่วน ALP มีผลเปลี่ยนแปลง CL เพิ่มขึ้นร้อยละ 23 หรือลดลงร้อยละ 29(20) นอกจากนี้ยังพบว่า ALB มีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับยา voriconazole อย่างมีนัยสำคัญ(42) แต่บางการศึกษาก็ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาของ voriconazole กับระดับ AST ALT ALP GGP ALB และ TB(9, 43) จากข้อมูลข้างต้น ในผู้ที่มีความผิดปกติของตับ ย่อมส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาซึ่งมีการขจัดผ่านตับ แต่ในคนปกติความสัมพันธ์ระหว่างค่าการทำงานของตับกับระดับยายังไม่แน่ชัด เนื่องจากทั้งการทำงานของตับและตัวยาเองส่งผลซึ่งกันและกัน จึงเป็นการยากที่จะคาดเดาผลที่เกิดขึ้น

การทำงานของไต

ยา voriconazole ถูกขับออกทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 2 ในผู้ป่วยไตบกพร่องไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา การศึกษาส่วนใหญ่ที่มีการศึกษาค่าการทำงานของไตต่อระดับยา voriconazole พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน(9, 18) แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์เชิงบวกของ serum creatinine (Scr) กับระดับยา voriconazole อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน(42)

อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

เนื่องจากยามีการขจัดผ่าน CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4 หากใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อการทำงานของ cytochrome P450 เหล่านี้ อาจส่งผลต่อการขจัดยา voriconazole เช่น หากใช้ร่วมกับยาที่มีผลเหนี่ยวนำการทำงานของ cytochrome P450 (CYP inducer) จะมีผลลดระดับยา voriconazole ในทางตรงข้ามหากใช้ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 (CYP inhibitor) จะมีผลเพิ่มระดับยา voriconazole หรือการใช้ยาที่ผ่านการกำจัดทาง cytochrome P450 ชนิดเดียวกัน (substrate) ก็อาจเกิดการแย่งกันกำจัดยา ซึ่งผลทั้งหลายเหล่านี้ อาจนำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษาหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ รายการยาที่พบว่าเมื่อใช้ร่วมกันแล้วมีผลต่อระดับยา voriconazole หรือต่อระดับยาเหล่านั้น(2, 7, 10, 41, 44) สรุปได้ดังตารางที่ 6

ตาราง 6 อันตรกิริยาระหว่าง voriconazole กับยาอื่นเมื่อใช้ร่วมกัน

รายการยา	กลไก	ผลที่เกิดขึ้นต่อ voriconazole
Fluconazole	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 inhibitor	ระดับยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 150
Erythromycin	CYP3A4 inhibitor	AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 67
Oral contraceptives	CYP3A4 substrate, CYP2C19 inhibitor	AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 46
Cimetidine	CYP inhibitor	AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 23
Omeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole, Rabeprazole	CYP2C19 inhibitor	ระดับยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ
Efavirenz (400 มิลลิกรัมต่อ วัน)	CYP inducer	ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ AUC ลดลงร้อยละ 55
Nevirapine	CYP inducer, inhibitor	ระดับยาเพิ่มขึ้นหรือลดลง
Delavirdine	CYP inducer, inhibitor	ระดับยาเพิ่มขึ้นหรือลดลง
Rifabutin	Potent CYP inducer	ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ AUC ลดลงร้อยละ 79
Rifampicin	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 inducer	ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ AUC ลดลงร้อยละ 96
Phenytoin	Potent CYP inducer	ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ AUC ลดลงร้อยละ 70
St John's wort	CYP inducer	AUC ลดลงร้อยละ 59
Ritonavir (400 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง)	CYP2C19, CYP2C9 inducer	ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ AUC ลดลงร้อยละ 82
Letermovir	ไม่ทราบแน่ชัด	AUC ลดลงร้อยละ 44
Carbamazepine	Potent CYP inducer	ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ
Phenobarbital	CYP inducer	ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ
Prednisolone, Dexamethasone, Methylprednisolone	CYP2C19 inducer, CYP3A4 substrate	ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

CYP2C19 genotype

CYP2C19 พบว่ามีภาวะพหุสัณฐานซึ่งส่งผลต่อการทำงานและการขจัดยา เชื่อว่าเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งของความแปรปรวนระหว่างตัวบุคคล ภาวะพหุสัณฐานสามารถแบ่งได้ตามลักษณะที่ปรากฏ (phenotype) ซึ่งมีความแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ(9, 45, 46) ดังนี้

- **Ultrarapid Metabolizer (UM ; *17/*17)** มักพบร้อยละ 2-5 บางครั้งอาจมีการแบ่งย่อยออกเป็น Rapid Metabolizer (RM ; *17/*1) ซึ่งจะพบร้อยละ 2-30 โดยลักษณะประเภทนี้ มักพบเป็นสัดส่วนที่สูงในชาว caucasian เมื่อเทียบกับเชื้อชาติอื่น
- **Extensive หรือ Normal Metabolizer (EM ; *1/*1)** พบประมาณร้อยละ 35-50 เป็นลักษณะของการทำงานที่ปกติ พบในชาวอเมริกาสูงกว่าเชื้อชาติอื่นในสัดส่วน 0.474 ในขณะที่ชาวเอเชียพบ 0.296
- **Intermediate Metabolizer (IM ; *1/*2, *1/*3, *2/*17)** พบร้อยละ 18-45 โดยพบในชาวเอเชียสูงสุดในสัดส่วน 0.463
- **Poor Metabolizer (PM ; *2/*2, *2/*3, *3/*3)** พบร้อยละ 2-15 ชาวเอเชียพบในสัดส่วน 0.134 ซึ่งมากกว่าเชื้อชาติอื่น

ภาวะพหุสัณฐานของ CYP2C19 นี้มีความสัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของยา voriconazole โดยส่งผลต่อระดับยาที่แตกต่างกันไปตาม phenotype

จากการศึกษาของ Atsushi Narita และคณะ(47) เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ CYP2C19 phenotype กับระดับยา voriconazole ในเด็กชาวญี่ปุ่น ที่มีการจำแนกตาม CYP2C19 phenotype พบว่า C_{trough} ระหว่างกลุ่ม PM/IM สูงกว่า EM/UM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (median 0.54 และ 0.06 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ; $P=0.004$)

การศึกษาของ J Kevin Hicks และคณะ(48) เพื่อเปรียบเทียบขนาดยา voriconazole ต่อ C_{trough} โดยจำแนกตาม CYP2C19 genotype ในเด็ก พบว่าในกลุ่ม PM, IM และ homozygous UM แตกต่างจากกลุ่ม EM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อจำลองข้อมูลโดยปรับขนาดยาตามอายุ และ CYP2C19 genotype ส่งผลให้ C_{trough} อยู่ในช่วงเป้าหมายมากขึ้น อย่างไรก็ตามการประเมินผลทางคลินิกของการจำแนกตาม CYP2C19 genotype ก็ยังไม่ชัดเจน

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับ CYP2C19 phenotype ในประเทศไทย(21) พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับยา voriconazole โดยกลุ่ม PM มีระดับยาที่สูงกว่ากลุ่ม EM อย่างมีนัยสำคัญ (median 1.90 และ 1.47 ตามลำดับ ; $p=0.039$)

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลคำแนะนำการปรับขนาดยาตามการทำงานของ CYP2C19 phenotype ที่แน่ชัด มีเพียงคำแนะนำเบื้องต้นสำหรับการจัดการกรณีทราบ phenotype ของผู้ป่วย(2, 45)ดังตารางที่ 7

ตาราง 7 ความสัมพันธ์ของ CYP2C19 phenotype กับระดับยา voriconazole และการจัดการ

Phenotype	ผลต่อระดับยา voriconazole	การจัดการ
Extensive metabolizer	1.0 ที่ระดับยาปกติ	ใช้ขนาดเริ่มต้นตามคำแนะนำ
Intermediate metabolizer	สูงขึ้น 1.8 - 2.4 เท่าของระดับยาปกติ	ใช้ขนาดเริ่มต้นตามคำแนะนำ
Poor metabolizer	สูงขึ้น 3.5 เท่าของระดับยาปกติ	เลือกยาทางเลือกอื่นที่ไม่ขึ้นกับ CYP2C19 ได้แก่ liposomal amphotericin B, posaconazole เป็นต้น กรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ voriconazole ให้ใช้ขนาดเริ่มต้นต่ำกว่าที่แนะนำและติดตามระดับยาในเลือด
Ultra-rapid metabolizer	น้อยลง 2.0 - 4.9 เท่าของระดับยาปกติ	เลือกยาทางเลือกอื่นที่ไม่ขึ้นกับ CYP2C19 ได้แก่ liposomal amphotericin B, posaconazole เป็นต้น

จากข้อมูลข้างต้นในกลุ่ม IM และ PM มีแนวโน้มของระดับยาที่สูงกว่าในกลุ่ม EM ซึ่งลักษณะ PM ในชาว caucasian พบประมาณร้อยละ 3-5 ในขณะที่ชาวเอเชียพบร้อยละ 15-20(10) ด้วยเหตุนี้อาจส่งผลให้ชาวเอเชียมีระดับยาสูงกว่าเมื่อใช้ในขนาดที่เท่ากัน ซึ่งในกลุ่มชาวเอเชียก็มีความแตกต่างกัน โดยชาวญี่ปุ่นพบร้อยละ 21.3 มากกว่าชาวจีนที่พบร้อยละ 13.7(49) สำหรับชาวไทยพบ PM ร้อยละ 15.7 ต่ำกว่าชาวเอเชียอื่น ๆ ได้แก่ จีน ญี่ปุ่น ฟิลิปปินส์และเวียดนาม (ร้อยละ 19.8, 18.8, 23 และ 20 ตามลำดับ ; $P < 0.05$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(11) จากการรวบรวมข้อมูลที่มีพบการกระจายตัวของ CYP2C19 ในประเทศไทยแสดงดังตารางที่ 8

ตาราง 8 การกระจายตัวของ CYP2C19 phenotype ในประเทศไทย

การศึกษา	จำนวน (คน)	Phenotype (%)			
		EM	IM	PM	UM
Chuwongwattana S และคณะ(21)	115	51.30	36.52	12.18	-
Sukasem C และคณะ(50)	1,051	40.72	41.95	13.03	4.3
Ngamjanyaporn P และคณะ(51)	71	52.11	46.48	1.41	-
Tassaneeyakul W และคณะ(11)	774	44.5	46.3	9.2	-

2.4 เกล็ดขจลนศาสตร้ประชากร

เเกล็ดขจลนศาสตร้ประชากร หมายถึง การศีกษาเกียวกัค่าพารามิเตอร์ทางเเกล็ดขจลนศาสตร้ ความแปรปรวนภายในและภายนอกตัวบุคคล รวมถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ของยาชนิดใดชนิดหนึ่งในกลุ่มประชากรที่สนใจ เพื่อให้ทราบถึงปัจจัยที่นำไปสู่ความแปรปรวนของเเกล็ดขจลนศาสตร้และส่งผลต่อการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ของยา(52, 53)

2.4.1 การวิเคราะห์ข้อมูลเเกล็ดขจลนศาสตร้ประชากร

การวิเคราะห์ข้อมูลเเกล็ดขจลนศาสตร้ประชากรมีหลายวิธี(52) ดังนี้

- The two-stage approach
- Naive pooled or averaged data
- Nonlinear mixed-effects modeling

ในปัจจุบันวิธี Nonlinear mixed-effects modeling ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวาง ในที่นี้จึงจะขออธิบายเพียงวิธีดังกล่าว

Nonlinear mixed-effects modeling เป็นวิธีการวิเคราะห์ข้อมูลเเกล็ดขจลนศาสตร้ประชากร โดยจะใช้ข้อมูลระดับยาในเลือดของแต่ละบุคคล เพื่อหาค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเเกล็ดขจลนศาสตร้ ทั้งนี้ข้อมูลนี้อาจจะมีความแตกต่างกันหรืออยู่ในสภาวะที่ต่างกันก็สามารถนำมาวิเคราะห์รวมกันได้ ซึ่งถือว่าเป็นข้อดีของวิธีการนี้ สำหรับการวิเคราะห์ด้วยวิธีนี้จะเป็นการวิเคราะห์รวมทั้งค่าตัวแปรต้นที่ส่งผลแบบคงที่ (fixed effect) ซึ่งสามารถอธิบายได้ถึงความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์กับตัวแปรต่าง ๆ เช่น ขนาดยา น้ำหนัก เป็นต้น และค่าตัวแปรต้นที่ส่งผลแบบไม่คงที่หรือแบบสุ่ม (random effect) ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้ เช่น ค่าความแปรปรวนระหว่างตัวบุคคล (inter-individual variability) และค่าความแปรปรวนส่วนที่เหลือ (residual error) เป็นต้น โดยใช้

การประมาณค่าความเป็นไปได้สูงสุด (maximum likelihood) ซึ่งอาศัยโปรแกรมสำหรับวิเคราะห์ที่เรียกว่า NONMEM(52, 53)

2.4.2 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

แบบจำลองพื้นฐาน (base model)

แบบจำลองพื้นฐาน จะประกอบไปด้วยรูปแบบย่อย 2 รูปแบบ ดังนี้

1) แบบจำลองทางโครงสร้าง (structural model)

ใช้อธิบายความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดที่เวลาต่าง ๆ และหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมของยานั้น ๆ ซึ่งอาจใช้การวิเคราะห์โดยแบบจำลองหนึ่ง สองหรือสามห้อง (1,2,3-compartment) และลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เป็นเส้นตรง (linear) หรือไม่เป็นเส้นตรง (non-linear) ขึ้นกับลักษณะของยาและชุดข้อมูลที่ทำการศึกษาทดสอบ ได้เป็นค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ค่าการกำจัดยา (CL) ค่าการกระจายตัวของยา (V_d) ค่าอัตราเร็วสูงสุดในการเมแทบอลิซึม (V_m) และค่าคงที่ของมิเซลลิสเม็นเทน (K_m) เป็นต้น ซึ่งจะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ (typical value) และวิเคราะห์ในรูปแบบ fixed effect จะใช้แทนด้วยสัญลักษณ์ theta (θ) (54-56)

2) แบบจำลองทางสถิติ (statistical model)

ใช้อธิบายความแปรปรวนที่เกิดขึ้นกับแบบจำลองทางโครงสร้าง ซึ่งทำให้เกิดความแปรปรวนของระดับยาที่ไม่สามารถอธิบายได้ โดยแสดงในรูปแบบ random effects แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ดังนี้

ความแปรปรวนระหว่างตัวบุคคล (inter-individual variability ; IIV)

เป็นความแปรปรวนของค่าพารามิเตอร์ระหว่างตัวบุคคล ที่เกิดจากปัจจัยต่าง ๆ จะใช้สัญลักษณ์แทนด้วย eta (η) ซึ่งมีการกระจายตัวปกติ ค่าเฉลี่ยเท่ากับศูนย์และมีความแปรปรวนเป็น omega squared (ω^2) ค่า IIV สามารถอธิบายได้ด้วยสมการ(54, 55) ดังนี้

$$\text{individual value} = \text{typical value} + \text{inter-individual variability}$$

แบบจำลองสำหรับความแปรปรวนระหว่างตัวบุคคล สามารถแบ่งได้ 3 รูปแบบ(52, 55) ดังนี้

$$\text{Additive (constant variance)} : P_i = \text{TVP} + \eta_i$$

$$\text{Proportional (constant coefficient of variation;CCV)} : P_i = \text{TVP} \times (1 + \eta_i)$$

$$\text{Exponential (constant CV, log normal distribution)} : P_i = \text{TVP} \times \exp(\eta_i)$$

โดย P_i หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของคนที่ i (individual parameter)
 TVP หมายถึง ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (typical value)
 η_i หมายถึง ค่าความแตกต่างระหว่าง P_i กับ TVP ของคนที่ i (inter-individual variability)

ความแปรปรวนส่วนที่เหลือ (residual variability ; RV)

เป็นความแตกต่างของค่าความคลาดเคลื่อนระหว่างระดับยาที่สังเกตได้กับระดับยาจากการทำนาย บางครั้งอาจเรียก ความแปรปรวนภายในตัวบุคคล (intra-individual error) ซึ่งความคลาดเคลื่อนนี้อาจเกิดได้หลายสาเหตุ เช่น ความคลาดเคลื่อนจากการวัด ปังจ้ยภายในตัวบุคคล เป็นต้น โดยจะใช้สัญลักษณ์ epsilon (ϵ) ซึ่งมีการกระจายตัวปกติ ค่าเฉลี่ยเท่ากับศูนย์และมีความแปรปรวนเป็น sigma squared (σ^2) ซึ่งค่า RV สามารถอธิบายได้ด้วยสมการ(54, 55) ดังนี้

$$\text{observed value} = \text{predicted value} + \text{residual variability}$$

แบบจำลองสำหรับความแปรปรวนส่วนที่เหลือ สามารถแบ่งได้ 4 รูปแบบ(52, 55) ดังนี้

$$\text{Homoscedastic (additive, or constant variance)} : Y_{ij} = F_{ij} + \epsilon_{ij}$$

$$\text{Heteroscedastic (proportional, or constant CV)} : Y_{ij} = F_{ij} \times (1 + \epsilon_{ij})$$

$$\text{Exponential (approximates constant CV)} : Y_{ij} = F_{ij} \times \exp(\epsilon_{ij})$$

$$\text{Combination Additive and Proportional} : Y_{ij} = F_{ij} \times (1 + \epsilon_{1ij}) + \epsilon_{2ij}$$

โดย Y_{ij} หมายถึง ระดับยาในเลือดจากการวัดจริง (observed concentration) ของคนที่ i ณ เวลา j

F_{ij} หมายถึง ระดับยาในเลือดจากการทำนาย (predicted concentration) ของคนที่ i ณ เวลา j

ϵ_{ij} หมายถึง ค่าความแตกต่างของค่าความคลาดเคลื่อนระหว่าง Y_{ij} กับ F_{ij} (residual variability) ของคนที่ i ณ เวลา j

แบบจำลองปังจ้ยร่วม (covariate model)

ใช้อธิบายความสัมพันธ์ของปังจ้ยต่าง ๆ ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ของยาที่ศึกษา เช่น เพศ อายุ เชื้อชาติ ค่าการทำงานของตับหรือไต เป็นต้น นอกจากนั้น ยังช่วยลดความแปรปรวนของ

แบบจำลองในส่วนที่ไม่สามารถอธิบายได้อีกด้วย การใช้แบบจำลองปัจจัยร่วมจึงเป็นการช่วยอธิบาย และเพิ่มประสิทธิภาพในการทำนายของแบบจำลองที่มากขึ้น ซึ่งแบบจำลองนี้วิเคราะห์ตามประเภท ของปัจจัยร่วมได้ 2 แบบ(56-58) ดังนี้

1) แบบตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical covariates)

ปัจจัยร่วมที่เป็นข้อมูลแบบตัวแปรเชิงกลุ่ม ได้แก่ เพศ เชื้อชาติ การได้รับหรือไม่ได้รับยา เป็นต้น แบบจำลองประเภทนี้แบ่งย่อยได้เป็น 4 รูปแบบ(52) ดังนี้

$$\text{Linear additive} \quad : P_i = \theta_1 + \theta_2 \times \text{COV}_i$$

$$\text{Linear proportional} \quad : P_i = \theta_1 \times (1 + \theta_2 \times \text{COV}_i)$$

$$\text{Power model} \quad : P_i = \theta_1 \times \theta_2^{\text{COV}_i}$$

โดย P_i หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของคนที่ i (individual parameter)

θ_1 หมายถึง ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (typical value) โดยที่ยังไม่ได้ วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อพารามิเตอร์นั้น

θ_2 หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อได้รับปัจจัยที่มีผลต่อ พารามิเตอร์นั้น

COV_i หมายถึง ปัจจัยร่วม (covariates) ที่เป็นข้อมูลแบบตัวแปรเชิงกลุ่มที่นำมาวิเคราะห์ ของคนที่ i โดยที่จะกำหนดค่าเป็น 0 และ 1 หากเป็นตัวแปรทวิภาค (dichotomous variable) เช่น เพศหญิง เป็น 0 ชาย เป็น 1 เป็นต้น

2) แบบตัวแปรต่อเนื่อง (continuous covariates)

ปัจจัยร่วมที่เป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่อง ได้แก่ อายุ น้ำหนัก Scr AST ALT เป็นต้น แบบจำลองประเภทนี้แบ่งเป็น 2 ลักษณะ และแบ่งย่อยได้ลักษณะละ 3 รูปแบบ(52, 56) ดังนี้

Uncentering Covariate Effects

$$\text{Linear additive} \quad : P_i = \theta_1 + \theta_2 \times \text{COV}_i$$

โดย P_i หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของคนที่ i (individual parameter)

θ_1 หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (intercept) เมื่อปัจจัยร่วมเป็น 0

θ_2 หมายถึง ค่าความชัน (บวกหรือลบ) ที่แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ทาง เภสัชจลนศาสตร์ต่อ 1 หน่วยที่เปลี่ยนแปลงไปของปัจจัยร่วม

COV_i หมายถึง ปัจจัยร่วม (covariates) ที่เป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่องที่นำมาวิเคราะห์ ของคนที่ i

$$\text{Power model : } P_i = \theta_1 \times \text{COV}_i \theta^2$$

โดย P_i หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของคนที่ i (individual parameter)
 θ_1 หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (coefficient) เมื่อปัจจัยร่วมเป็น 1
 θ_2 หมายถึง ค่าเลขชี้กำลัง (บวกหรือลบ) ที่แสดงการเปลี่ยนแปลงใน natural log ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อ 1 หน่วยที่เปลี่ยนแปลงไปใน natural log ของปัจจัยร่วม
 COV_i หมายถึง ปัจจัยร่วม (covariates) ที่เป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่องที่นำมาวิเคราะห์ของคน i

$$\text{Exponential model : } P_i = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \times \text{COV}_i)$$

โดย P_i หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของคนที่ i (individual parameter)
 θ_1 หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (coefficient) เมื่อปัจจัยร่วมเป็น 0
 θ_2 หมายถึง ค่าเลขชี้กำลัง (บวกหรือลบ) ที่แสดงการเปลี่ยนแปลงใน natural log ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อ 1 หน่วยที่เปลี่ยนแปลงไปของปัจจัยร่วม
 COV_i หมายถึง ปัจจัยร่วม (covariates) ที่เป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่องที่นำมาวิเคราะห์ของคน i

Centering Covariate Effects

$$\text{Linear Centered : } P_i = \theta_1 + \theta_2 \times (\text{COV}_i - \text{COV}_{\text{med}})$$

โดย P_i หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของคนที่ i (individual parameter)
 θ_1 หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (intercept) เมื่อปัจจัยร่วมของคน i มีค่าเท่ากับค่ามัธยฐาน (median)
 θ_2 หมายถึง ค่าความชัน (บวกหรือลบ) ที่แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อปัจจัยร่วมของคน i เปลี่ยนแปลงไปจากค่ามัธยฐาน (median) 1 หน่วย
 COV_i หมายถึง ปัจจัยร่วม (covariates) ซึ่งเป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่องที่นำมาวิเคราะห์ของคน i
 COV_{med} หมายถึง ค่ามัธยฐาน (median) ของปัจจัยร่วม (covariates) ซึ่งเป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่องที่นำมาวิเคราะห์ของประชากร

$$\text{Power with normalized covariate : } P_i = \theta_1 \times (\text{COV}_i / \text{COV}_{\text{med}}) \theta^2$$

โดย P_i หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของคนที่ i (individual parameter)

θ_1 หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (coefficient) เมื่อปัจจัยร่วมของคนที่ i มีค่าเท่ากับค่ามัธยฐาน (median)

θ_2 หมายถึง ค่าเลขชี้กำลัง (บวกหรือลบ) ที่แสดงการเปลี่ยนแปลงใน natural log ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อปัจจัยร่วมของคนที่ i เปลี่ยนแปลงไปใน natural log จากค่ามัธยฐาน (median) 1 หน่วย

COV_i หมายถึง ปัจจัยร่วม (covariates) ซึ่งเป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่องที่นำมาวิเคราะห์ของคนที่ i

COV_{med} หมายถึง ค่ามัธยฐาน (median) ของปัจจัยร่วม (covariates) ซึ่งเป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่องที่นำมาวิเคราะห์ของประชากร

$$\text{Exponential with normalized covariate : } P_i = \theta_1 \times \exp [\theta_2 \times (COV_i - COV_{med})]$$

โดย P_i หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของคนที่ i (individual parameter)

θ_1 หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (coefficient) เมื่อปัจจัยร่วมของคนที่ i มีค่าเท่ากับค่ามัธยฐาน (median)

θ_2 หมายถึง ค่าเลขชี้กำลัง (บวกหรือลบ) ที่แสดงการเปลี่ยนแปลงใน natural log ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อปัจจัยร่วมของคนที่ i เปลี่ยนแปลงไปจากค่ามัธยฐาน (median) 1 หน่วย

COV_i หมายถึง ปัจจัยร่วม (covariates) ซึ่งเป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่องที่นำมาวิเคราะห์ของคนที่ i

COV_{med} หมายถึง ค่ามัธยฐาน (median) ของปัจจัยร่วม (covariates) ซึ่งเป็นข้อมูลแบบตัวแปรต่อเนื่องที่นำมาวิเคราะห์ของประชากร

การวิเคราะห์แบบจำลองปัจจัยร่วม (covariate model)

วิธีการหนึ่งที่ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางเพื่อวิเคราะห์แบบจำลองปัจจัยร่วม (covariate model) คือ วิธี stepwise approach ซึ่งประกอบด้วย 2 ขั้นตอน (52, 56, 58) ได้แก่

1) การเติมไปข้างหน้า (stepwise forward addition)

ขั้นตอนนี้เป็นการเพิ่มปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เข้าไปใน base model ทีละ 1 ปัจจัย การประเมินจะคัดเลือกปัจจัยที่แสดงการลดลงของค่า objective function value (OFV) ไปจาก base model โดยที่ค่าไคสแควร์ (χ^2) ลดลงอย่างน้อย 3.84 ที่ α เท่ากับ 0.05 ($\chi^2 = 3.84, df = 1 ; p = 0.05$) จะถือว่าการเปลี่ยนแปลงนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ และทำการเพิ่มปัจจัยอื่นทีละปัจจัยไปเรื่อย ๆ จนไม่พบปัจจัยใดที่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีก

หลังจากนั้นจะนำปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติมาพิจารณา โดยเลือกเพิ่มปัจจัยทีละปัจจัยที่มีการเปลี่ยนแปลงจากมากไปน้อยลงในแบบจำลองที่มีการลดลงของค่า OFV มากที่สุด หากพบว่าการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจะถือว่าได้เป็นแบบจำลองเต็มรูป (full model)

2) การกำจัดย้อนหลัง (stepwise backward elimination)

ขั้นตอนนี้เป็น การดึงปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย โดยเลือกดึงปัจจัยที่มีการเปลี่ยนแปลงน้อยที่สุดออกมาก่อน ปัจจัยใดที่แสดงการเพิ่มขึ้นของค่า OFV โดยที่ค่าไคสแควร์ (χ^2) เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 6.64 หรือ 10.83 ที่ α เท่ากับ 0.01 หรือ 0.001 ตามลำดับ ($\chi^2 = 6.64, df = 1 ; p = 0.01 ; \chi^2 = 10.83, df = 1 ; p = 0.001$) ซึ่งขึ้นกับข้อกำหนดในการศึกษา จะถือว่าการเปลี่ยนแปลงนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยที่ถูกดึงออกแล้วพบว่า มีนัยสำคัญทางสถิติจะถูกเก็บไว้ในแบบจำลอง ซึ่งจะเรียกว่า แบบจำลองสุดท้าย (final model)

การคัดเลือกแบบจำลอง (model selections)

การคัดเลือกแบบจำลองเพื่อหาแบบจำลองที่มีความเหมาะสมมากที่สุด มีหลายวิธีในการพิจารณา(55, 56) ได้แก่

1) การประเมินโดยใช้ค่า objective function value (OFV)

การคำนวณค่า OFV อาศัยหลักการของการประมาณค่าความเป็นไปได้สูงสุด (maximum likelihood) เพื่อประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของแบบจำลองกับชุดข้อมูล โดยถูกนิยามเป็น $-2 \log \cdot \text{likelihood}$ ซึ่งค่า likelihood สูงสุดจะเท่ากับค่า OFV น้อยที่สุด นั่นหมายถึงแบบจำลองมีความสอดคล้องที่สุด และเนื่องจากค่า OFV มีการกระจายตัวเป็นไคสแควร์ ดังนั้น นอกจากจะใช้ประเมินความสอดคล้องแล้ว ยังสามารถใช้เปรียบเทียบแบบจำลองได้อีกด้วย โดยการ ใช้ค่าผลต่างของ OFV

2) การประเมินโดยใช้ akaike information criterion (AIC)

เพื่อเปรียบเทียบความสอดคล้องพอดี กรณีที่แบบจำลองมีจำนวนพารามิเตอร์แตกต่างกันได้ โดยค่า AIC จะเท่ากับ 2 เท่าของจำนวนพารามิเตอร์บวก OFV ค่า AIC ยิ่งน้อยแสดงถึงความสอดคล้องที่มาก แต่ก็ไม่สามารถบอกความค่าแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้

3) การประเมินจากกราฟ (graphical evaluations)

เป็นการประเมินความสอดคล้องพอดี โดยใช้กราฟแสดงความสัมพันธ์ซึ่งแบ่งได้ 2 ประเภท ดังนี้

- กราฟความคลาดเคลื่อนแบบถ่วงน้ำหนัก (conditional weighted residuals; CWRES)

อาศัยแนวคิดจากความคลาดเคลื่อนของแบบจำลอง โดยพิจารณาจากกราฟต่าง ๆ ได้แก่ กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง CWRES กับเวลา หรือ CWRES กับระดับยาในเลือดของค่าเฉลี่ยประชากรที่ได้จากการทำนาย (population-predicted concentration; PRED) ซึ่งประเมินจากการกระจายตัวของ CWRES ควรเป็นโค้งปกติ มีค่าเข้าใกล้ 0 และอยู่ในช่วง ± 3 หากอยู่นอกช่วงดังกล่าว อาจบ่งชี้ว่าแบบจำลองที่ได้ไม่เหมาะสมพอดีกับชุดข้อมูล

- กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดที่ได้จากการทำนายกับที่วัดได้จริง

เพื่อประเมินความสามารถในการทำนาย โดยพิจารณาจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดของค่าเฉลี่ยประชากรที่ได้จากการทำนาย (population-predicted concentration; PRED) หรือระดับยาในเลือดของแต่ละบุคคลที่ได้จากการทำนาย (individual-predicted concentrations; IPRED) กับระดับยาในเลือดที่วัดได้จริง (observed concentration) หากข้อมูลมีการกระจายตัวในแนวใกล้เคียงเส้น identity line มาก จะบ่งชี้ว่าข้อมูลที่นำมาใช้ในแบบจำลองมีอคติน้อย

4) ประเมินจากค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error; SE) และช่วงความเชื่อมั่น (confidence intervals; CI)

เป็นการประเมินความแม่นยำของค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากประชากร โดยทั่วไปค่า SE ควรน้อยกว่าร้อยละ 30 สำหรับ fixed effects และน้อยกว่าร้อยละ 50 สำหรับ random effects ส่วนค่า CI ที่คร่อม 0 อาจแสดงถึงความไม่น่าเชื่อถือ

5) ประเมินความคงตัว (stability) ของแบบจำลองโดยค่า condition number

ค่า condition number บ่งบอก stability ของแบบจำลอง โดยค่านี้จะต้องไม่เกิน 1000 แสดงถึงแบบจำลองมีสถานะที่เหมาะสม หากค่านี้สูง อาจเกิดจากการมีความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรง (collinearity) ของแบบจำลอง ซึ่งจะเกิด collinearity ในระดับปานกลางและรุนแรง หากค่านี้อยู่ระหว่าง 10^4 - 10^6 และเกิน 10^6 ตามลำดับ การเกิด collinearity ในระดับรุนแรงจะแสดงถึงความไม่น่าเชื่อถือของแบบจำลอง นอกจากนี้การที่แบบจำลองมีค่าสูง ๆ แสดงถึงความไม่เหมาะสมของการวิเคราะห์แบบจำลองที่อาจจะมีจำนวนพารามิเตอร์ที่มากเกินไป (over-parameterization) เมื่อเทียบกับชุดข้อมูล

การทดสอบแบบจำลอง (model validations)

การทดสอบแบบจำลองเป็นการตรวจสอบความถูกต้องเพียงตรง และแม่นยำในการทำนายของแบบจำลอง(52, 53, 56, 58)

1) การทดสอบภายใน (internal validation)

การนำชุดข้อมูลเดียวกับกลุ่มประชากรที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลองมาใช้ เพื่อทดสอบความเที่ยงตรงและแม่นยำในการทำนายของแบบจำลอง ซึ่งแบ่งได้ 3 วิธี คือ

การแยกชุดข้อมูล (data splitting, single-split)

จากชุดข้อมูลประชากรทั้งหมดจะถูกนำไปพัฒนาแบบจำลองร้อยละ 70-80 ส่วนที่เหลือร้อยละ 20-30 จะถูกสุ่มแยกเอาไว้ โดยถือว่าเป็นตัวแทนของข้อมูลประชากรเพื่อที่จะนำมาทดสอบ

การทดสอบข้ามกัน (cross-validation, multiple-splits)

เป็นการสุ่มแยกข้อมูลเพื่อการทดสอบซ้ำ ๆ โดยการสร้างชุดข้อมูลย่อยออกเป็น k ชุด (โดยทั่วไปนิยมใช้ 10 ชุด) ที่มีขนาดเท่ากัน โดยข้อมูล k-1 ชุด จะนำไปพัฒนาแบบจำลองซึ่งจะเป็นร้อยละ 90 ของข้อมูลประชากรทั้งหมด ส่วนที่เหลือร้อยละ 10 จะถูกนำมาใช้ทดสอบแบบจำลอง ซึ่งจะทำซ้ำในลักษณะเดิมจนครบ k รอบ โดยในแต่ละรอบชุดข้อมูลที่ทำกรทดสอบมีความแตกต่างกันไป วิธีนี้เป็นการใช้ข้อมูลอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น จึงมีความแม่นยำมากกว่าวิธีการแยกชุดข้อมูล แต่ก็ใช้เวลามากกว่าเช่นกัน

การจำลองข้อมูลเพื่อทดสอบ (bootstrap analysis)

วิธีนี้จะทำการจำลองชุดข้อมูลขึ้นมาใหม่จากข้อมูลประชากรตั้งต้น โดยในแต่ละชุดข้อมูลจะมีขนาดเท่ากับข้อมูลประชากรเดิม ซึ่งจะทำการสุ่มโดยเป็นการเลือกแบบคืนที่ (sampling with replacement) นั่นหมายความว่าในหนึ่งชุดข้อมูลอาจมีข้อมูลที่ถูกเลือกซ้ำ และจะทำการสร้างชุดข้อมูลไปเรื่อย ๆ จนได้ตามจำนวนที่ต้องการ โดยทั่วไปควรจะมากกว่าหรือเท่ากับ 1000 ชุดข้อมูล หลังจากนั้นนำชุดข้อมูลมาทดสอบกับแบบจำลอง เพื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence intervals; 95% CI) กับชุดข้อมูลตั้งต้น เพื่อทดสอบความถูกต้อง (robustness) ของแบบจำลอง วิธีนี้ถูกแนะนำสำหรับแบบจำลองที่มีข้อจำกัดเรื่องขนาดกลุ่มตัวอย่างน้อย โดยเฉพาะกลุ่มประชากรเด็ก

2) การทดสอบภายนอก (external validation)

เป็นการเก็บข้อมูลแยกจากชุดข้อมูลที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลอง เพื่อนำมาทดสอบความเที่ยงตรงและแม่นยำในการทำนายของแบบจำลอง การใช้ข้อมูลคนละกลุ่มประชากรเพื่อมาทดสอบอาจมีลักษณะหรือปัจจัยที่แตกต่างกัน แต่ก็ทำให้การทดสอบวิธีนี้มีความน่าเชื่อถือมากกว่า วิธีการทดสอบแบบจำลองจะอาศัยหลักการของความคลาดเคลื่อนในการทำนาย (prediction error ; PE) ซึ่งแสดงตามสมการ ดังนี้

$$\text{prediction error} = \text{predicted concentration} - \text{observed concentration}$$

PE สามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ตามคุณสมบัติของการบ่งชี้ประสิทธิภาพในด้านต่าง ๆ ดังนี้

ตัวบ่งชี้ข้อผิดพลาดของแบบจำลอง

จะใช้ค่าเฉลี่ยของความคลาดเคลื่อนในการทำนาย (mean prediction error; MPE) หากมีค่าเป็นบวก แสดงถึงค่าที่ได้จากการทำนายมากกว่าค่าที่วัดได้จริง (over-prediction) ในทางตรงข้าม หากค่าเป็นลบ แสดงถึงค่าที่ได้จากการทำนายน้อยกว่าค่าที่วัดได้จริง (under-prediction) ซึ่งค่า MPE แสดงได้ดังสมการดังนี้

$$MPE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (PE_j)$$

โดย N หมายถึง จำนวนข้อมูลทั้งหมด

PE_j หมายถึง ค่าความคลาดเคลื่อนในการทำนายครั้งที่ j

ตัวบ่งชี้ความแม่นยำของแบบจำลอง

ใช้ค่าเฉลี่ยกำลังสองของความคลาดเคลื่อน (mean squared error; MSE) หรือรากที่สองของค่าเฉลี่ยกำลังสองของความคลาดเคลื่อน (root mean square error; RMSE) ดังสมการ

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (PE_j^2)$$

$$RMSE = \sqrt{MSE}$$

การประเมินแบบจำลองมักแสดงเป็นค่าร้อยละ ซึ่งเกณฑ์ในการประเมินจะถูกกำหนดไว้ตามแต่ละการศึกษา เช่น กำหนด MPE น้อยกว่าร้อยละ 10 หากประเมินได้ตามเกณฑ์จะถือว่าแบบจำลองมีความถูกต้องเหมาะสม เป็นต้น

2.5 แบบจำลองมอนติคาร์โล

เป็นการจำลองโดยการสุ่มตัวอย่างซ้ำ ๆ จากข้อมูลของประชากร และนำมาทำการวิเคราะห์ทางสถิติโดยอาศัยความน่าจะเป็น ซึ่งถูกนำมาประยุกต์ใช้เพื่อประเมินผลทางเภสัชจลนศาสตร์และ

เภสัชพลศาสตร์ของยา นอกจากนี้ยังสามารถใช้ความสัมพันธ์ของระดับยากับผลทางคลินิกในการจำลองข้อมูลเพื่อหาขนาดยาและแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมได้ด้วย(59)

แบบจำลองมอนติคาร์โลกับยา voriconazole

สำหรับยา voriconazole มีค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่บ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาและประสิทธิภาพในการรักษา ได้แก่ $fAUC_{24}/MIC$ และ C_{trough}/MIC ดังนั้นการใช้แบบจำลองมอนติคาร์โลจะสามารถเชื่อมโยงข้อมูลการกระจายตัวของ MIC กับค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้ค่าเฉลี่ยและความแปรปรวนของพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model นำมาวิเคราะห์ เพื่อประเมินความน่าจะเป็นของผลการรักษาที่ตรงตามเป้าหมายที่กำหนดไว้ได้ และนำไปสู่การออกแบบขนาดและแบบแผนการให้ยาเพื่อบรรลุเป้าหมายของการรักษา ซึ่งจะประเมินจากค่าเหล่านี้(6, 30, 60)

ความน่าจะเป็นที่ถึงเป้าหมาย (probability of target attainment; PTA)

ความน่าจะเป็นของกลุ่มตัวอย่างที่ถึงเป้าหมายในการรักษาในขนาดและแบบแผนการให้ยาต่าง ๆ ซึ่งจะถูกกำหนดโดยค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ได้แก่ $fAUC_{24}/MIC$ มากกว่า 25 หรือ C_{trough}/MIC อยู่ในช่วง 2-5 โดยพิจารณาในแต่ละค่าของ MIC ของเชื้อ

ค่าสัดส่วนสะสมของการตอบสนอง (cumulative fraction of response; CFR)

ความน่าจะเป็นที่จะถึงเป้าหมายเมื่อใช้ขนาดและแบบแผนการให้ยาต่าง ๆ ในเชื้อที่สนใจ โดยค่า CFR มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 บ่งบอกถึงขนาดและแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมในเชื้อนั้น ๆ ซึ่งคำนวณ CFR ได้จากสมการดังนี้

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA(MIC_i) \cdot p(MIC_i)$$

โดย n หมายถึง จำนวนข้อมูล MIC ของเชื้อ

$PTA(MIC_i)$ หมายถึง ความน่าจะเป็นที่ถึงเป้าหมายในแต่ละ MIC

$p(MIC_i)$ หมายถึง สัดส่วนของเชื้อในแต่ละ MIC

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา voriconazole ในเด็กมีทั้งสิ้น 9 การศึกษา โดยมี 5 การศึกษาที่ทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม NONMEM และการจำลองข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ขนาดยาที่เหมาะสม ดังนี้

การศึกษาเริ่มแรกเกิดขึ้นในปี ค.ศ. 2004 โดย Thomas J. Walsh และคณะ(20) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของยา voriconazole ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งทำการศึกษาในเด็กอายุ 2-11 ปีที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หลังการบริหารแบบครั้งเดียวจำนวน 11 รายและแบบหลายครั้งจำนวน 24 ราย ปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ อายุ ค่าการทำงานของตับ และ CYP2C19 genotype โดยให้ยาในขนาด 3-4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง พบว่าการกำจัดยาในเด็กมีลักษณะเป็นเส้นตรง ซึ่งแตกต่างจากผู้ใหญ่ที่มีลักษณะไม่เป็นเส้นตรง และเป็นแบบสองห้อง (2-compartment) ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ ได้แก่ CL เท่ากับ 0.4 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ค่า central volume of distribution (V_c) เท่ากับ 0.8 ลิตรต่อกิโลกรัม peripheral volume of distribution (V_p) เท่ากับ 1.7 ลิตรต่อกิโลกรัม และ intercompartmental clearance (Q) เท่ากับ 0.64 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม นอกจากนี้ค่า AUC และ C_{trough} ของการให้ยาในขนาด 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีความใกล้เคียงกับขนาด 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่ และจากการจำลองข้อมูลหากต้องการให้ได้ค่า AUC และ C_{trough} เทียบเท่ากับขนาด 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่ อาจจะต้องใช้ขนาดยา 10-11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในเด็ก สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา พบว่า CYP2C19 genotype มีผลต่อความสามารถในการกำจัดยา และระดับของ ALT กับ ALP มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของค่าการกำจัดยา ในส่วนของความปลอดภัย การใช้ยา voriconazole พบการเกิดกรมองเห็นที่ผิดปกติร้อยละ 12.8 ซึ่งไม่มีผลต่อการปรับขนาดหรือหยุดยา จากการศึกษาสรุปได้ว่าความสามารถในการกำจัดยาต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวมากกว่าผู้ใหญ่ ดังนั้นการกำจัดยาในเด็กจึงมีลักษณะเป็นเส้นตรงเมื่อให้ในขนาดยาของผู้ใหญ่

การศึกษาต่อมาในปี ค.ศ. 2009 Mats O. Karlsson และคณะ(18) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา voriconazole ในเด็ก โดยการนำข้อมูลระดับยาในเลือดของเด็กอายุ 2 ถึงน้อยกว่า 12 ปี มาจาก 3 การศึกษา จำนวนทั้งสิ้น 82 ราย โดยศึกษาปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง เชื้อชาติ Scr ALT ALP GGP AB TB total protein CYP450 inhibitors CYP450 inducers โรคร่วม CYP2C19 genotype และภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (mucositis) ซึ่งพบว่ายามีลักษณะเป็น 2-compartment with Michaelis-Menten elimination ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ ได้แก่ K_m เท่ากับ 3,030 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร V_c เท่ากับ 0.807 ลิตรต่อกิโลกรัม Q เท่ากับ 0.609 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม V_p เท่ากับ 2.17 ลิตรต่อกิโลกรัม ค่าคงที่ของการดูดซึมยา (absorption rate constant; K_a) เท่ากับ 0.849 ต่อชั่วโมง ค่าชีวประสิทธิผล (F) เท่ากับร้อยละ

44.6 CL_{EMs} เท่ากับ 0.582 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม CL_{HEMs/PMs} น้อยกว่า CL_{EMs} ร้อยละ 35.5 ปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL คือ CYP2C19 genotype ALT และ CYP2C9 inhibitors จากการจำลองข้อมูลพบว่า ขนาดยาที่เหมาะสมในเด็กเท่ากับ 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำและ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทางารรับประทาน เพื่อให้ได้ค่า AUC เทียบเท่าขนาด 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในผู้ใหญ่ จึงแนะนำให้ใช้ขนาดดังกล่าวในเด็ก

ในปี ค.ศ. 2012 Lena E. Friberg และคณะ(17) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา voriconazole ในเด็กอายุ 2 ถึงน้อยกว่า 12 ปีที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง จำนวน 112 ราย วัยรุ่นอายุ 12 ถึงน้อยกว่า 17 ปีที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องจำนวน 26 ราย และผู้ใหญ่สุขภาพดีจำนวน 35 ราย ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้มาจาก 5 การศึกษาก่อนหน้า โดยศึกษาปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก CYP2C19 genotype และรูปแบบของยา พบว่ายา มีลักษณะเป็น 2-compartment model with first order absorption and mixed linear (first-order) and nonlinear (Michaelis-Menten; time-dependent V_{max}) elimination และสมการสำหรับ time-dependent V_{max} แสดงได้ดังนี้

$$V_{\max} = V_{\max,1h} \left\{ 1 - V_{\max,inh} \cdot \frac{(T-1)}{(T-1)+(T_{50}-1)} \right\}$$

โดย V_{max,1h} หมายถึง อัตราเร็วสูงสุดในการเมแทบอลิซึมที่ 1 ชั่วโมง

V_{max, inh} หมายถึง อัตราเร็วสูงสุดในการเมแทบอลิซึมเมื่อเกิดการยับยั้ง

T₅₀ หมายถึง ครึ่งหนึ่งของเวลาที่ V_{max} เกิดการยับยั้งสูงสุด

T หมายถึง เวลาที่ V_{max} เริ่มเกิดการยับยั้ง

โดยค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ ได้แก่ ค่า K_m เท่ากับ 1.15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร V_c และ V_p โดยคำนวณที่น้ำหนัก 70 กิโลกรัมเท่ากับ 79.0 และ 103 ลิตร ตามลำดับ F เท่ากับร้อยละ 64 ซึ่งค่าพารามิเตอร์ข้างต้นเหล่านี้ไม่ได้มีการจำแนกตามช่วงอายุ สำหรับ V_{max,1h}, V_{max,inh}, CL, Q, Alag และ K_a มีการจำแนกตามอายุหรือ/และน้ำหนัก ซึ่งค่าที่ได้มีความแตกต่างกันไป เช่น K_a ในเด็ก (1.19 h⁻¹) มีความแตกต่างจากวัยรุ่น (0.458 h⁻¹) อาจเนื่องมาจากรูปแบบยาที่ใช้แตกต่างกันระหว่างยาน้ำแขวนตะกอนกับยาเม็ด เป็นต้น ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ ได้แก่ CYP2C19 genotype อายุ และน้ำหนัก นอกจากนี้ยังพบว่าความแปรปรวนระหว่างตัวบุคคลในเด็กมีค่าสูง โดยการได้รับยาในขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงกว่าเป้าหมายร้อยละ 10-20 และต่ำกว่าเป้าหมายร้อยละ 10-20 เช่นกัน และการใช้ยาในขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำให้ระดับยาในเลือดเป็น 2 เท่าของขนาด 9 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางารรับประทาน ดังนั้นในช่วงแรกของการรักษาจึงแนะนำให้เริ่มด้วยการให้ยาทางหลอดเลือดดำ จากการจำลองข้อมูลในเด็กเพื่อให้ได้

AUC₁₂ เทียบเท่าผู้ใหญ่ พบว่าสำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำจะต้องใช้ loading dose ขนาด 9 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เมื่อเทียบกับ 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่ ส่วน maintenance dose จะใช้ 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อเทียบ 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ ตามลำดับ กรณีรับประทานต้องใช้ขนาด 9 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกิน 350 มก) เมื่อเทียบกับ 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ ในส่วนของวัยรุ่นอายุ 12-14 ปี หากน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัมจะใช้ขนาดยาที่แนะนำในเด็ก และใช้ขนาดยาในผู้ใหญ่ต่อเมื่อน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 50 กิโลกรัม

ในปี ค.ศ. 2015 Chieko Muto และคณะ(19) ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา voriconazole โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึงน้อยกว่า 15 ปี ชาวญี่ปุ่นที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เพื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น ปัจจัยที่นำมาศึกษา ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) CYP2C19 genotype และค่าการทำงานของตับ จากการศึกษาพบว่ายามีลักษณะเป็น 2-compartment model with first order absorption and mixed linear (first-order) and nonlinear (Michaelis-Menten; time-dependent V_{max}) elimination เช่นเดียวกับแบบจำลองของ Lena E. Friberg และคณะ(17) สมการที่ได้จากแบบจำลอง มีดังนี้

$$K_m = \theta_{K_m}$$

$$V_{max} = V_{max,1h} \left\{ 1 - V_{max,inh} \cdot \frac{(T-1)}{(T-1) + (T_{50}-1)} \right\}$$

$$V_{max} = \theta_{V_{max,1h}} \times (Wt/70)^{0.75}$$

$$\text{logit}(V_{max,inh}) = \theta_{V_{max,inh}} ; V_{max,inh} = 100\% \text{ กรณีเป็น HEM หรือ PM}$$

$$T_{50} = \theta_{T_{50}}$$

$$CL = \theta_{CL} \times (Wt/70)^{0.75}$$

$$V_c = \theta_{V_c} \times (Wt/70)$$

$$V_p = \theta_{V_p} \times (Wt/70)$$

$$Q = \theta_Q \times (Wt/70)^{0.75}$$

$$\text{Logit}(F) = \theta_F$$

$$K_a = \theta_{K_a}$$

$$\text{Alag} = \theta_{\text{alag}}$$

และค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ที่ถูกจำแนกตามน้ำหนัก ได้แก่ V_{max,1h} ของผู้ป่วยน้ำหนัก 50 และ 20 กิโลกรัม เท่ากับ 91.7 และ 46.1 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ตามลำดับ CL ของผู้ป่วยน้ำหนัก 50 และ 20 กิโลกรัม เท่ากับ 4.68 และ 2.35 ลิตรต่อชั่วโมง ตามลำดับ เป็นต้น ความสัมพันธ์ระหว่าง AUC₁₂

และ C_{trough} ที่ steady state แสดงความสอดคล้องกันค่อนข้างสูงด้วยค่าสัมประสิทธิ์แสดงการตัดสินใจ (coefficient of determination; R^2) เท่ากับ 0.976 และ 0.920 สำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำและทางการรับประทาน ตามลำดับ นอกจากนี้การจำลองข้อมูลพบว่า กลุ่มผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นมี AUC_{12} และ C_{trough} สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่นซึ่งเป็นข้อมูลมาจากการศึกษาของ Lena E. Friberg และคณะ(17) (AUC_{12} เท่ากับ 60.3 และ 29.2 ตามลำดับ, C_{trough} เท่ากับ 3.12 และ 1.04 ตามลำดับ) และพบความแปรปรวนระหว่างตัวบุคคลของค่าชีวประสิทธิผลสูงโดยผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นมีค่าเฉลี่ยร้อยละ 73 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่นซึ่งมีค่าร้อยละ 64 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดเรื่องขนาดกลุ่มตัวอย่างน้อยและมีปัจจัยกวน ได้แก่ ยาที่ใช้ร่วมและโรคประจำตัว สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา พบว่าค่าเฉลี่ย AUC_{12} และ C_{trough} ในกลุ่ม HEM/PM มีแนวโน้มสูงกว่า EM และ CYP2C19 genotype จะมีผลต่อ $V_{\text{max,inh}}$ ซึ่งช่วยอธิบายความแปรปรวนระหว่างตัวบุคคล แต่ก็ไม่พบความสัมพันธ์ทางคลินิก ดังนั้นการปรับขนาดยาโดยปัจจัยด้านนี้เพียงอย่างเดียวจึงยังไม่แนะนำ มีเพียงปัจจัยอายุและน้ำหนักที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา

ปี ค.ศ. 2018 Silke Gastine และคณะ(9) ได้ศึกษาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา voriconazole เพื่อพัฒนาแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมในเด็กอายุ 2-12 ปี ศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก bilirubin Scr AST ALT ALP γ -GP C-reactive protein(CRP) พบว่ายามีลักษณะเป็น 2-compartment model with first-order absorption, nonlinear Michaelis-Menten elimination, and allometric scaling โดยมีค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ ได้แก่ V_{max} เท่ากับ 51.5 มิลลิกรัมต่อชั่วโมงต่อ 70 กิโลกรัม V_c เท่ากับ 228 ลิตรต่อ 70 กิโลกรัม Q เท่ากับ 21.9 ลิตรต่อชั่วโมงต่อ 70 กิโลกรัม V_p เท่ากับ 1,430 ลิตรต่อ 70 กิโลกรัม F ร้อยละ 59.4 K_m และ K_a ถูกกำหนดเป็นค่าคงที่จากการศึกษาของ Lena E. Friberg และคณะ(17) เท่ากับ 1.15 มิลลิกรัมต่อลิตร และ 1.19 ต่อชั่วโมง ตามลำดับ เนื่องจากมีกลุ่มตัวอย่างน้อยจึงไม่สามารถประมาณค่าได้ ค่า Interindividual variabilities ของ V_{max} , V_c , Q และ F มีค่าร้อยละ 63.6, 45.4, 67 และ 1.34 ของค่า log ตามลำดับ ส่วน residual variability มีค่าร้อยละ 37.8 และไม่พบปัจจัยใด ๆ ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา การจำลองขนาดยาที่เหมาะสมแนะนำการให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 9 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละ 3 ครั้งติดต่อกัน 3 วัน และตามด้วย 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งจะทำให้ C_{trough} สูงกว่าการให้ยาแบบ 9 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละ 2 ครั้งในวันแรก ในขณะที่โอกาสเกิดพิษจากยาใกล้เคียงกัน

จากข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องข้างต้น สรุปให้เห็นว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา voriconazole มีความแปรปรวนสูง ส่งผลให้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดยามีความแตกต่างกันไปใน maintenance dose ตั้งแต่ 4-8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จากการศึกษาส่วนใหญ่เป็น

การศึกษาในชาว caucasian มีเพียง 1 การศึกษาที่ทำในชาวเอเชีย ซึ่งพบว่า AUC_{12} และ C_{trough} ที่ได้ มีความแตกต่างกันระหว่างคนญี่ปุ่นและไม่ใช่ญี่ปุ่น(19) ซึ่งอาจอธิบายได้ด้วยผลของ CYP2C19 polymorphism ที่แตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ ดังนั้นการใช้ขนาดยาตามคำแนะนำในปัจจุบันซึ่งได้มาจากการศึกษาที่มีชาว caucasian เป็นหลักอาจได้ระดับยาสูงเกินไปและไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในเด็กชาวเอเชีย สำหรับปัจจัยที่พบว่าส่งผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ได้แก่ อายุและน้ำหนัก ส่วนปัจจัยอื่น ๆ มีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา อาจด้วยข้อจำกัดหลาย ๆ อย่างของการศึกษา เช่น จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อย รูปแบบของการศึกษาและลักษณะการเก็บข้อมูลที่แตกต่างกัน เป็นต้น



ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดยาของยา voriconazole ในเด็ก

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่มีผล	ผลการศึกษา
Thomas J. Walsh และคณะ (20) ปี ค.ศ. 2004	จำนวน N = 35 (355 ตัวอย่าง) เกณฑ์คัดเข้า - ผู้ที่คาดว่าจะเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) นานกว่า 10 วันหลังได้เคมี บำบัด - ผู้ที่เป็นโลหิตจาง (aplastic anemia) - เตรียมปลูกถ่ายไขกระดูก - ผู้ที่ได้รับการยืนยันการติดเชื้อราชนิดลุกลาม เกณฑ์คัดออก - AST/ALT เกิน 5 เท่าของค่าปกติ - มีประวัติแพ้ยาหรือผลข้างเคียงรุนแรงจาก ยากลุ่มนี้ - รับประทานเชื้อราอื่นขณะใช้ยา voriconazole - รับประทาน rifampin, carbamazepine, barbiturates ใน 14 วันก่อนเข้าการศึกษา	เก็บ 4 จุด ณ ชั่วโมงที่ 2-4, 4-8, 8-12 และ 12-24 หลังได้ยาแบบ ครั้งเดียวและในวันที่ 1, 2, 4, 8 หลังได้ยา แบบหลายครั้ง	structural model two-compartment model statistical model additive model ค่าพารามิเตอร์ CL = 0.40 L/h/kg V _c = 0.80 L/kg V _p = 1.7 L/kg Q = 0.64 L/h/kg T _{1/2} = 7.5 h (3.5-21.4) Inter-individual variability CL = 66.5%	ALT และ ALP มีความสัมพันธ์เป็น เชิงเส้นตรงที่เป็น log กับค่า CL โดย ALT มีผล เปลี่ยนแปลง CL เพิ่มขึ้นร้อยละ 35 หรือลดลงร้อยละ 42 ส่วน ALP มีผล เปลี่ยนแปลง CL เพิ่มขึ้นร้อยละ 23 หรือลดลงร้อยละ 29	ค่า AUC และ C _{trough} ของการ ให้ยาในขนาด 4 มก/กก และ 10- 11 มก/กก ในเด็ก เทียบเท่า ขนาด 3 และ 4 มก/กก ในผู้ใหญ่ ตามลำดับ

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการกำจัดของขนาดของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่มีผล	ผลการศึกษา
Thomas J. Walsh และคณะ (20) ปี ค.ศ. 2004	อายุเฉลี่ย (ปี) 6.2 (2-11) น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม) 23.4 (12-54) เชื้อชาติ Caucasian (26), Black (1), Asian (1), อื่นๆ (7) CYP2C19 genotype EM (22), PM (2), HEM (11) ขนาดยาที่ได้ แบบครึ่งตัว 3 และ 4 มก/กก แบบหยดยศ 6 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมงในวันแรก ตามด้วย 3 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง ในวันที่ 2-4 และ 4 มก/ กก ทุก 12 ชั่วโมง ในวันที่ 4-8			CYP2C19 genotype CL ในกลุ่ม heterozygous extensive metabolizers (HEMs)-poor metabolizers (PMs) ต่ำกว่า extensive metabolizers (21) ร้อยละ 46	

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่มีผล	ผลการศึกษา
Mats O. Karlsson และคณะ (18) ปี ค.ศ. 2009	<p>กลุ่มตัวอย่าง</p> <p>เด็กอายุ 2 ถึงน้อยกว่า 12 ปี จาก 3 การศึกษา</p> <p>จำนวน</p> <p>N = 82 (1274 ตัวอย่าง)</p> <p>เชื้อชาติ Caucasian (57), Black (6), Asian (4), อื่นๆ (15)</p> <p>CYP2C19 genotype EM (58), PM (21), HEM (21)</p> <p>ขนาดยาที่ได้รับ</p> <p>study A</p> <p>แบบครึ่งเดียว : 3 และ 4 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ</p> <p>study B</p> <p>แบบหลายครั้ง : 6 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมงในวันแรก ตามด้วย 3 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง ในวันที่ 2-4 และ 4 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง ในวันที่ 4-8 ทางหลอดเลือดดำ</p>	<p>study A และ B</p> <p>เก็บ 4 จุด ณ ชั่วโมงที่ 2-4, 4-8, 8-12 และ 12-24 หลังได้ยาใน study A และในวันที่ 1, 2, 4, 8 หลังได้ยาใน study B</p> <p>study C</p> <p>ยาทางหลอดเลือดดำ</p> <p>เก็บข้อมูลในวันที่ 4,8,12 โดยหากเป็นขนาด 4 หรือ 6 มก/กก จะเก็บที่ก่อนให้ยา, 2 นาทีก่อนสิ้นสุดการให้ยา และชั่วโมงที่ 2, 4, 6, 8,12 ส่วน 8 มก/กก จะเก็บก่อนให้ยา,</p>	<p>structural model</p> <p>two-compartment with Michaelis-Menten elimination</p> <p>statistical model</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIV : exponential model • RV : proportional model หรือ additive model ของซิงเกิล log <p>ค่าพารามิเตอร์</p> <p>$K_m = 3,030 \text{ ng/ml}$</p> <p>$V_c = 0.807 \text{ L/kg}$</p> <p>$Q = 0.609 \text{ L/h/kg}$</p> <p>$V_p = 2.17 \text{ L/kg}$</p> <p>$K_d = 0.849 \text{ h}^{-1}$</p> <p>$F = 44.6$</p> <p>$CL_{EMs} = 0.582 \text{ L/h/kg}$</p> <p>$CL_{HEM/PMs}$ น้อยกว่า CL_{EMs} ร้อยละ 35.5</p>	<p>ปัจจัยที่มีผลต่อ CL</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP2C19 genotype (EM และ HEM/PM) • ALT • CYP2C9 inhibitors ลดค่าการกำจัดยาลง ร้อยละ 26.8 	<p>ขนาดยาที่เหมาะสมในเด็กเท่ากับ 7 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ และ 200 มก วันละ 2 ครั้ง ทางการรับประทาน เพื่อให้ได้ค่า AUC เทียบเท่าขนาด 4 มก/กก ในผู้ใหญ่</p>

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่ส่งผล	ผลการศึกษา
Mats O. Karlsson และคณะ (18) ปี ค.ศ. 2009	<p>study C1</p> <p>6 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมงในวันแรก ตามด้วย 4 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 2-4 และ 6 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 5-8 ทางหลอดเลือดดำ หลังจากปรับเปลี่ยนเป็นการรับประทาน 4 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 9-12</p> <p>study C2</p> <p>6 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1-4 และ 8 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 5-8 ทางหลอดเลือดดำ หลังจากปรับเปลี่ยนเป็นการรับประทาน 6 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 9-12</p>	<p>2 นาทีก่อนสิ้นสุดการให้ยา และชั่วโมงที่ 4, 6, 8, 12</p> <p>ยอมรับประมาณ</p> <p>จะเก็บก่อนให้ยา และ ชั่วโมงที่ 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12</p>	<p>Inter-individual variability</p> <p>CL = 52.8%</p> <p>Interoccasion variability</p> <p>CL = 43%</p> <p>Residual variability</p> <p>Final model = 43%</p>		

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดยาของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่มีผล	ผลการศึกษา
Lena E. Friberg และคณะ (17) ปี ค.ศ. 2012	จำนวน N = 173 (3,336 ตัวอย่าง) N _{children} = 112 (2,022 ตัวอย่าง) N _{adolescents} = 26 (554 ตัวอย่าง) N _{adults} = 35 (760 ตัวอย่าง) อายุเฉลี่ย (ปี) Children 5.75 (2-11) Adolescents 13.7 (12-16) Adults = 35.3 (22-55) น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม) Children 23.1 (10.8–54.9) Adolescents 56.7 (30.4–92.2) Adults = 75.1 (49.0–97.0)	เก็บในวันแรกและที่ steady state ทั้งก่อน และหลังให้ยา ช่วงเวลาหลากหลาย ขึ้นกับแต่ละการศึกษา	structural model two-compartment model with first-order absorption and mixed linear and nonlinear (Michaelis-Menten and time-dependent V _{max}) elimination statistical model IV : exponential, additive on log RV : additive on log ค่าพารามิเตอร์ K _m = 1.15 ng/ml V _{max,1h} ; 70-kg adult = 114 mg/h V _{max,1h} ; 55-kg adolescent = 95.1 mg/h V _{max,1h} ; 45-kg adolescent/child = 81.8 mg/h V _{max,1h} ; 20-kg child = 44.6 mg/h V _{max,1h} ;adults/100%MEM = 100% V _{max,1h} ;adults/50%MEM = 82% V _{max,1h} ;adolescent = 82%	อายุ มีผลต่อ V _{max,1h} , V _{max,1h} , CL, Q, Alag และ K _s น้ำหนัก มีผลต่อ V _{max,1h} , CL และ Q	จากการจำลองข้อมูล ในเด็กเพื่อให้ได้ AUC ₀₋₁₂ เทียบเท่ากับผู้ใหญ่ พบว่าสำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำจะต้องใช้ loading dose ขนาด 9 มก/กก และ ตามด้วย 8 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง กรณี ยารับประทานต้องให้ ขนาด 9 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกิน 350 มก) ส่วน ของวัยรุ่นอายุ 12-14 ปี หากน้ำหนักน้อย กว่า 50 กิโลกรัมจะ

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่ส่งผล	ผลการศึกษา
Lena E. Friberg และคณะ (17) ปี ค.ศ. 2012	เชื้อชาติ (children/adolescents/adults) Caucasian (71/22/30) Black (16/2/3) Asian (5/1/0) อื่นๆ (20/1/2) CYP2C19 genotype (children/adolescents/adults) UM (2/2/0) EM (70/8/20) PM (38/14/14) HEM (2/2/1) ขนาดยาที่ได้รับ เด็ก ทางหลอดเลือดดำ : 3, 4, 6, 7, 8 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง ทางการรับประทาน : 4 หรือ 6 มก/กก และ 200 มก ทุก 12 ชั่วโมง		$V_{max}/kg_{child} = 75\%$ $T_{50} = 2.41 \text{ h}$ $CL_{70\text{-kg adult}} = 6.16 \text{ L/h}$ $CL_{55\text{-kg adolescent}} = 5.09 \text{ L/h}$ $CL_{45\text{-kg adolescent/child}} = 4.38 \text{ L/h}$ $CL_{20\text{-kg child}} = 2.38 \text{ L/h}$ $V_c_{70\text{-kg}} = 79.0 \text{ L}$ $V_p_{70\text{-kg}} = 103 \text{ L}$ $Q_{70\text{-kg adult}} = 15.5 \text{ L/h}$ $Q_{55\text{-kg adolescent}} = 21.2 \text{ L/h}$ $Q_{45\text{-kg adolescent/child}} = 18.2 \text{ L/h}$ $Q_{20\text{-kg child}} = 9.92 \text{ L/h}$ $F = 64\%$ $Ala_{6\text{adult}} = 0.949 \text{ h}$ $Ala_{6\text{adolescent/child}} = 0.120 \text{ h}$ $K_{6\text{adult}} = 100 \text{FIX h}^{-1}$ $K_{6\text{adolescent}} = 0.458 \text{ h}^{-1}$ $K_{6\text{child}} = 1.19 \text{ h}^{-1}$		ใช้ขนาดยาที่แนะนำในเด็ก และใช้ขนาดยาในผู้ใหญ่ต่อเมื่อน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 50 กิโลกรัม

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดยาของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่มีผล	ผลการศึกษา
Lena E. Friberg และคณะ (17) ปี ค.ศ. 2012	วัยรุ่นและผู้ใหญ่ ทางหลอดเลือดดำ : 6 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง ในวันแรก และตามด้วย 4 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง ช่วง ทางการรับประทาน : 300 มก ทุก 12 ชั่วโมง		Inter-individual variability $K_m = 136\%$ $V_{max,1h; 70\text{-kg adult}} = 79\%$ $V_{max,1h; 55\text{-kg adolescent}} = 28\%$ $V_{max,1h; 45\text{-kg adolescent/child}} = 28/24\%$ $V_{max,1h; 20\text{-kg child}} = 24\%$ $CL_{70\text{-kg adult}} = 44\%$ $CL_{55\text{-kg adolescent}} = 75\%$ $CL_{45\text{-kg adolescent/child}} = 75\%$ $CL_{20\text{-kg child}} = 75\%$ $V_c, 70\text{-kg} = 14\%$ $V_p, 70\text{-kg} = 77\%$ $Q_{70\text{-kg adult}} = 42\%$ $Q_{55\text{-kg adolescent}} = 42\%$ $Q_{45\text{-kg adolescent/child}} = 42\%$ $Q_{20\text{-kg child}} = 42\%$ $K_a, \text{adolescent} = 90\%$ $K_a, \text{child} = 90\%$		

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่มีผล	ผลการศึกษา
Lena E. Friberg และคณะ (17) ปี ค.ศ. 2012			Residual variability Adult _{iv} = 9% Adult _{oral} = 16% Adolescent = 36% Child _{iv} = 37% Child _{oral} = 59%		
Chieko Muto และคณะ (19) ปี ค.ศ. 2015	จำนวน N = 21 (276 ตัวอย่าง) อายุ; median (ปี) 10 (3–14) น้ำหนัก; median (กิโลกรัม) 31.5 (11.5–55.2) BMI; median (กิโลกรัมต่อตารางเมตร) 16.4 (11.9–22.9) CYP2C19 genotype EM (9), HEM (10), PM (2)	เก็บข้อมูลก่อนให้ยาในวันที่ 2 และที่ 1 ชั่วโมง หลังให้ยา 10–20 นาที หลังให้ยา และชั่วโมงที่ 4, 6, 8, 12 ในวันที่ 7 และก่อนให้ยา ชั่วโมงที่ 1, 2, 4, 6, 8, 12 หลังให้ยาในวันที่ 14	structural model two-compartment PK model with first-order absorption and mixed linear and nonlinear (Michaelis-Menten and time-dependent Vmax) elimination statistical model IIV : exponential, additive on log RV : additive on log	อายุและน้ำหนักมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา	การจำลองข้อมูลพบว่า กลุ่มผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นมี AUC ₁₂ และ C _{trough} สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการกำจัดของขนาดยาของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่มีผล	ผลการศึกษา
Chieko Muto และคณะ (19) ปี ค.ศ. 2015	ขนาดยาที่ได้รับ อายุ 2 - < 12 ปี หรือ 12 - < 15 ปี และน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม loading dose 9 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ แล้วตามด้วย 8 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง นาน 7 วัน หลังจากนั้นใช้ 9 มก/กก (สูงสุด 350 มก) ทุก 12 ชั่วโมง ทางการรับประทานต่อจนครบ 14 วัน อายุ 12 - < 15 ปี และน้ำหนัก > 50 กิโลกรัม loading dose 6 มก/กก ทางหลอดเลือดดำ แล้วตามด้วย 4 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง นาน 7 วัน หลังจากนั้นใช้ 200 มก ทุก 12 ชั่วโมง ทางการรับประทานต่อจนครบ 14 วัน		ค่าพารามิเตอร์ $K_m = 0.922 \mu\text{g/ml}$ $V_{\text{max},1\text{h},50\text{-kg}} = 91.7 \text{ mg/h}$ $V_{\text{max},1\text{h},20\text{-kg}} = 46.1 \text{ mg/h}$ $V_{\text{max},1\text{h},10\text{M}/\text{EM}} = 93.2\%$ $V_{\text{max},1\text{h},5\text{M}/\text{HEM}} = 100\%$ $T_{50} = 2.45 \text{ h}$ $CL_{50\text{-kg}} = 4.68 \text{ L/h}$ $CL_{20\text{-kg}} = 2.35 \text{ L/h}$ $V_{\text{c},50\text{-kg}} = 53.6 \text{ L}$ $V_{\text{c},20\text{-kg}} = 21.4 \text{ L}$ $V_{\text{p},50\text{-kg}} = 72.1 \text{ L}$ $V_{\text{p},20\text{-kg}} = 28.9 \text{ L}$ $Q_{50\text{-kg}} = 19.1 \text{ L/h}$ $Q_{20\text{-kg}} = 9.61 \text{ L/h}$ $F = 73\%$ $\text{Alag} = 0.121 \text{ h}$ $K_g = 1.38 \text{ h}^{-1}$		

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองขนาดของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่มีผล	ผลการศึกษา
Chieko Muto และคณะ (19) ปี ค.ศ. 2015			<p>Inter-individual variability</p> <p>$K_m = 136\%$</p> <p>$V_{max,1h-50\mu g} = 170\%$</p> <p>$CL_{50\mu g} = 70\%$</p> <p>$V_c, 50\mu g = 14\%$</p> <p>$V_p, 50\mu g = 78\%$</p> <p>$Q_{50\mu g} = 43\%$</p> <p>$K_a = 89\%$</p> <p>Residual variability</p> <p>Final model = 23.9%</p>		
Silke Gastine และคณะ (9) ปี ค.ศ. 2018	<p>จำนวน</p> <p>N = 23 (187 ตัวอย่าง)</p> <p>อายุ; median (ปี)</p> <p>อายุ ≤ 12 ปี : 8 (0.5–12)</p> <p>อายุ > 12 ปี : 14 (13–21)</p> <p>น้ำหนัก; median (กิโลกรัม)</p> <p>อายุ ≤ 12 ปี : 27 (7–44)</p> <p>อายุ > 12 ปี : 56 (39–85)</p>	<p>เก็บข้อมูลก่อนได้รับยา</p> <p>ในครั้งที่ 1, 3, 5 และ ชั่วโมงที่ 2, 6, 8 ในครั้งที่ 1 และ 24 กับ 48 ชั่วโมงหลังเริ่มยา</p> <p>ทุก 12 ชั่วโมง</p>	<p>structural model</p> <p>two-compartment model with first-order absorption, nonlinear Michaelis-Menten elimination, and allometric scaling</p> <p>statistical model</p> <p>IV : N/A</p> <p>RV : proportional หรือ additive</p>	<p>ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยที่วิเคราะห์ต่อพารามิเตอร์</p>	<p>ขนาดยาที่เหมาะสม</p> <p>แนะนำการให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 9 มก/กก วันละ 3 ครั้งติดต่อกัน 3 วัน และตามด้วย 8 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง</p>

ตารางที่ 9 งานวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการกำจัดของขนาดยาของยา voriconazole ในเด็ก(ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่างและวิธีการศึกษา	การเก็บข้อมูลระดับยา	แบบจำลอง	ปัจจัยที่มีผล	ผลการศึกษา
Silke Gastine และคณะ (9) ปี ค.ศ. 2018	ขนาดยาที่ได้รับ อายุ ≤ 12 ปี ทางหลอดเลือดดำ : 7 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง ทางการรับประทาน : 200 มก วันละ 2 ครั้ง อายุ > 12 ปี ทางหลอดเลือดดำ : 4 มก/กก ทุก 12 ชั่วโมง ทางการรับประทาน : 200 มก วันละ 2 ครั้ง		ค่าพารามิเตอร์ $K_s = 1.19 \text{ h}^{-1}$ $F = 59.4\%$ $V_c = 228 \text{ L/70 kg}$ $Q = 21.9 \text{ L/h/70 kg}$ $V_p = 1,430 \text{ L/70 kg}$ $K_m = 1.15 \text{ mg/L}$ $V_{max} = 51.5 \text{ mg/h/70 kg}$ Inter-individual variability $V_{max} = 63.6\%$ $V_c = 45.4\%$ $Q = 67\%$ $F = 1.34\%$ Residual variability Final model = 37.8%		

บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analytical study)

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.2.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยเด็กชาวไทยอายุตั้งแต่แรกเกิด ถึง 18 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อราแอสเพอร์จิลล์ชนิดลูกกลม และได้รับยา voriconazole

3.2.2 กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อราแอสเพอร์จิลล์ชนิดลูกกลมและได้รับยา voriconazole ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลรามธิบดี ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยกลุ่มตัวอย่างมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษา

3.2.3 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร การกำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างจะขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา รูปแบบการศึกษาและการวิเคราะห์ข้อมูล(61) รวมถึงปัจจัยที่ใช้ในการศึกษาโดยจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยที่สุดเมื่อคำนวณจากปัจจัย จะเท่ากับ 15-20 คนต่อปัจจัย(62) ซึ่งในการศึกษานี้วิเคราะห์ปัจจัย 4 รายการ ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ค่าการทำงานของตับ และ CYP2C19 genotype ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างที่น้อยที่สุดควรมีเท่ากับ 60 คน นอกจากนั้น การศึกษาของ Ogungbenro และคณะ(63) ในส่วนของการศึกษาสำหรับข้อมูลชนิดน้อยจุดต่อคน (sparse) โดยการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม NONMEM พบว่าการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ ได้แก่ CL V_d และ K_a จำเป็นต้องใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 20 20 และ 30 คน ตามลำดับ เพื่อให้ได้ power 0.9 ที่ precision ร้อยละ 20 โดยขนาดกลุ่มตัวอย่างยิ่งมาก ร้อยละของค่าเฉลี่ยของความคลาดเคลื่อนในการทำนาย (mean percentage precision error ; %MPE) และค่ารากที่สองของค่าเฉลี่ยกำลังสองของความคลาดเคลื่อน (root mean square error; RMSE) ยิ่งน้อยลง บ่งชี้ถึงความถูกต้องและแม่นยำของแบบจำลองที่มากขึ้น ซึ่งจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา voriconazole ในเด็กก่อนหน้านี้ ใช้กลุ่มตัวอย่างตั้งแต่ 187-3336 จุด จากผู้ป่วย 21-112 คน(9, 17-20) เนื่องจากการศึกษานี้ใช้ข้อมูลแบบ sparse และเป็นการศึกษาในเด็กจึงมีจำนวนจุดของการเจาะ

ระดับยาไม่มากนัก โดยมีจำนวนตัวอย่างเฉลี่ย 2 ตัวอย่างต่อคน ดังนั้นจึงได้กำหนดกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 120 ตัวอย่างจากจำนวนผู้ป่วย 60 ราย

3.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

3.3.1 เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

- อายุตั้งแต่แรกเกิด ถึง 18 ปี
- ได้รับการวินิจฉัยเป็น Invasive aspergillosis
- มีผลระดับยาในเลือดของ voriconazole

3.3.2 เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการทำงานของตับบกพร่องหรือมี AST/ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ
- หญิงตั้งครรภ์
- ขนาดและระดับยาในช่วงที่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา โดยมีบันทึกทางการแพทย์ว่ามีการขาดยาหรือไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา

3.4 การเก็บข้อมูล

3.4.1 การเก็บข้อมูลระดับยาในเลือด

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลรามาธิบดี ย้อนหลัง 5 ปี หรืออย่างน้อย 120 จุด จากผู้ป่วย 60 ราย ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2561

3.4.2 การเก็บข้อมูลปัจจัยอื่น ๆ

ปัจจัยที่จะศึกษา ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ค่าการทำงานของตับ และ CYP2C19 genotype เนื่องจากผลการศึกษาก่อนหน้าพบความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านอายุและน้ำหนักค่อนข้างชัดเจน ในส่วนค่าการทำงานของตับและ CYP2C19 genotype พบว่ามีผลต่อการชจัดยา แต่ยังเป็นปัจจัยที่มีข้อมูลความสัมพันธ์ไม่แน่ชัดมากนักต่อการกำหนดขนาดยา ปัจจัย 4 รายการข้างต้นจึงถูกคัดเลือกมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้

3.4.3 การเก็บข้อมูลประสิทธิภาพในการรักษา

พิจารณาจากบันทึกทางการแพทย์ รวมถึงผล CT scan หรือผล galactomannan ที่บ่งชี้ว่าหายหรืออาการดีขึ้นจะเป็นกลุ่มประสบความสำเร็จ (success) และหากเปลี่ยนยาหรือตายจะเป็นกลุ่มล้มเหลว (failure) โดยประเมินในสัปดาห์ที่ 12

3.4.4 การเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์

จากการบันทึกการรักษาของแพทย์หรือได้รับการประเมินว่าเกี่ยวข้องกับยา voriconazole

3.5 ขั้นตอนการดำเนินงาน

3.5.1 วางแผนและเตรียมความพร้อม

- 1) ศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับยา voriconazole และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
- 2) ศึกษาและทดลองใช้โปรแกรมสำหรับวิเคราะห์ข้อมูล
- 3) เลือกสถานที่เก็บข้อมูลและติดต่อประสานงานเพื่อเสนอข้อมูลในการทำวิจัย
- 4) สร้างเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

3.5.2 เสนอโครงร่างงานวิจัย

เสนอโครงร่างงานวิจัยผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลรามาริบัติ เพื่ออนุมัติการดำเนินงานวิจัย

3.5.3 การดำเนินงานวิจัย

การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์คัดเลือกในการศึกษา จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลรามาริบัติ ย้อนหลัง 5 ปี ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2561 อย่างน้อย 120 จุดจากผู้ป่วย 60 คน

การบันทึกข้อมูล

จะดำเนินการตามแบบบันทึกข้อมูลที่สร้างขึ้น ในประเด็นต่าง ๆ ดังนี้

- ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ค่าการทำงานของตับ การจำแนก IA (classification of IA) และ CYP2C19 genotype
- ข้อมูลปัจจัยที่จะศึกษา ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ค่าการทำงานของตับและ CYP2C19 genotype (ค่าผลทางห้องปฏิบัติการบันทึกผลในวันเริ่มยาและวันที่มีการเจาะระดับยาในเลือดหรือใกล้เคียงมากที่สุด)
- ข้อมูลยา voriconazole ประกอบไปด้วย รูปแบบยา ขนาดยาต่อกิโลกรัม แบบแผนการให้ยา วันที่และเวลาเริ่มยาหรือปรับยา เวลาของการให้ยาครั้งสุดท้ายก่อนเจาะระดับยาในเลือด วันและเวลาที่เจาะวัดระดับยาในเลือด ระดับยาในเลือดของ voriconazole
- ข้อมูลประสิทธิภาพในการรักษา พิจารณาจากบันทึกทางการแพทย์ รวมถึงผล CT scan หรือผล galactomannan ที่บ่งชี้ว่าที่หายหรืออาการดีขึ้นจะเป็นกลุ่มประสบความสำเร็จ (success) และเปลี่ยนยาหรือตายจะเป็นกลุ่มล้มเหลว (failure) โดยประเมินในสัปดาห์ที่ 12
- ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

3.5.4 วิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

หาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง โดยอาศัยข้อมูลระดับยาในเลือด รวมถึงปัจจัยร่วมต่าง ๆ นำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม NONMEM และ PDx-POP ดังนี้

แบบจำลองพื้นฐาน (base model)

เก็บรวบรวมข้อมูลทั้งหมด เพื่อนำมาสร้างชุดข้อมูลและคำสั่งในการวิเคราะห์ข้อมูล สร้าง base model จากการวิเคราะห์ structural model เพื่อหาค่า typical โดยพิจารณาด้วยการทดสอบแบบจำลองชนิด 1 ห้อง (1-compartment model) และ 2 ห้อง (2-compartment model) ทั้งแบบ linear elimination, nonlinear elimination (michaelis-menten) และ mixed (linear and non-linear) ในส่วนของการวิเคราะห์ statistical model เพื่อหาค่าความแปรปรวน ได้แก่ inter-individual variability และ residual variability โดยการทดสอบสมการ 12 รูปแบบ ดังนี้

ตาราง 10 statistical model ที่ใช้วิเคราะห์ base model

RV \ IIV	Additive	Proportional	Exponential	Combination Additive and Proportional
Additive	1	2	3	4
Proportional	5	6	7	8
Exponential	9	10	11	12

เลือก base model ที่เหมาะสมที่สุด โดยประเมินจากค่า objective function value (OFV) , ค่า akaike information criterion (AIC) และกราฟ (graphical evaluations)

ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก base model กับปัจจัยที่ต้องการศึกษาโดยการสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ของยา voriconazole กับปัจจัยแต่ละตัว และกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่า IIV ของพารามิเตอร์กับปัจจัยแต่ละตัว

แบบจำลองปัจจัยร่วม (covariate model)

นำปัจจัยแต่ละตัวมาวิเคราะห์โดยวิธี stepwise approach ทั้ง 2 ขั้นตอน คือ การเติมไปข้างหน้า (stepwise forward addition) โดยเพิ่มปัจจัยเข้าไปใน base model ทีละ 1 ปัจจัย คัดเลือกปัจจัยจนได้แบบจำลองเต็มรูป (full model) และการกำจัดย้อนหลัง (stepwise backward

elimination) ดึงปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย คัดเลือกปัจจัย เพื่อให้ได้ final model ซึ่งจะทำการทดสอบตามลักษณะของข้อมูล ดังนี้

ตาราง 11 แบบจำลองทดสอบ covariate model ตามลักษณะข้อมูล

แบบตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical covariates)	แบบตัวแปรต่อเนื่อง (continuous covariates)
Linear additive	<u>Uncentering Covariate Effects</u>
Linear Proportional	Linear additive
Power model	Power model
	Exponential model
	<u>Centering Covariate Effects</u>
	Linear Centered
	Power with normalized covariate
	Exponential with normalized covariate

การประเมินแบบจำลองสุดท้าย (final model) จะประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) โดยใช้กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง PRED และ IPRED กับ observed concentration และกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง CWRES กับ PRED นอกจากนี้จะประเมินค่า 95% CI และค่า condition number ด้วย

การทดสอบแบบจำลอง (model validations) ทดสอบภายในโดยวิธี bootstrap analysis เพื่อหาค่าพารามิเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 จาก final model โดยใช้การจำลองข้อมูล 1000 ชุด เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากประชากรเดิมในการศึกษา

การจำลองขนาดยาด้วยวิธีมอนติคาร์โล

เพื่อหาขนาดยาและแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสม โดยใช้โปรแกรม crystal Ball ดังนี้
หาค่า $fAUC_{24}$ โดยคำนวณจาก สมการ ดังนี้

$$fAUC_{24} = \frac{\text{Daily dose} \times F}{CL} \times 0.42$$

โดย $fAUC_{24}$ หมายถึง พื้นที่ใต้กราฟของยาในรูปอิสระที่ 24 ชั่วโมง โดยมีกำหนดค่ายาในรูปอิสระเท่ากับ 0.42

Daily dose หมายถึง ขนาดยาต่อวัน

F หมายถึง ค่าชีวประสิทธิผลของยา (ยาทางหลอดเลือดดำ $F=1$, ยารับประทาน $F= F_{\text{final model}}$)

CL หมายถึง ค่าการกำจัดยา

ถ้าแบบจำลองมีลักษณะเป็น non-linear ค่า CL จะได้จากสมการ(64) ดังนี้

$$CL_{\text{non-linear}} = \frac{V_m}{K_m + C}$$

- จำลองชุดข้อมูลจาก $fAUC_{24}/MIC$ ทั้งสิ้น 10,000 ชุด
- หาสัดส่วนความน่าจะเป็นที่ถึงเป้าหมาย (probability of target attainment; PTA) ที่ขนาดยาเท่ากับ 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง โดยมีเป้าหมายประเมินค่า $fAUC_{24}/MIC > 25$ ของเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* ซึ่งเป็นเชื้อที่พบมากที่สุดสองอันดับแรก
- คำนวณค่าสัดส่วนสะสมของการตอบสนอง (cumulative fraction of response; CFR) ตามแบบแผนการให้ยาในขนาดยาเท่ากับ 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จากสมการ ดังนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA(MIC_i) \cdot p(MIC_i)$$

โดย n หมายถึง จำนวนข้อมูล MIC ของเชื้อ

$PTA(MIC_i)$ หมายถึง ความน่าจะเป็นที่ถึงเป้าหมายในแต่ละ MIC

$p(MIC_i)$ หมายถึง สัดส่วนของเชื้อในแต่ละ MIC

พิจารณาเลือกขนาดยาที่เหมาะสม โดย CFR มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90

3.5.5 อภิปรายและสรุปผลการศึกษา พร้อมนำเสนอ

3.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ

3.6.1 การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป

- ใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยโปรแกรม SPSS version 22.0 ดังนี้
- ข้อมูลเชิงกลุ่ม ใช้ความถี่ และร้อยละ
- ข้อมูลต่อเนื่อง กรณีมีการกระจายตัวปกติ ใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนกรณีกระจายตัวไม่ปกติใช้ค่ามัธยฐานและพิสัย

3.6.2 การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

base model ที่ได้จากโปรแกรม NONMEM และ PDx-POP จะแสดงออกมาในรูปของค่า OFV หรือสถิติ $-2\log\cdot\text{likelihood}$ เพื่อนำมาใช้เปรียบเทียบแบบจำลอง

covariate model จะวิเคราะห์โดยวิธี stepwise approach ซึ่งใช้สถิติไคสแควร์ โดยเปรียบเทียบค่าความแตกต่างของ OFV (ΔOFV) จาก base model โดยขั้นการเติมไปข้างหน้า OFV มีค่าลดลงหรือ ΔOFV มีค่าน้อย 3.84 ที่ α เท่ากับ 0.05 ($\chi^2 = 3.84, df = 1 ; p = 0.05$) และขั้นตอนการกำจัดย้อนหลัง OFV มีค่าเพิ่มขึ้นหรือ ΔOFV มีค่าน้อย 6.64 ที่ α เท่ากับ 0.01 ($\chi^2 = 6.64, df = 1 ; p = 0.01$)

3.6.3 การจำลองขนาดยา

ใช้วิธี Monte carlo โดยโปรแกรม crystal ball เพื่อหาค่า PTA ในแต่ละแบบแผนการให้ยา แสดงในรูปสัดส่วนที่ทำให้ค่าดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ถึงเป้าหมาย นั่นคือ $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ มากกว่า 25 ในแต่ละค่าของ MIC ของเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* หาค่า CFR ในรูปร้อยละ โดย CFR ต้องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 เพื่อบ่งบอกถึงขนาดและแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมของเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus*

3.7 เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

- แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ข)
- เวชระเบียนผู้ป่วย และฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลรามารามธิบดี
- โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล
- SPSS for window version 22.0 (SPSS Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
- NONMEM version 7.4.3 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)
- PDx-POP version 5.2.1 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)
- Crystal Ball version 11.1.2.4 (Oracle Corporation, USA)

วิธีวิเคราะห์ระดับยา voriconazole

การตรวจวัดระดับยา voriconazole ในเลือด ใช้วิธี LC-MS/MS (โรงพยาบาลรามาริบัติ) และ HPLC (โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์) โดยวิธี LC-MS/MS มีช่วงการวิเคราะห์ระดับยาเท่ากับ 0.05-10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (coefficient of determination; r^2) เท่ากับ 0.9987(65) ส่วน HPLC มีช่วงการวิเคราะห์ระดับยาเท่ากับ 0.2-20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับยาที่ต่ำกว่า Lower Limit of Quantitation (LLOQ) ของแต่ละวิธีวิเคราะห์จะถูกตัดออก

ค่า MIC ที่ใช้ในการศึกษา

เนื่องจากโดยทั่วไปอาจไม่ได้มีการตรวจค่า MIC ของเชื้อในผู้ป่วยทุกราย แต่สามารถใช้ค่า MIC ที่ได้มีการรวบรวมไว้จากการศึกษาก่อนหน้าได้(6) ดังนั้นในการศึกษานี้จึงใช้ข้อมูลการกระจายตัวของ MIC ของยา voriconazole สำหรับเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* จากการศึกษาท่อน้ำของ Espinel-Ingroff และคณะ(32)

3.8 การขอพิจารณาจริยธรรม

งานวิจัยนี้เป็นการการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective analytical study) ซึ่งเป็นการศึกษาในมนุษย์ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลรามาริบัติ ผู้วิจัยจะดำเนินการโดยไม่มี การละเมิดสิทธิหรือประโยชน์ของผู้ป่วย และข้อมูลผู้ป่วยจะถูกเก็บเป็นความลับ โดยทั้งนี้จะยึดหลักจริยธรรมพื้นฐานสำหรับการวิจัยในมนุษย์ 3 ประการ ได้แก่ หลักการเคารพในบุคคล หลักคุณประโยชน์และหลักความยุติธรรม ผู้วิจัยจะทำการยื่นโครงการงานวิจัยเสนอต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลรามาริบัติ เพื่อพิจารณาเห็นชอบ และจะดำเนินการวิจัยหลังจากโครงการวิจัยผ่านการพิจารณาจริยธรรมเรียบร้อยแล้ว

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการศึกษาประกอบไปด้วย 7 ส่วน ดังนี้

- 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
- 4.2 ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์
- 4.3 การวิเคราะห์หา base model
- 4.4 การวิเคราะห์หา covariate model
- 4.5 final model
- 4.6 การทดสอบ final model
- 4.7 การจำลองสถานการณ์โดยวิธีมอนติคาร์โลและหาแบบแผนกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อราแอสเพอร์จิลล์ชนิดลูกกลม และได้รับการรักษาด้วยยา voriconazole ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 ที่ผ่านเกณฑ์การศึกษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (36 คน) และโรงพยาบาลรามาริบัติ (81 คน) มีจำนวนทั้งหมด 117 คน

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 12 พบว่ามีสัดส่วนของเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน มีช่วงอายุตั้งแต่ 15 วัน ถึง 18 ปี และมีลักษณะการกระจายตัวจำแนกตามประเภทของ CYP2C19 genotype ใกล้เคียงกับข้อมูลการกระจายตัวของ CYP2C19 phenotype ที่มีรายงานในประเทศไทย (ดังแสดงในตารางที่ 8) โดยพบว่าอยู่ในกลุ่ม EM เป็นส่วนใหญ่ รองลงมาคือ IM และ PM ตามลำดับ ข้อมูลการทำงานของตับ ซึ่งแสดงด้วยค่า AST, ALT และ ALP พบว่า ค่ามัธยฐานของ AST, ALT และ ALP อยู่ในช่วงปกติ(66, 67)

นอกจากนี้ยังพบข้อมูลประเภทของการวินิจฉัยโรค ทั้งระดับ probable 79 คน (ร้อยละ 67.52), possible 22 คน (ร้อยละ 18.80) และ proven 16 คน (ร้อยละ 13.68) สำหรับระดับ proven พบน้อยที่สุดเนื่องจากต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อหรือการเพาะเชื้อในการประเมิน โดยเชื้อที่พบสูงสุดคือ *A. fumigatus* มีจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 81.25) รองลงมาคือ *A. flavus* จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 12.50) และพบร่วมกันทั้ง 2 ชนิดอีก 1 ราย (ร้อยละ 6.25) โดยอวัยวะที่พบว่าการติดเชื้อสูงสุดคือที่ปอด รองลงมาคือ หลายอวัยวะร่วมกัน (disseminated) และอื่น ๆ ได้แก่ สมอ โพรง จมูก และตา

ตาราง 12 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	ค่าที่ได้
	จำนวน (ร้อยละ) หรือ มัชยฐาน (พิสัย)
ชาย : หญิง	61 (52.14) : 56 (47.86)
อายุ (ปี)	
< 12 ปี (N=79)	5.11 (0.04-11.95)
≥ 12 ปี (N=38)	14.61 (12.02-17.99)
รวม	8.38 (3.55-13.09)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	
< 10 ปี (N=10)	5.29 (2.8-8.8)
< 20 ปี (N=42)	14.85 (10.7-18.8)
< 50 ปี (N=49)	35.7 (20.0-49.0)
≥ 50 ปี (N=15)	63.5 (51.0-83.3)
รวม	24.20 (2.8-83.3)
CYP2C19 phenotype (N=42)	
EM : IM : PM	24 (57.14) : 14 (33.33) : 4 (9.52)
ค่าการทำงานของตับ (ยูนิต/ลิตร)	
AST	37.0 (7-200)
ALT	40.0 (2-200)
ALP	173 (22-1011)

ตาราง 13 ข้อมูลการใช้ยา voriconazole

ข้อมูล	จำนวน(ร้อยละ) หรือ มัชยฐาน(พิสัย)
รูปแบบยา (คน)	
IV	28 (23.93)
Oral	59 (50.43)
IV ตามด้วย oral	21 (17.95)
Oral ตามด้วย IV	9 (7.7)
แบบแผนการให้ยา (คน)	
IV Loading dose (มก./กก.)	
< 12 ปี และ 12-14 ปีที่มีน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม (N=19)	8.89 (5.71-12.61)
≥ 12 ปีที่มีน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม (N=5)	7.32 (3.99-7.84)
Initial maintenance dose (มก./กก.)	
< 12 ปี และ 12-14 ปีที่มีน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม	
IV (N=42)	8.23 (3.64-11.54)
Oral (N=48)	8.28 (2.25-13.16)
≥ 12 ปีที่มีน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม	
IV (N=13)	6.11 (2.92-8.82)
Oral (N=14)	225 (200-500) ^a
ระยะเวลาการรักษา (วัน)	81 (4-505)
ยาที่ใช้ร่วม (ครั้ง)	
ไม่มี	225 (47.27)
มี	251 (52.73)
PPI	85
Steroid	79
PPI + Steroid	87

a หมายถึง ขนาดยาในหน่วยมิลลิกรัม

ตารางที่ 13 แสดงข้อมูลการใช้ยา voriconazole พบว่า มีการใช้ในรูปแบบรับประทาน 349 ครั้ง (ยาเม็ด) เป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 73.32) ส่วนรูปแบบทางการรับประทาน 127 คน (ร้อยละ 26.68) มีแบบแผนการให้ loading dose ทางหลอดเลือดดำ 24 คน (ร้อยละ 20.51) โดยพบว่า สำหรับผู้ป่วยอายุ < 12 ปี และ 12-14 ปีที่มีน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม มีแบบแผนการให้ยา loading dose ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 8.89 (5.71-12.61) มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีแบบแผนการให้ยา initial maintenance dose ทางหลอดเลือดดำและทางการรับประทานเท่ากับ 8.23 (3.64-11.54) และ 8.28 (2.25-13.16) มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยอายุ ≥ 12 ปีที่มีน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม มีแบบแผนการให้ loading dose ทางหลอดเลือดดำขนาด 7.32 (3.99-7.84) มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม Initial maintenance dose ทางหลอดเลือดดำและทางการรับประทานเท่ากับ 6.11 (2.92-8.82) มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ 225 (200-500) มิลลิกรัม ตามลำดับ ซึ่งพบว่าการให้ยาในการศึกษานี้มีความใกล้เคียงกับขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน (ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 และ 2) ระยะเวลาการรักษามีค่า 81 (4-505) วัน สำหรับข้อมูลรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมพบว่ามีร้อยละจำนวนครั้งของการได้รับ (52.73%) และไม่ได้รับยา (47.27%) มีค่าใกล้เคียงกัน โดยยาที่ได้รับร่วมพิจารณาจาก 2 กลุ่มคือ CYP2C19 inducers ได้แก่ยาในกลุ่ม Steroids (prednisolone, methylprednisolone, hydrocortisone, dexamethasone) และ CYP2C19 inhibitors ได้แก่ยาในกลุ่ม PPIs (omeprazole, pantoprazole, lansoprazole) ซึ่งได้รับ ร่วมกับการใช้ voriconazole ในช่วงเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเจาะระดับยาในเลือด

ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลระดับยา voriconazole ในเลือดมีทั้งหมด 476 ตัวอย่าง ค่ามัธยฐาน 3 (1-18) ตัวอย่างต่อคน เมื่อพิจารณาจำนวนตัวอย่างต่อคน พบว่า มี 1, 2, 3, 4, 5 และ > 5 ตัวอย่างต่อคนจำนวน 29, 25, 15, 10, 12 และ 26 คน ตามลำดับ ร้อยละ 75.21 ของตัวอย่างได้จากวิธีวิเคราะห์แบบ LC/MS/MS (รพ.รามาธิบดี) พบระดับยาในเลือดต่ำสุด (ระดับยาที่เวลาตั้งแต่ 11 ชั่วโมงหลังให้ยาเป็นต้นไป) ร้อยละ 84.66 โดยค่ามัธยฐานของรูปแบบยาชนิดให้ทางหลอดเลือดดำและชนิดรับประทานไม่พบความแตกต่างกัน และพบระดับยาในเลือดสูงสุด (ระดับยาไม่เกิน 3 ชั่วโมงหลังได้รับยา) ร้อยละ 1.26 ค่ามัธยฐานของรูปแบบยาชนิดรับประทานสูงกว่ารูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำ นอกจากนั้นอีก 67 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 14.07 เป็นระดับยาที่เวลาอื่น ๆ

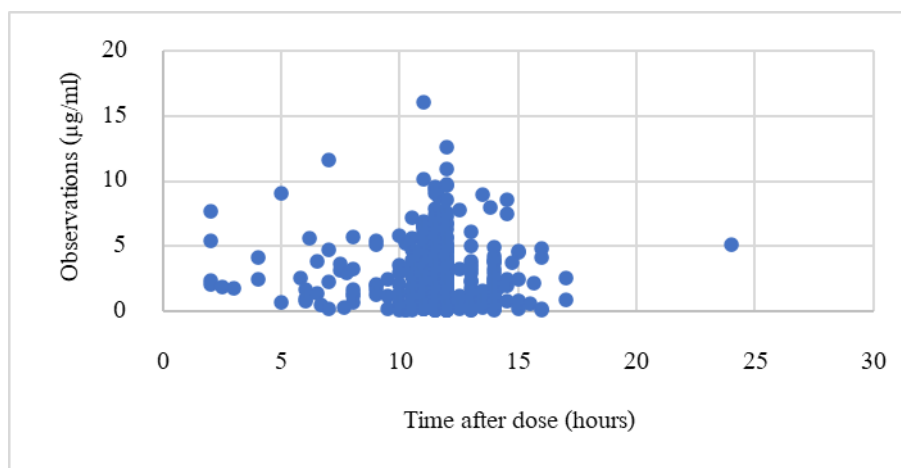
เมื่อพิจารณาระดับยาต่ำสุดจำนวน 403 ตัวอย่าง ตามช่วงของการรักษาพบระดับยา < 1 (sub-therapeutic), 1-5.5 (therapeutic) และ > 5.5 (supra-therapeutic) ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ร้อยละ 35.0, 53.8 และ 11.2 ตามลำดับ ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ามีระดับยาที่อยู่นอกช่วงการรักษา (non-therapeutic) ถึงร้อยละ 46.2 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลก่อนหน้า(16) นอกจากนี้เมื่อพิจารณา ระดับยา โดยจำแนกตาม CYP2C19 ในกลุ่มปกติ (EM) และกลุ่มอื่น ๆ (non-EM ; IM/PM) พบว่า ระดับยามีค่ามัธยฐานเท่ากับ 1.9 (0.13-7.5) และ 2.91 (0.35-6.73) ตามลำดับ ซึ่งระดับยาในกลุ่ม

non-EM มีค่าสูงเป็น 1.53 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม EM ข้อมูลนี้เป็นไปในแนวทางเดียวกับการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยา voriconazole และ CYP2C19 genotype(21, 47)

ตาราง 14 ข้อมูลระดับยา voriconazole

ข้อมูลระดับยา	ค่าที่ได้ จำนวน (ร้อยละ) หรือ มัธยฐาน (พิสัย)
วิธีวิเคราะห์ระดับยา (ครั้ง)	
HPLC (รพ.จุฬาลงกรณ์)	118 (24.79)
LC/MS/MS (รพ.รามาธิบดี)	358 (75.21)
ระดับยาในเลือดต่ำสุด	
จำนวนระดับยา (ตัวอย่าง)	403 (84.66)
ค่ามัธยฐาน (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	1.60 (0.06-16.03)
IV (N=105)	1.60 (0.06-10.95)
Oral (N=298)	1.59 (0.06-16.03)
ระดับยาในเลือดสูงสุด	
จำนวนระดับยา (ตัวอย่าง)	6 (1.26)
ค่ามัธยฐาน (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	2.20 (1.75-7.72)
IV (N=2)	1.81 (1.75-1.87)
Oral (N=4)	3.89 (2.06-7.72)

ความสัมพันธ์ของระดับยา voriconazole กับเวลาหลังได้รับยา แสดงในรูปที่ 3 พบว่าระดับยาที่เจาะวัดได้มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 1.68 (0.06-16.03) ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เวลาในการเจาะระดับยาหลังให้ยามีค่ามัธยฐานเท่ากับ 11.5 (2-24) ชั่วโมง



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ของระดับยา voriconazole กับเวลาหลังได้รับยา (time after dose)

4.2 ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลประสิทธิภาพในการรักษาของยา voriconazole มีผู้ป่วยเด็กที่สามารถประเมินผล (สัปดาห์ที่ 12) ได้ จำนวน 79 คน พบว่าความสำเร็จในการรักษาจำนวน 42 คน (ร้อยละ 53.16) และ ล้มเหลวจำนวน 37 คน (ร้อยละ 46.84) โดยมีอัตราการตายจำนวน 23 คนซึ่งมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อราชนิด IA จำนวน 14 คน (ร้อยละ 60.87) เมื่อพิจารณาตามช่วงอายุแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 15 พบว่ากลุ่มช่วงอายุ < 12 ปี มีความสำเร็จในการรักษา (ร้อยละ 71.42) มากกว่ากลุ่ม ≥ 12 ปี นอกจากนั้น จากการประเมินประสิทธิภาพและค่ามัธยฐานของระดับยา ยังไม่พบความสัมพันธ์ของประสิทธิภาพและระดับยา ($P=0.37$, Mann-Whitney U test)

ตาราง 15 ประสิทธิภาพในการรักษาของยา voriconazole

ประสิทธิภาพ	จำนวน (ร้อยละ)	
	< 12 ปี (N=51)	≥ 12 ปี (N=28)
สำเร็จ (N=42)	30 (71.42)	12 (28.57)
ล้มเหลว (N=37)	21 (56.76)	16 (43.24)
● ไม่ดีขึ้น (N=14)	8 (57.14)	6 (42.86)
● ตาย (N=23)	13 (56.52)	10 (43.48)
— สัมพันธ์กับ IA (N=14)	7 (50.00)	7 (50.00)
— ไม่สัมพันธ์กับ IA (N=9)	6 (66.67)	3 (33.33)

ในส่วนข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์ตามตารางที่ 16 พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 23 คน คิดเป็นร้อยละ 19.66 จำนวนเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีจำนวน 37 ครั้ง เมื่อแบ่งตามกลุ่มอายุ < 12 ปี และ \geq 12 ปี พบว่ากลุ่มเด็กอายุ < 12 ปี มีจำนวนเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นสูงถึง 35 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบสูงสุดคือ อาการไม่พึงประสงค์ทางตับ ร้อยละ 91.89 จากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์และค่ามัธยฐานของระดับยา ยังไม่พบความสัมพันธ์ของอาการไม่พึงประสงค์และระดับยา ($P=0.89$, Mann-Whitney U test)

ตาราง 16 อาการไม่พึงประสงค์ของยา voriconazole

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนครั้ง (ร้อยละ)	
	< 12 ปี	\geq 12 ปี
เหตุการณ์	35	2
ตับ	32 (91.43)	2 (100.00)
• Liver enzyme abnormal	31	2
• Hyperbilirubinemia	1	0
ไต	1 (2.86)	0 (0.00)
• Elevated Scr	1	0
ไขมัน	2 (5.71)	0 (0.00)
• Hypertriglyceridemia	1	0
• Hypercholesterolemia	1	0

หมายเหตุ

Liver enzyme abnormal หมายถึง AST, ALT, ALP หรือ GGT มีค่าสูงกว่าปกติมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ตัว โดยที่แพทย์มีการระบุในบันทึกทางการแพทย์

4.3 การวิเคราะห์หา base model

Base model ถูกวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม NONMEM โดยใช้ชุดคำสั่ง Advan 6 subroutine และ FOCEI หาค่าพารามิเตอร์จาก structural model โดยการทดสอบทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ 1-compartment model และ 2-compartment model ทั้งในรูปแบบ linear elimination, nonlinear elimination (michaelis-menten) และ mixed (linear and non-linear) สำหรับการวิเคราะห์หาค่าความแปรปรวนโดย statistical model ในส่วน inter-individual variability จะทดสอบด้วย 3 แบบจำลอง ได้แก่ additive model, proportional model และ exponential model ส่วน residual variability จะทดสอบด้วย 4 แบบจำลอง ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model และ combination (additive and proportional) model รวมการทดสอบแบบจำลองทั้งสิ้น 12 รูปแบบ คัดเลือกจาก OFV ที่ต่ำที่สุด

ผลการทดสอบ 2-compartment model เบื้องต้นพบว่า ไม่สามารถประเมินค่าพารามิเตอร์ได้ เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูล ระดับยาในการศึกษานี้เป็นแบบ sparse data และข้อมูลส่วนใหญ่เป็นค่า C_{trough} ดังนั้นจึงต้องนำค่าพารามิเตอร์มา fix โดยทดสอบใส่ค่าเพิ่มเข้าไปที่ละ 1 ตัวจนกว่าแบบจำลอง 2-compartment model จะหาค่าได้ ค่าพารามิเตอร์ที่ถูกนำมา fix ได้แก่ K_a , K_m , V_p , Q และ F ที่มีรายงานจาก 3 การศึกษาก่อนหน้า(9, 17, 19) มาเปรียบเทียบกับ ค่าจากการศึกษาที่ทำให้แบบจำลองมีค่า OFV ต่ำสุดจะถูกนำมาใช้ ทั้งนี้การนำค่าพารามิเตอร์ของการศึกษาก่อนหน้ามาใช้ เป็นค่าที่ได้มาจากสมการ allometric scaling ที่น้ำหนักมาตรฐาน 70 กิโลกรัม ดังนั้นแบบจำลองทั้ง 1 และ 2-compartment model จึงใช้สมการ allometric scaling เข้ามาใน base model เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบแบบจำลองทั้งสองได้

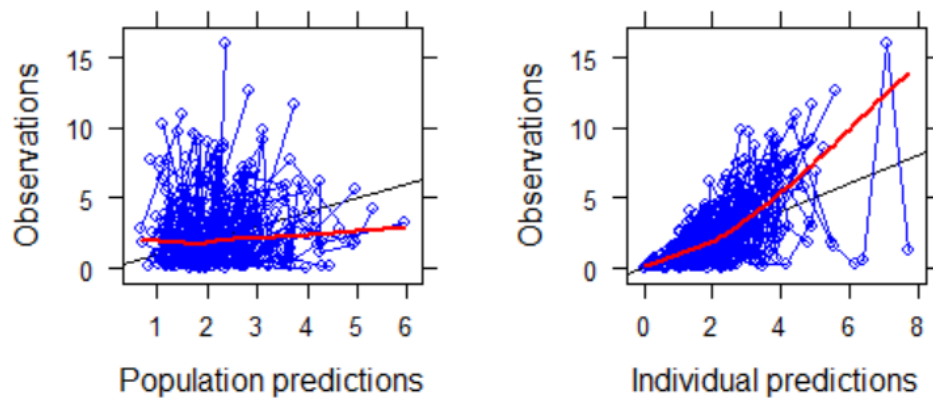
ผลการทดสอบการ fix ค่าพารามิเตอร์ใน 2-compartment โดยการนำข้อมูลมาจาก 3 การศึกษาก่อนหน้า พบว่าค่า K_a , K_m , V_p และ Q ที่ได้จากการศึกษาของ Friberg L. E. และคณะ (17) มีความเหมาะสมที่สุด เนื่องจากมีค่า OFV ต่ำสุด เทียบกับอีก 2 การศึกษา(9, 19) ส่วนค่า F เมื่อนำค่าที่ได้จากการศึกษาข้างต้นมา fixed จะทำให้ 95% CI คร่อม 0 ดังนั้นจึงนำค่าชีวประสิทธิผลที่มีการรายงาน (0.45-0.96) มาทดสอบด้วยการ fix แทน ซึ่งพบว่าค่าที่สามารถประเมินแบบจำลองได้ดีที่สุดคือ $F=0.96$

ผลการวิเคราะห์หา base model ที่ใช้สมการ allometric scaling ทั้ง 1 และ 2-compartment ในรูปแบบ linear elimination, nonlinear elimination และ mixed (linear and non-linear) ตามตารางที่ 17 พบว่า รูปแบบ mixed (linear and non-linear) ไม่สามารถประเมินผลได้ เนื่องจาก mixed 1-compartment มีค่า 95% CI คร่อม 0 และรูปแบบ mixed 2-compartment มีภาวะ over-parameterizations และเมื่อเปรียบเทียบรูปแบบ linear elimination และ nonlinear elimination พบว่ารูปแบบ linear elimination มีค่า OFV และ AIC

ต่ำกว่า nonlinear elimination ดังนั้นจึงวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่าง 1 และ 2-compartment linear elimination พบว่า 1-compartment มีค่า OFV และ AIC น้อยกว่า 2-compartment แต่เมื่อประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของกราฟ ในรูปที่ 4 (1-compartment) และรูปที่ 5 (2-compartment) มาพิจารณาร่วมด้วย พบว่ากราฟ observed concentration กับ individual-predicted concentrations (IPRED) ของรูปแบบ 2-compartment มีความเหมาะสม เข้าได้กับชุดข้อมูลมากกว่ารูปแบบ 1-compartment ดังนั้น รูปแบบ 2-compartment จึงถูกเลือกนำไปวิเคราะห์ต่อไป

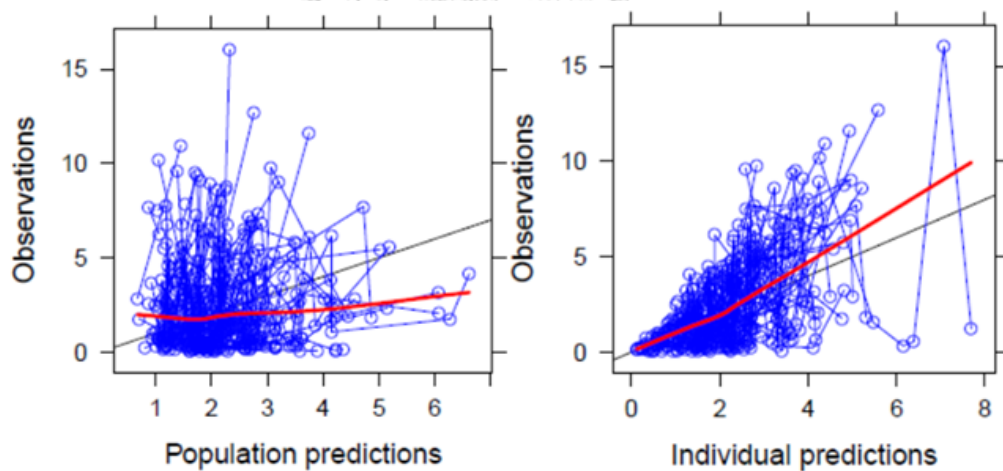
ตาราง 17 เปรียบเทียบ 1 และ 2 compartment ในรูปแบบ linear elimination, nonlinear elimination และ mixed (linear and non-linear)

รูปแบบ (allometric scaling)	ค่าที่ประเมิน	Linear	Non-linear	Mixed
1-compartment	OFV	1111.628	1211.551	95% CI คร่อม 0
	AIC	1125.63	1229.55	
2- compartment	OFV	1119.101	1252.644	Over- parameterizations
	AIC	1143.10	1278.64	



รูปที่ 4 observed concentration กับ population-predicted concentration (PRED)(ซ้าย) และ individual-predicted concentrations (IPRED)(ขวา) ของแบบจำลอง 1-compartment linear elimination

โดย เส้นสีดำ คือ identity line, เส้นสีแดง คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ของ observations กับ PRED และ IPRED



รูปที่ 5 observed concentration กับ population-predicted concentration (PRED)(ซ้าย) และ individual-predicted concentrations (IPRED)(ขวา) ของแบบจำลอง 2-compartment linear elimination

โดย เส้นสีดำ คือ identity line, เส้นสีแดง คือเส้นแสดงความสัมพันธ์ของ observations กับ PRED และ IPRED

สรุปผลการวิเคราะห์ Base model ที่เหมาะสมที่สุด คือ รูปแบบจำลอง 2-compartment model with first-order absorption, linear elimination, and allometric scaling โดย inter-individual variability ใช้สมการ exponential model และ residual variability ใช้สมการ proportional model มีค่า OFV เท่ากับ 1119.101 ดังสมการด้านล่างนี้

$$V_c = \theta_{V_c} * (WT/70)$$

$$V_p = \theta_{V_p} * (WT/70)$$

$$Q = \theta_Q * ((WT/70)^{0.75})$$

$$CL = \theta_{CL} * ((WT/70)^{0.75})$$

$$K_a = \theta_{K_a}$$

$$F = \theta_F$$

สำหรับค่าพารามิเตอร์และค่าความแปรปรวนที่ได้จาก base model แสดงในตารางที่ 18



ตาราง 18 ค่าพารามิเตอร์และความแปรปรวนของ base model

Parameter	Estimate value	%RSE	95% CI ^a
Vc (L/70 kg)	102	46.9	8.31-196
Vp (L/70 kg)	103 (FIX)	-	-
Q (L/h/70 kg)	25.4 (FIX)	-	-
CL (L/h/70 kg)	10.2	10.2	8.16-12.2
Ka (h ⁻¹)	1.19 (FIX)	-	-
F	0.96 (FIX)	-	-
IIV _{Vc} (%CV)	1.6 (126)	37.5	0.424-2.78
IIV _{CL} (%CV)	0.259 (50.9)	20.5	0.155-0.363
RV (%CV)	0.578 (76.0)	8.74	0.479-0.677

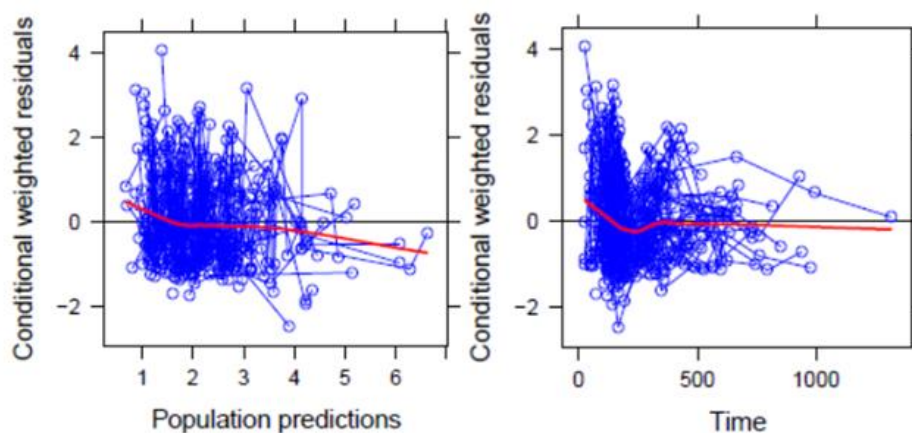
หมายเหตุ

a หมายถึง 95% confident interval (95%CI) = parameter estimate \pm (1.96 \times standard error)

% relative standard error (%RSE) = (standard error/ estimate parameter) \times 100

% coefficient of variation (%CV) = sqrt(estimate parameter) \times 100

ผลประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของ base model กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population-predicted concentration (PRED) และ individual-predicted concentrations (IPRED) ดังรูปที่ 5 พบว่ามีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกัน และแนวโน้มเข้าใกล้ identity line และกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และ time ดังรูปที่ 6 พบว่าข้อมูลเกือบทั้งหมดอยู่ในช่วง ± 3 ซึ่งถือว่ายอมรับได้



รูปที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ population-predicted concentration (PRED)(ซ้าย) และ time (ขวา) ของ base model โดย เส้นสีดำ คือ identity line, เส้นสีแดง คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ของ CWRES กับ PRED และเวลา

4.4 การวิเคราะห์หา covariate model

การวิเคราะห์หา covariate model เป็นการนำปัจจัยต่าง ๆ ที่คาดว่าจะมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ร่วมในแบบจำลอง ในขั้นตอนวางแผนการดำเนินงานคาดการณ์จำนวนผู้ป่วยไว้ 60 คน จึงกำหนดปัจจัยในการทดสอบ 4 ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ค่าการทำงานของตับ และ CYP2C19 genotype แต่จากการเก็บข้อมูลจริงมีผู้ป่วยคัดเข้ามาในการศึกษา 117 คน ดังนั้นจึงเพิ่มปัจจัยในการทดสอบอีก 2 ตัว คือ รูปแบบยาและวิธีวิเคราะห์ระดับยา เนื่องจากรูปแบบยาส่งผลต่อระดับยา(41) และวิธีวิเคราะห์ระดับยาในเลือด ยังไม่มีข้อมูลว่าส่งผลต่อระดับยาหรือไม่ ดังนั้นปัจจัยทั้ง 6 ปัจจัยข้างต้น จึงถูกนำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ เมื่อนำปัจจัยเหล่านี้มาแบ่งตามลักษณะของข้อมูลพบว่า ข้อมูลเชิงกลุ่มประกอบด้วย CYP2C19 genotype (EM vs non-EM, IM vs non-IM, PM vs non-PM) รูปแบบยา (IV, Oral) และวิธีวิเคราะห์ระดับยา (HPLC, LC/MS/MS) ส่วนข้อมูลต่อเนื่องประกอบด้วย อายุ น้ำหนัก ค่าการทำงานของตับ (ได้แก่ AST, ALT และ ALP) สำหรับปัจจัยด้านน้ำหนัก ได้ถูกรวมเข้าไปในขั้นตอนวิเคราะห์หา base model ด้วยสมการ allometric scaling แล้ว ดังนั้นปัจจัยที่เหลือ 5 ปัจจัยจึงถูกนำมาวิเคราะห์ในขั้นตอนต่อไป

ปัจจัยต่าง ๆ จะถูกนำมาคัดกรองเบื้องต้นก่อนวิเคราะห์หา covariate model โดยทำการทดสอบหาความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรง (collinearity) โดยเกณฑ์ในการประเมินความสัมพันธ์ มีดังนี้คือ ปัจจัยใดที่มีค่า $r > 0.65$ จะประเมินว่ามี collinearity ต่อกัน(68) อย่างไรก็ตามถ้าค่า $r > 0.3$ ก็ต้องระวังการเกิด collinearity ได้(52)

สำหรับปัจจัยด้านการทำงานของตับ ได้แก่ AST ALT และ ALP มีข้อมูลที่เป็น missing data ประมาณร้อยละ 14.08, 13.87 และ 15.13 ตามลำดับ อาจส่งผลต่อการวิเคราะห์หา

collinearity ได้ ดังนั้นวิธีการวิเคราะห์ข้อมูล missing data จึงแบ่งเป็น 2 ลักษณะ คือ แทนค่า missing data ด้วยค่า 0 กับ แทนค่า missing data ด้วยค่ามัธยฐาน จากตารางที่ 19 แสดงผลความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรง (collinearity) ของปัจจัยต่าง ๆ พบว่า อายุและน้ำหนัก เป็นปัจจัยที่มี collinearity ต่อกัน ($r = 0.845$) ส่วนปัจจัยระหว่าง AST และ ALT เป็นปัจจัยที่ต้องระวังการเกิด collinearity ($r = 0.6301$) ดังนั้นปัจจัย AST และ ALT จะถูกทดสอบ โดยปัจจัยที่มีการลดลงของ OFV มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญจะถูกคัดเลือกเข้าไปในแบบจำลอง และปัจจัยอีกตัวจะถูกตัดออก

ตาราง 19 ความสัมพันธ์ร่วมเส้นตรง (collinearity) ของปัจจัยต่าง ๆ

	AGE	WT	AST*	AST**	ALT*	ALT**	ALP*	ALP**	EM	IM	PM	METH	FORM
AGE	1												
WT	0.845	1											
AST*	-0.185	-0.168	1										
AST**	-0.191	-0.17	0.9414	1									
ALT*	-0.074	-0.031	0.6301	0.5421	1								
ALT**	-0.069	-0.019	0.5284	0.5482	0.9456	1							
ALP*	-0.169	-0.178	0.4259	0.2877	0.4688	0.3389	1						
ALP**	-0.169	-0.179	0.2698	0.2645	0.3356	0.3343	0.9006	1					
EM	-0.16	-0.154	0.0421	0.0623	0.0621	0.0841	0.0901	0.109	1				
IM	0.1121	0.1897	-0.171	-0.146	-0.163	-0.141	-0.133	-0.104	-0.276	1			
PM	-0.099	-0.059	0.1006	0.1029	0.0829	0.0827	0.053	0.0465	-0.132	-0.092	1		
METH	0.2316	0.0727	-0.025	-0.02	-0.023	-0.017	-0.142	-0.124	-0.243	-0.252	-0.12	1	
FORM	-0.19	-0.154	0.194	0.1653	0.0631	0.0218	0.0181	-0.055	0.0209	0.0575	-0.055	0.1157	1

หมายเหตุ

* ปัจจัยที่แทนค่า missing data ด้วยค่า 0

** ปัจจัยที่แทนค่า missing data ด้วยค่ามัธยฐาน

การวิเคราะห์หา covariate model ใช้วิธี stepwise approach ซึ่งประกอบด้วย 2 ขั้นตอน ดังนี้

การเติมไปข้างหน้า (stepwise forward addition)

เป็นการเพิ่มปัจจัยเข้าไปใน base model ทีละ 1 ปัจจัย โดยทดสอบสมการในรูปแบบต่างๆ ตามลักษณะของข้อมูลและทำการคัดเลือกปัจจัยที่แสดงการลดลงของค่า OFV ไปจาก base model โดยประเมินจากค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 ที่ α เท่ากับ 0.05 ($\chi^2 = 3.84$, $df = 1$, $p = 0.05$) ถือว่าการเปลี่ยนแปลงนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากนั้นนำปัจจัยที่มีการลดลงของค่า OFV มากที่สุด มาทดสอบในขั้นต่อไป จนไม่พบปัจจัยใดที่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขั้นตอนนี้วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ 2 พารามิเตอร์ คือ Vc และ CL เนื่องจากค่าพารามิเตอร์ ได้แก่ Vp, Q, Ka และ F เป็นค่า Fixed ที่ได้จากการศึกษาก่อนหน้านี้

ผลการวิเคราะห์ covariate model ใน stepwise forward addition ขั้นตอนที่ 1 แสดงในตารางที่ 20 แม้ปัจจัยด้านอายุจะพบว่ามี collinearity กับปัจจัยด้านน้ำหนักในการทดสอบเบื้องต้น แต่เนื่องจากเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญ จึงได้นำมาทดสอบด้วยในขั้นนี้ โดยผลการทดสอบปัจจัยด้านอายุ พบว่าไม่มีนัยสำคัญ เนื่องจากค่า 95% CI คร่อม 0 ดังนั้นปัจจัยด้านอายุจะถูกตัดออกหลังจากขั้นนี้เป็นต้นไป ในขั้นนี้ไม่พบปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อค่าพารามิเตอร์ Vc สำหรับปัจจัยที่พบว่าส่งผลกระทบต่อค่าพารามิเตอร์ CL อย่างมีนัยสำคัญมีเพียงตัวเดียว คือ ALP โดยมีค่าการลดลงของ OFV ทั้งในรูปแบบของสมการ centering exponential และ centering linear เท่ากับ -24.781 และ -15.651 ตามลำดับ ซึ่งปัจจัย ALP ในรูปแบบสมการ centering exponential มีการลดลงของ OFV มากที่สุด ดังนั้นจึงถูกคัดเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับแรก

ในขั้นที่ 2 ของ stepwise forward addition ดังตารางที่ 21 ไม่พบปัจจัยใดที่มีผลต่อ Vc และ CL อย่างมีนัยสำคัญอีก

ตาราง 20 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 1

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P-value
Base model : $V_c = \theta_1 * (WT/70)$ $V_p = \theta_2 * (WT/70)$ $Q = \theta_3 * ((WT/70)^{0.75})$ $CL = \theta_4 * ((WT/70)^{0.75})$ $K_a = \theta_5$ $F = \theta_6$	1119.101	-	-
AGE-Vc			
Linear : $\theta_1 * (WT/70) + \theta_7 * AGE$	1119.101 ^a	0	NS
Power : $\theta_1 * (WT/70) * AGE^{\theta_7}$	1118.075 ^a	-1.03	NS
Expo : $\theta_1 * (WT/70) * EXP(\theta_7 * AGE)$	1119.101 ^a	0	NS
Centered-linear: $\theta_1 * (WT/70) + \theta_7 * (AGE-8.38)$	1119.101 ^a	0	NS
Centered -power : $\theta_1 * (WT/70) * (AGE/8.38)^{\theta_7}$	1118.075 ^a	-1.03	NS
Centered-expo : $\theta_1 * (WT/70) * EXP(\theta_7 * (AGE-8.38))$	1119.101 ^a	0	NS
AST- Vc			
Linear : $\theta_1 * (WT/70) + \theta_7 * AST$	1119.101 ^a	0	NS
Power : $\theta_1 * (WT/70) * AST^{\theta_7}$	NA	NA	NA
Expo : $\theta_1 * (WT/70) * EXP(\theta_7 * AST)$	1119.101 ^a	0	NS
Centered -linear : $\theta_1 * (WT/70) + \theta_7 * (AST-37)$	1119.101 ^a	0	NS
Centered -power : $\theta_1 * (WT/70) * (AST/37)^{\theta_7}$	NA	NA	NA
Centered -expo : $\theta_1 * (WT/70) * EXP(\theta_7 * (AST-37))$	1119.101 ^a	0	NS
ALT- Vc			
linear: $\theta_1 * (WT/70) + \theta_7 * ALT$	1119.101 ^a	0	NS
power: $\theta_1 * (WT/70) * ALT^{\theta_7}$	NA	NA	NA
expo: $\theta_1 * (WT/70) * EXP(\theta_7 * ALT)$	1119.101 ^a	0	NS
Centered -linear: $\theta_1 * (WT/70) + \theta_7 * (ALT-40)$	1119.101 ^a	0	NS

ตาราง 20 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	ΔOFV	P-value
ALT- Vc			
Centered -power: $\theta_1*(WT/70)*(ALT/40)^{\theta_7}$	NA	NA	NA
Centered -expo: $\theta_1*(WT/70)*EXP(\theta_7*(ALT-40))$	1119.101 ^a	0	NS
ALP- Vc			
linear: $\theta_1*(WT/70)+\theta_7*ALP$	1119.101 ^a	0	NS
power: $\theta_1*(WT/70)*ALP^{\theta_7}$	NA	NA	NA
expo: $\theta_1*(WT/70)*EXP(\theta_7*ALP)$	1093.792 ^a	-25.309	NS
Centered -linear: $\theta_1*(WT/70)+\theta_7*(ALP-173)$	1119.101 ^a	0	NS
Centered -power: $\theta_1*(WT/70)*(ALP/173)^{\theta_7}$	NA	NA	NA
Centered-expo: $\theta_1*(WT/70)*EXP(\theta_7*(ALP-173))$	1093.792 ^a	-25.309	NS
EM- Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70)+(\theta_7*EM)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70)*(\theta_7^{EM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70)*(1+\theta_7*EM)$	1119.101 ^a	0	NS
IM- Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70)+(\theta_7*IM)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70)*(\theta_7^{IM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70)*(1+\theta_7*IM)$	1119.101 ^a	0	NS
PM- Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70)+(\theta_7*PM)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70)*(\theta_7^{PM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70)*(1+\theta_7*PM)$	1119.101 ^a	0	NS

ตาราง 20 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	ΔOFV	P-value
FORM- Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70) + (\theta_7*FORM)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70) *(\theta_7^{FORM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70) *(1+\theta_7* FORM)$	1119.101 ^a	0	NS
METH-Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70) +(\theta_7*METH)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70) *(\theta_7^{METH})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70) *(1+\theta_7* METH)$	1119.101 ^a	0	NS
AGE-CL			
Linear : $\theta_4*((WT/70)^{0.75})+ \theta_7*AGE$	1116.680 ^a	-2.421	NS
Power : $\theta_4*((WT/70)^{0.75})*AGE^{\theta_7}$	1116.561 ^a	-2.54	NS
Expo : $\theta_4*((WT/70)^{0.75})*EXP(\theta_7*AGE)$	1116.153 ^a	-2.95	NS
Centered -linear: $\theta_4 *((WT/70)^{0.75})+ \theta_7*(AGE-8.38)$	1116.680 ^a	-2.421	NS
Centered -power : $\theta_4*((WT/70)^{0.75})*(AGE/8.38)^{\theta_7}$	1116.561 ^a	-2.54	NS
Centered -expo : $\theta_4*((WT/70)^{0.75})$ $*EXP(\theta_7*(AGE-8.38))$	1116.153 ^a	-2.95	NS
AST-CL			
Linear : $\theta_4*((WT/70)^{0.75}) + \theta_7*AST$	1110.560 ^a	-8.541	NS
Power : $\theta_4*((WT/70)^{0.75}) *AST^{\theta_7}$	NA	NA	NA
Expo : $\theta_4*((WT/70)^{0.75}) *EXP(\theta_7*AST)$	1097.397 ^a	-21.704	NS
Centered -linear : $\theta_4 *((WT/70)^{0.75}) + \theta_7*(AST-37)$	1105.395 ^a	-13.706	NS
Centered -power : $\theta_4 *((WT/70)^{0.75}) *(AST/37)^{\theta_7}$	NA	NA	NA
Centered -expo : $\theta_4 *((WT/70)^{0.75})$ $*EXP(\theta_7*(AST-37))$	1097.397 ^a	-21.704	NS

ตาราง 20 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 1
(ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	ΔOFV	P-value
ALT-CL			
linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) + \theta_7 * ALT$	1119.101 ^a	0	NS
power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * ALT^{\theta_7}$	NA	NA	NA
expo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_7 * ALT)$	1119.101 ^a	0	NS
Centered -linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) + \theta_7 * (ALT-40)$	1119.101 ^a	0	NS
Centered -power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (ALT-40)^{\theta_7}$	NA	NA	NA
Centered -expo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_7 * (ALT-40))$	1119.101 ^a	0	NS
ALP-CL			
linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) + \theta_7 * ALP$	1109.276 ^a	-9.825	NS
power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * ALP^{\theta_7}$	NA	NA	NA
expo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_7 * ALP)$	1109.276 ^a	-9.825	NS
Centered-linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) + \theta_7 * (ALP-173)$	1103.45	-15.651	<0.05
Centered -power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (ALP-173)^{\theta_7}$	NA	NA	NA
Centered -expo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_7 * (ALP-173))$	1094.32	-24.781	<0.05
EM-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) + (\theta_7 * EM)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (\theta_7^{EM})$	1545.968 ^a	426.867	NS
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (1 + \theta_7 * EM)$	1115.449 ^a	-3.652	NS
IM-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) + (\theta_7 * IM)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (\theta_7^M)$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (1 + \theta_7 * IM)$	1118.424 ^a	-0.677	NS

ตาราง 20 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 1 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P-value
PM-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) + (\theta_7 * PM)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (\theta_7^{PM})$	1118.791 ^a	-0.31	NS
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (1 + \theta_7 * PM)$	1118.791 ^a	-0.31	NS
FORM-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) + (\theta_7 * FORM)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (\theta_7^{FORM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (1 + \theta_7 * FORM)$	1117.138 ^a	-1.963	NS
METH-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) + (\theta_7 * METH)$	1119.101 ^a	0	NS
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (\theta_7^{METH})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * (1 + \theta_7 * METH)$	1118.029 ^a	-1.072	NS

หมายเหตุ

a หมายถึง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจาก 95% CI คร่อม 0

NA หมายถึง not available - ไม่สามารถประเมินได้

NS หมายถึง not significance - ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

P value < 0.05 หมายถึง แบบจำลองมีการลดลงของ OFV อย่างน้อย 3.84 เมื่อเทียบกับ base model

Δ OFV หมายถึง ผลต่างของ OFV ระหว่างแบบจำลองนั้นกับ base model

Centered หมายถึง Centering Covariate Effects คือ การนำค่ามัธยฐานของปัจจัยเข้ามาวิเคราะห์ด้วย

AGE คือ อายุ (ปี), AST คือ aspartate transaminase (IU/L), ALT คือ alanine aminotransferase (IU/L),

ALP คือ alkaline phosphatase (IU/L), EM คือ extensive metabolizer ของ CYP2C19 (ไม่มี EM=0, มี

EM=1), IM คือ intermediate metabolizer ของ CYP2C19 (ไม่มี IM=0, มี IM=1), PM คือ poor metabolizer

ของ CYP2C19 (ไม่มี PM=0, มี PM=1), FORM คือ รูปแบบยา (Oral=0, IV=1), METH คือ วิเคราะห์ระดับยา

ในเลือด (HPLC=0, LC/MS/MS=1)

ตาราง 21 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 2

แบบจำลอง	OFV	Δ OFV	P-value
$V_c = \theta_1 * (WT/70)$ $V_p = \theta_2 * (WT/70)$ $Q = \theta_3 * (WT/70)^{0.75}$ $CL = \theta_4 * (WT/70)^{0.75} * \text{EXP}(\theta_7 * (ALP-173))$ $K_a = \theta_5$ $F = \theta_6$	1094.320	-	-
AST- Vc			
Linear : $\theta_1 * (WT/70) + \theta_8 * \text{AST}$	1094.320 ^a	0	NS
Power : $\theta_1 * (WT/70) * \text{AST}^{\theta_8}$	NA	NA	NA
Expo : $\theta_1 * (WT/70) * \text{EXP}(\theta_8 * \text{AST})$	1094.320 ^a	0	NS
Centered -linear : $\theta_1 * (WT/70) + \theta_8 * (\text{AST}-37)$	1094.320 ^a	0	NS
Centered -power : $\theta_1 * (WT/70) * (\text{AST}/37)^{\theta_8}$	NA	NA	NA
Centered -expo : $\theta_1 * (WT/70) * \text{EXP}(\theta_8 * (\text{AST}-37))$	1094.320 ^a	0	NS
ALT- Vc			
linear: $\theta_1 * (WT/70) + \theta_8 * \text{ALT}$	1094.320 ^a	0	NS
power: $\theta_1 * (WT/70) * \text{ALT}^{\theta_8}$	NA	NA	NA
expo: $\theta_1 * (WT/70) * \text{EXP}(\theta_8 * \text{ALT})$	1094.320 ^a	0	NS
Centered -linear: $\theta_1 * (WT/70) + \theta_8 * (\text{ALT}-40)$	1094.320 ^a	0	NS
Centered -power: $\theta_1 * (WT/70) * (\text{ALT}/40)^{\theta_8}$	NA	NA	NA
Centered -expo: $\theta_1 * (WT/70) * \text{EXP}(\theta_8 * (\text{ALT}-40))$	1094.320 ^a	0	NS
ALP- Vc			
linear: $\theta_1 * (WT/70) + \theta_8 * \text{ALP}$	1094.320	0	NS
power: $\theta_1 * (WT/70) * \text{ALP}^{\theta_8}$	NA	NA	NA
expo: $\theta_1 * (WT/70) * \text{EXP}(\theta_8 * \text{ALP})$	1094.320	0	NS

ตาราง 21 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 2 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	ΔOFV	P-value
ALP- Vc			
Centered -linear: $\theta_1*(WT/70) + \theta_8*(ALP-173)$	1094.320 ^a	0	NS
Centered -power: $\theta_1*(WT/70)*(ALP/173)^{\theta_8}$	NA	NA	NA
Centered -expo: $\theta_1*(WT/70)*EXP(\theta_8*(ALP-173))$	1094.320 ^a	0	NS
EM-Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70) + (\theta_8*EM)$	1094.320	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70)*(\theta_8^{EM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70)*(1+\theta_8*EM)$	1094.320 ^a	0	NS
IM-Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70) + (\theta_8*IM)$	1094.320 ^a	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70)*(\theta_8^{IM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70)*(1+\theta_8*IM)$	1094.320 ^a	0	NS
PM-Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70) + (\theta_8*PM)$	1094.320 ^a	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70)*(\theta_8^{PM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70)*(1+\theta_8*PM)$	1094.320 ^a	0	NS
FORM-Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70) + (\theta_8*FORM)$	1094.320 ^a	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70)*(\theta_8^{FORM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70)*(1+\theta_8*FORM)$	1094.320	0	NS
METH-Vc			
Linear: $\theta_1*(WT/70) + (\theta_8*METH)$	1094.320	0	NS
Power: $\theta_1*(WT/70)*(\theta_8^{METH})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_1*(WT/70)*(1+\theta_8*METH)$	1094.320 ^a	0	NS

ตาราง 21 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 2 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	ΔOFV	P-value
AST-CL			
Linear : $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * \text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173))$ + $\theta_8 * AST$	1091.257 ^a	-3.063	NS
Power : $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * \text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173))$ * AST^{θ_8}	NA	NA	NA
Expo : $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * \text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173))$ * $\text{EXP}(\theta_8 * AST)$	1084.722 ^a	-9.598	NS
Centered -linear : $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75})$ * $\text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173))$ + $\theta_8 * (AST-37)$	1087.35 ^a	-6.97	NS
Centered-power : $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75})$ * $\text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173)) * (AST/37)^{\theta_8}$	NA	NA	NA
Centered -expo : $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * \text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173))$ * $\text{EXP}(\theta_8 * (AST-37))$	1084.465 ^a	-9.855	NS
ALT-CL			
linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * \text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173))$ + $\theta_8 * ALT$	1084.662 ^a	-9.658	NS
power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * \text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173)) * ALT^{\theta_8}$	NA	NA	NA
expo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * \text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173))$ * $\text{EXP}(\theta_8 * ALT)$	1093.057 ^a	-1.263	NS
Centered -linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75})$ * $\text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173))$ + $\theta_8 * (ALT-40)$	1086.948 ^a	-7.372	NS
Centered-power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75})$ * $\text{EXP}(\theta_6 * (ALP-173)) * (ALT/40)^{\theta_8}$	NA	NA	NA

ตาราง 21 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 2 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	ΔOFV	P-value
ALT-CL			
Centered -expo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75})$ *EXP($\theta_6 * (ALP-173)$) *EXP($\theta_8 * (ALT-40)$)	1092.502 ^a	-1.818	NS
EM-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75})$ *EXP($\theta_6 * (ALP-173)$) + ($\theta_8 * EM$)	1094.320 ^a	0	NS
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173)) * (\theta_8^{EM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173))$ *(1 + $\theta_8 * EM$)	1090.053	-4.267	NS
IM-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173))$ + ($\theta_8 * IM$)	1094.320 ^a	0	NS
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173)) * (\theta_8^{IM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173))$ *(1 + $\theta_8 * IM$)	1094.320	0	NS
PM-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173))$ + ($\theta_8 * PM$)	1094.320 ^a	0	NS
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173)) * (\theta_8^{PM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173))$ *(1 + $\theta_8 * PM$)	1094.320	0	NS
FORM-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173))$ + ($\theta_8 * FORM$)	1094.320 ^a	0	NS

ตาราง 21 ผลการวิเคราะห์ stepwise forward addition ของ covariate model ในขั้นที่ 2 (ต่อ)

แบบจำลอง	OFV	ΔOFV	P-value
FORM-CL			
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173)) * (\theta_8^{FORM})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173)) * (1 + \theta_8 * FORM)$	1094.320	0	NS
METH-CL			
Linear: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173)) + (\theta_8 * METH)$	1094.320	0	NS
Power: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173)) * (\theta_8^{METH})$	NA	NA	NA
Propo: $\theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_6 * (ALP-173)) * (1 + \theta_8 * METH)$	1094.320	0	NS

หมายเหตุ

a หมายถึง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจาก 95% CI คร่อม 0

NA หมายถึง not available - ไม่สามารถประเมินได้

NS หมายถึง not significance - ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

P value < 0.05 หมายถึง แบบจำลองมีการลดลงของ OFV อย่างน้อย 3.84 เมื่อเทียบกับ covariate model ในขั้นที่ 1

Δ OFV หมายถึง ผลต่างของ OFV ระหว่างแบบจำลองนั้นกับ base model

Centered หมายถึง Centering Covariate Effects คือ การนำค่ามัธยฐานของปัจจัยเข้ามาวิเคราะห์ด้วย

AGE คือ อายุ (ปี), AST คือ aspartate transaminase (IU/L), ALT คือ alanine aminotransferase (IU/L),

ALP คือ alkaline phosphatase (IU/L), EM คือ extensive metabolizer ของ CYP2C19 (ไม่มี EM=0, มี

EM=1), IM คือ intermediate metabolizer ของ CYP2C19 (ไม่มี IM=0, มี IM=1), PM คือ poor metabolizer

ของ CYP2C19 (ไม่มี PM=0, มี PM=1), FORM คือ รูปแบบยา (Oral=0, IV=1), METH คือ วิถีวิเคราะห์ระดับยา

ในเลือด (HPLC=0, LC/MS/MS=1)

หลังจากวิเคราะห์ covariate model ในขั้นตอน stepwise forward addition จนในขั้นสุดท้าย ได้สมการที่เป็น full model ดังนี้

$$V_c = \theta_1 \times (WT/70)$$

$$V_p = \theta_2 \times (WT/70)$$

$$Q = \theta_3 \times ((WT/70)^{0.75})$$

$$CL = \theta_4 \times ((WT/70)^{0.75}) \times \exp(\theta_7 \times (ALP-173))$$

$$K_a = \theta_5$$

$$F = \theta_6$$

เมื่อ V_c คือ ปริมาณการกระจายตัวใน central compartment ของยา voriconazole (ลิตรต่อ 70 กิโลกรัม)

V_p คือ ปริมาณการกระจายตัวใน peripheral compartment ของยา voriconazole (ลิตรต่อ 70 กิโลกรัม)

Q คือ อัตราการกำจัดยาระหว่าง compartment ของ voriconazole (ลิตรต่อชั่วโมงต่อ 70 กิโลกรัม)

CL คือ อัตราการกำจัดยาของ voriconazole (ลิตรต่อชั่วโมงต่อ 70 กิโลกรัม)

K_a คือ ค่าคงที่ของการดูดซึมยา (1 ต่อชั่วโมง)

F คือ ค่าชีวประสิทธิผลของยารับประทาน

WT คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม)

ALP คือ alkaline phosphatase (ยูนิตต่อลิตร)

AST คือ aspartate transaminase (ยูนิตต่อลิตร)

EM คือ extensive metabolizer ของ CYP2C19 (ไม่มี $EM=0$, มี $EM=1$)

θ_1 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ V_c หรือ θ_{Vc}

θ_2 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ V_p หรือ θ_{Vp}

θ_3 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ Q หรือ θ_Q

θ_4 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL หรือ θ_{CL}

θ_5 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ K_a หรือ θ_{K_a}

θ_6 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ F หรือ θ_F

θ_7 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ ALP หรือ θ_{ALP}

การกำจัดย้อนหลัง (stepwise backward elimination)

เป็นการดึงปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย คัดเลือกปัจจัยที่แสดงการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ไปจาก full model โดยประเมินจากค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 6.64 ที่ α เท่ากับ 0.01 ($\chi^2 = 6.64, df = 1, p = 0.01$) จะถือว่าการเปลี่ยนแปลงนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยที่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติจะถูกกำจัดออก ทั้งนี้จะกำจัดปัจจัยที่มีการเปลี่ยนแปลง OFV น้อยที่สุดออกก่อนทำการทดสอบต่อไปจนได้ final model

Stepwise backward elimination ดังตารางที่ 22 เมื่อดึงปัจจัยจาก full model ออกทีละ 1 ปัจจัย พบว่าปัจจัย ALP มีการเพิ่มขึ้นของ OFV จาก full model เท่ากับ 27.78 ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ OFV มีค่าเกิน 6.64 ดังนั้นปัจจัยนี้จึงเป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติและเข้าสู่ final model



ตาราง 22 ผลการวิเคราะห์ stepwise backward addition ของ covariate model

แบบจำลอง	OFV	OFV	P-value
Full model : $V_c = \theta_1 * (WT/70)$ $V_p = \theta_2 * (WT/70)$ $Q = \theta_3 * ((WT/70)^{0.75})$ $CL = \theta_4 * ((WT/70)^{0.75}) * EXP(\theta_7 * (ALP-173))$ $K_a = \theta_5$ $F = \theta_6$	1094.320	-	-
นำ ALP ออก			
$V_c = \theta_1 * (WT/70)$ $V_p = \theta_2 * (WT/70)$ $Q = \theta_3 * ((WT/70)^{0.75})$ $CL = \theta_4 * ((WT/70)^{0.75})$ $K_a = \theta_5$ $F = \theta_6$	1119.101	+27.78	<0.01

หมายเหตุ

P value < 0.01 หมายถึง แบบจำลองมีการเพิ่มขึ้นของ OFV อย่างน้อย 6.64 เมื่อเทียบกับ full model

Δ OFV หมายถึง ผลต่างของ OFV ระหว่างแบบจำลองนั้นกับ full model

ALP คือ alkaline phosphatase (IU/L)

4.5 final model

Final model ที่ได้จากการวิเคราะห์มีค่า OFV เท่ากับ 1094.320 ค่าพารามิเตอร์ รวมถึงค่าความแปรปรวนที่ได้จาก final model แสดงในตารางที่ 23 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ คือน้ำหนัก และค่าการทำงานของตับ ได้แก่ ALP โดยได้สมการของ final model ดังนี้

$$V_c = 38.7 \times (WT/70)$$

$$V_p = 103 \times (WT/70)$$

$$Q = 25.4 \times ((WT/70)^{0.75})$$

$$CL = 8.89 \times ((WT/70)^{0.75}) \times \exp(-0.000799 \times (ALP-173))$$

$$K_a = 1.19$$

$$F = 0.96$$

ตาราง 23 ค่าพารามิเตอร์และความแปรปรวนของ final model

Parameter	Estimate value	%RSE	95% CI ^a
V _c (L/70 kg)	38.7	24.1	20.5-56.9
V _p (L/70 kg)	103 (FIX)	-	-
Q (L/h/70 kg)	25.4 (FIX)	-	-
CL (L/h/70 kg)	8.89	6.02	7.84-9.94
K _a (h ⁻¹)	1.19 (FIX)	-	-
F	0.96 (FIX)	-	-
θ _{ALP}	-0.000799	26.2	-0.00121 to -0.000389
IIV _{Vc} (%CV)	3.26 (181)	18.6	2.07-4.45
IIV _{CL} (%CV)	0.24 (49.0)	19.5	0.148-0.332
RV (%CV)	0.549 (74.1)	8.85	0.454-0.644

หมายเหตุ

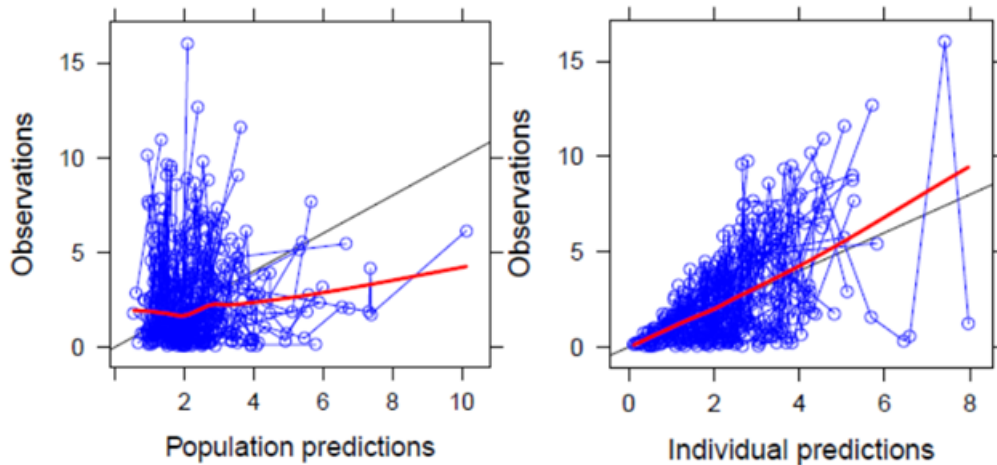
a หมายถึง 95% confident interval (95%CI) = parameter estimate ± (1.96 × standard error)

% relative standard error (%RSE) = (standard error/ estimate parameter)×100

% coefficient of variation (%CV) = sqrt(estimate parameter) × 100

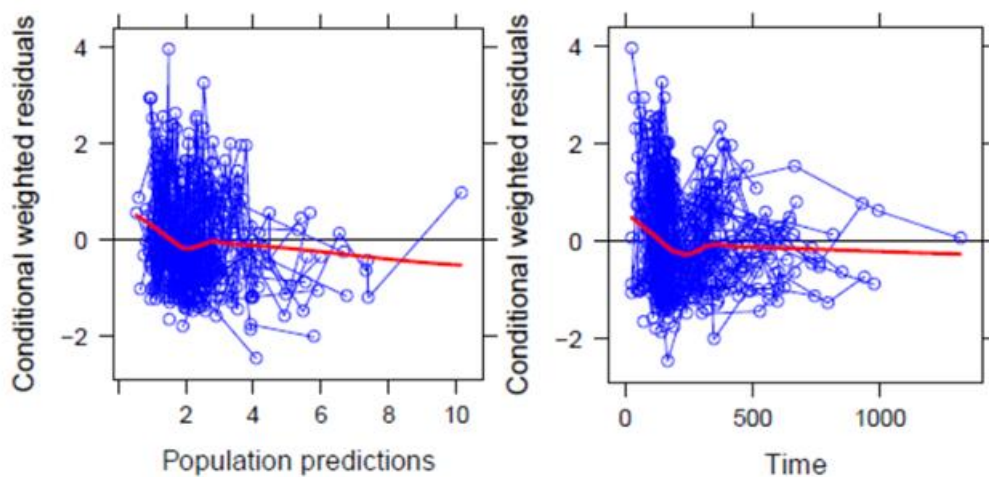
เมื่อประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของ final model กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population-predicted concentration (PRED) และ individual-predicted concentrations (IPRED) ดังรูปที่ 7 พบว่ามีความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกัน และแนวโน้มเข้าใกล้ identity line มากขึ้นเมื่อเทียบกับ base model (รูปที่ 5)

และกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และ time ดังรูปที่ 8 พบว่าข้อมูลเกือบทั้งหมดอยู่ในช่วง ± 3 ซึ่งถือว่ายอมรับได้ นอกจากนี้ การทดสอบ stability ของ final model โดยใช้ค่า condition number พบว่า มีค่าเท่ากับ 8.1 ซึ่งไม่เกิน 1000 แสดงว่า final model มี stability



รูปที่ 7 Goodness of fit (GOF) plot ของ final model ; PRED กับ observed concentration (ซ้าย) , IPRED กับ observed concentration (ขวา)

โดย เส้นสีดำ คือ identity line, เส้นสีแดง คือเส้นแสดงความสัมพันธ์ของ observations กับ PRED และ IPRED



รูปที่ 8 Goodness of fit (GOF) plot ของ final model ; CWRES กับ PRED (ซ้าย) และ CWRES กับเวลา (ขวา)

โดย เส้นสีดำ คือ identity line, เส้นสีแดง คือเส้นแสดงความสัมพันธ์ของ CWRES กับ PRED และเวลา

4.6 การทดสอบ final model

Final model ถูกทดสอบภายในเพื่อประเมินความถูกต้อง โดยใช้วิธี bootstrap analysis โดยจำลองชุดข้อมูลใหม่จากข้อมูลประชากรตั้งต้น 1000 ชุดข้อมูล เพื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ และ 95% CI กับ final model ผลการทดสอบแสดงดังตารางที่ 24 พบอัตราสำเร็จในการวิเคราะห์ ร้อยละ 93.56 เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model กับ bootstrap พบว่า ค่าพารามิเตอร์ส่วนใหญ่มีค่าใกล้เคียงกัน ยกเว้นค่าพารามิเตอร์ของ V_c (38.7 vs 67.2) อย่างไรก็ตาม ค่าพารามิเตอร์ทุกตัวของ final model ก็ยังอยู่ในช่วง 95% CI ของข้อมูลที่ได้จากการทดสอบ bootstrap แสดงถึงความถูกต้องของ final model

ตาราง 24 ผลการทดสอบ bootstrap (n=1000)

Parameter	Final model		Bootstrap	
	Estimates value (%RSE)	95% CI ^a	Estimates value	95% CI ^b
θ_{V_c}	38.7 (24.1)	20.5-56.9	67.2	1.0-250.0
θ_{V_p}	103	-	103	-
θ_Q	25.4	-	25.4	-
θ_{CL}	8.89 (6.02)	7.84-9.94	9.17	7.33-12.3
θ_{K_a}	1.19	-	1.19	-
θ_F	0.96	-	0.96	-
θ_{ALP}	-0.000799 (26.2)	-0.00121 to -0.000389	-0.000678	-0.00108 to -0.000109
IIV _{V_c} ;%CV	3.26 (18.6); 181%	2.07-4.45	3.63; 190.5%	0.00005-24.0
IIV _{CL} ;%CV	0.24 (19.5); 49%	0.15-0.33	0.25; 50%	0.15-0.37
RV;%CV	0.55 (8.85); 74.1%	0.454-0.644	0.55; 74.1%	0.45-0.64

a คำนวณจาก estimate value \pm (1.96 \times standard error)

b ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 2.5 และ 97.5 ของ estimate value จากวิธี bootstrap จำนวน 1000 ครั้ง

% coefficient of variation (%CV) = sqrt (estimate value) \times 100

4.7 การจำลองสถานการณ์โดยวิธีมอนติคาร์โลและหาแบบแผนกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม

การจำลองสถานการณ์โดยวิธีมอนติคาร์โล จะนำค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model รวมถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผล มาคำนวณหา $fAUC_{24}$ จากสมการ ดังนี้

$$fAUC_{24} = \frac{\text{Daily dose} \times F}{CL_{\text{final model}}} \times 0.42$$

โดย $fAUC_{24}$ หมายถึง พื้นที่ใต้กราฟของยาในรูปอิสระที่ 24 ชั่วโมง

Daily dose หมายถึง ขนาดยาต่อวัน

F หมายถึง ค่าชีวประสิทธิผลของยารับประทาน

$CL_{\text{final model}}$ หมายถึง ค่าการขจัดยาที่ได้จาก final model โดยนำค่าของปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อ CL มาพิจารณาร่วมด้วย ได้แก่ น้ำหนักและ ALP

การจำลอง $fAUC_{24}$ โดยใช้ค่าพารามิเตอร์จาก final model จะตั้งสมมติฐาน (Assumption) เป็น log normal เนื่องจากค่าพารามิเตอร์มีการกระจายตัวไม่ปกติ ดังแสดงในรูปที่ 24-26 (ภาคผนวก ก) หลังจากนั้นจะจำลองชุดข้อมูล $fAUC_{24}/MIC$ จำนวน 10000 ชุด และประเมินค่า Probability of target attainment (PTA) และ cumulative fraction of response (CFR) เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมของ voriconazole ในเด็ก ดังนี้

Probability of target attainment (PTA)

ค่า PTA จะประเมินจาก $fAUC_{24}/MIC > 25$ มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร จากการศึกษาที่มีข้อมูลของ MIC ในผู้ป่วยเพียง 2 ราย โดยมีค่า MIC เท่ากับ 0.12 และ 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ของเชื้อ *A. fumigatus* ดังนั้นค่า MIC ที่ใช้จะได้จากข้อมูลของการศึกษาก่อนหน้าดังตารางที่ 4 ในช่วงระหว่าง 0.03 ถึง 8 มิลลิกรัมต่อลิตร ของเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus*

เนื่องจากสมการ final model ที่ได้มีปัจจัยเข้ามาเกี่ยวข้อง 2 ตัว คือ น้ำหนักและ ALP ดังนั้น ในการจำลองเพื่อหาค่า PTA จะจำแนกปัจจัยทั้งสองออกเป็น 8 รูปแบบ ดังนี้

รูปแบบที่ 1 น้ำหนัก < 10 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิต์ต่อลิตร)

รูปแบบที่ 2; น้ำหนัก < 10 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (> 369 ยูนิต์ต่อลิตร)

รูปแบบที่ 3; น้ำหนัก < 20 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิต์ต่อลิตร)

รูปแบบที่ 4; น้ำหนัก < 20 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (> 369 ยูนิต์ต่อลิตร)

รูปแบบที่ 5; น้ำหนัก < 50 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิต์ต่อลิตร)

รูปแบบที่ 6; น้ำหนัก < 50 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (> 369 ยูนิต์ต่อลิตร)

รูปแบบที่ 7; น้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิตต่อลิตร)

รูปแบบที่ 8; น้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (>369 ยูนิตต่อลิตร)

การแบ่งช่วงน้ำหนักเป็น 4 ชั้น ดังนี้

น้ำหนัก < 10 กิโลกรัม ใช้น้ำหนักในช่วง 3-9 กิโลกรัม

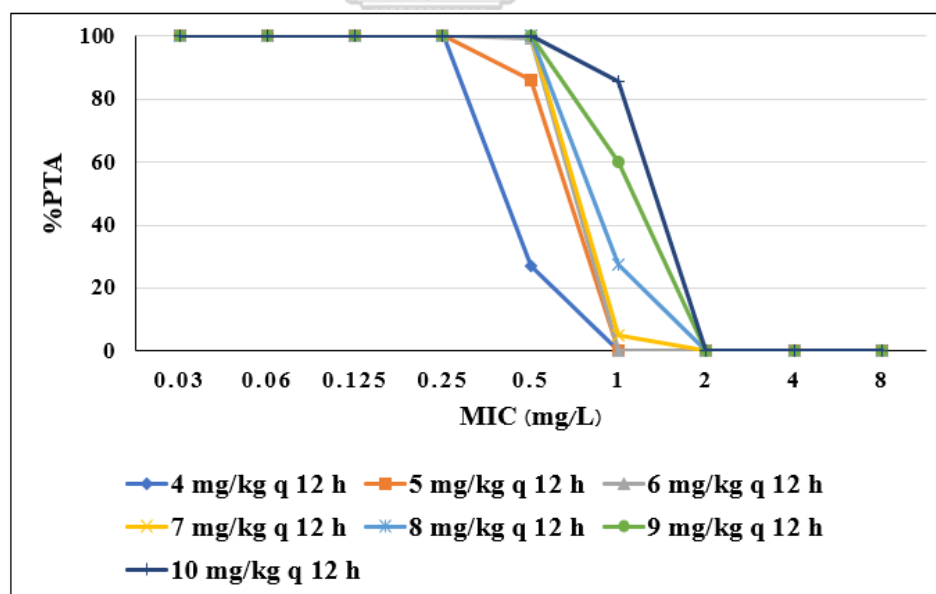
น้ำหนัก < 20 กิโลกรัม ใช้น้ำหนักในช่วง 10-19 กิโลกรัม

น้ำหนัก < 50 กิโลกรัม ใช้น้ำหนักในช่วง 20-49 กิโลกรัม

น้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม ใช้น้ำหนักในช่วง 50-70 กิโลกรัม

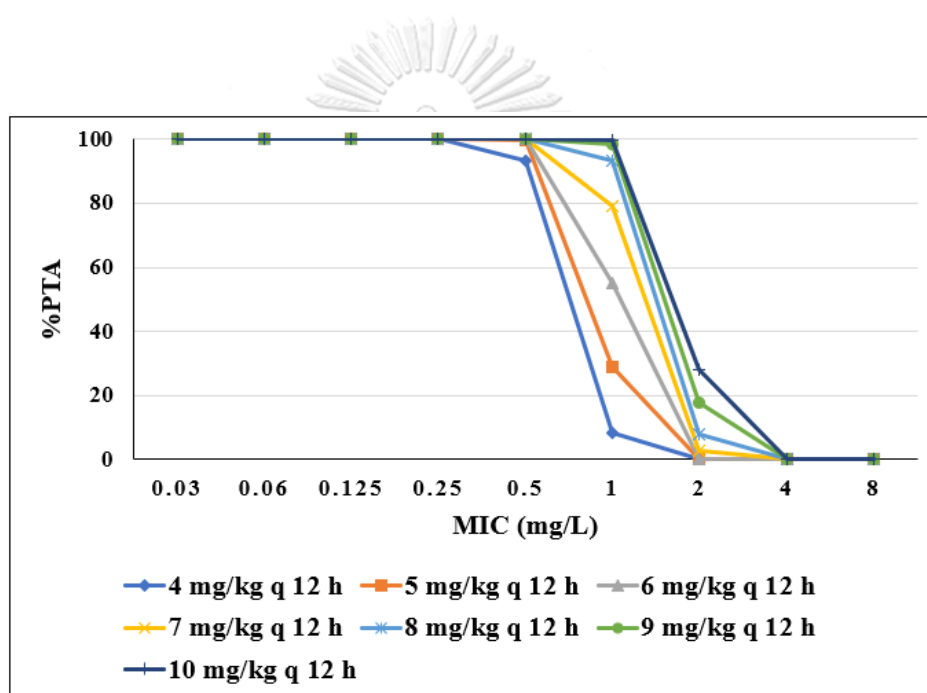
สำหรับค่าปกติของ ALP จะแบ่งย่อยตามช่วงของอายุ ซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละที่ ดังนั้นจึงอ้างอิงจากค่าปกติของโรงพยาบาลรามาริบัติ ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาเป็นส่วนใหญ่ โดย ALP ปกติ เท่ากับ 54-369 ยูนิตต่อลิตร และค่าที่ผิดปกติคือค่าที่สูงกว่าปกติ เท่ากับ 370-1107 ยูนิตต่อลิตร

ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในรูปแบบการให้ยาทางหลอดเลือดดำและการให้ยาทางการรับประทานมีค่าไม่ต่างกัน เนื่องจากค่าชีวประสิทธิผลของยารับประทาน ($F=0.96$) ใกล้เคียงค่าชีวประสิทธิผลของยาทางหลอดเลือดดำ ($F=1$) ดังนั้น การคำนวณหา $fAUC_{24}$ จึงใช้ค่า $F=1$ เพื่อความสะดวกในการวิเคราะห์ผล



รูปที่ 9 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 10 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิตต่อลิตร)

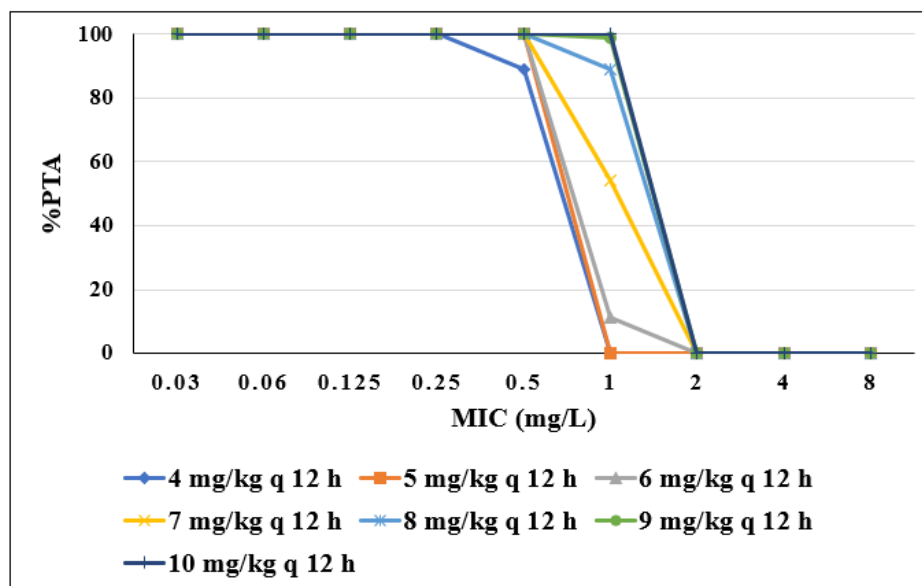
ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ดังแสดงในรูปที่ 9 เมื่อน้ำหนัก < 10 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิต์ต่อลิตร) พบว่า ค่า MIC ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในขนาดตั้งแต่ 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ขึ้นไปเป็นแบบแผนการให้ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา สำหรับค่า MIC เท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (ซึ่งเป็นขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน) อาจจะไม่เพียงพอที่จะทำให้ผลการรักษาถึงเป้าหมาย เมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จะช่วยเพิ่ม PTA เป็นร้อยละ 60.11 และ 85.57 ตามลำดับ ส่วนค่า MIC ตั้งแต่ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป การให้ยาในแบบแผน 4-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ยังไม่เพียงพอให้ผลการรักษาถึงเป้าหมายได้เลย



รูปที่ 10 PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 10 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (> 369 ยูนิต์ต่อลิตร)

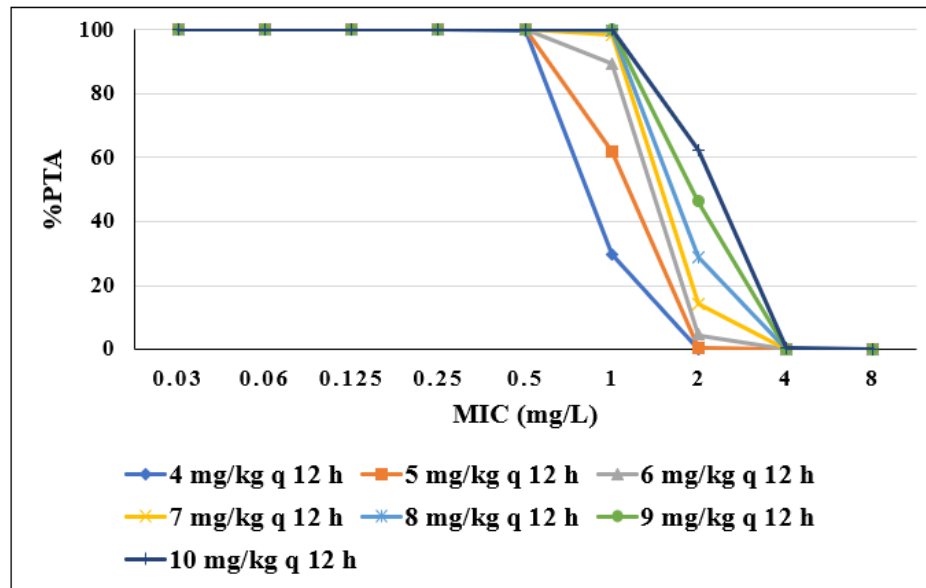
ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ดังแสดงในรูปที่ 10 เมื่อน้ำหนัก < 10 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (> 369 ยูนิต์ต่อลิตร) พบว่า ค่า MIC ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในขนาดตั้งแต่ 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ขึ้นไปเป็นแบบแผนการให้ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา นั่นคือ สามารถลดขนาดยาลงจากขนาดยาแนะนำได้ สำหรับค่า MIC เท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (ซึ่งเป็นขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน) จึงจะทำให้ค่า PTA เกินร้อยละ

ละ 90 ส่วนค่า MIC ตั้งแต่ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป การให้ยาในแบบแผน 4-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ยังไม่เพียงพอให้ผลการรักษาถึงเป้าหมายได้

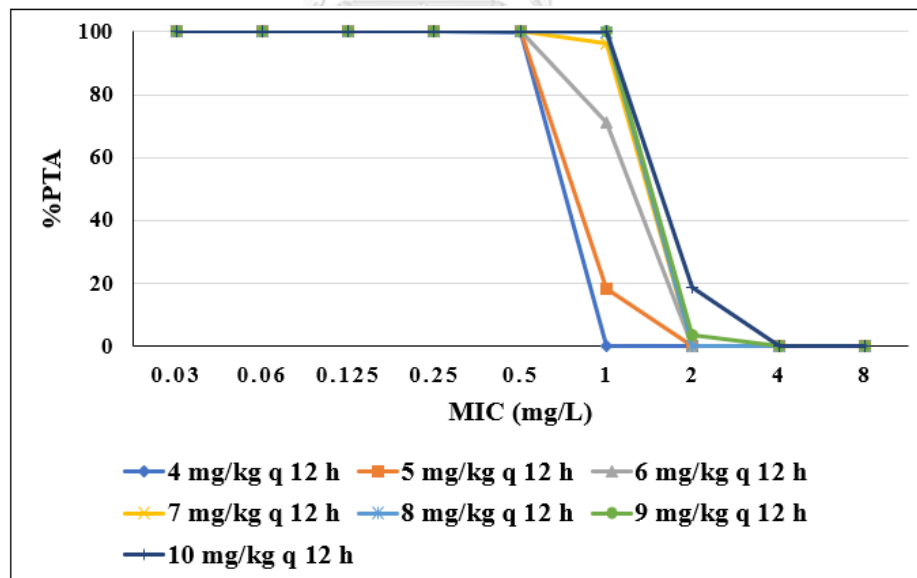


รูปที่ 11 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 20 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิต์ต่อลิตร)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ดังแสดงในรูปที่ 11 เมื่อน้ำหนัก < 20 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิต์ต่อลิตร) พบว่า ค่า MIC ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ขึ้นไปมีประสิทธิภาพในการรักษา สำหรับค่า MIC เท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในขนาด 9 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมงขึ้นไปเพียงพอที่จะทำให้ผลการรักษาถึงเป้าหมาย ส่วนค่า MIC ตั้งแต่ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป การให้ยาในแบบแผน 4-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ยังไม่เพียงพอให้ผลการรักษาถึงเป้าหมายได้

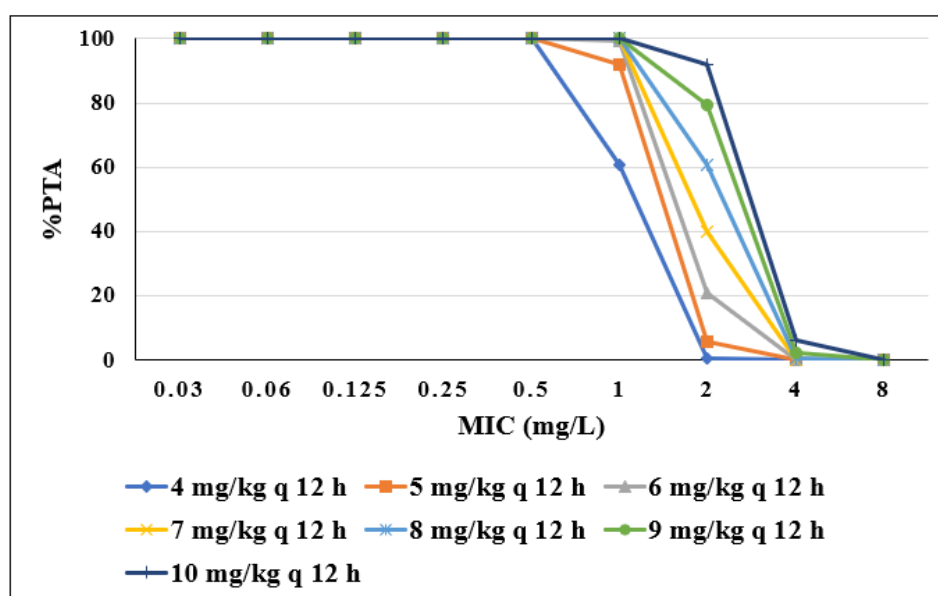


รูปที่ 12 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 20 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (>369 ยูนิต์ต่อลิตร)



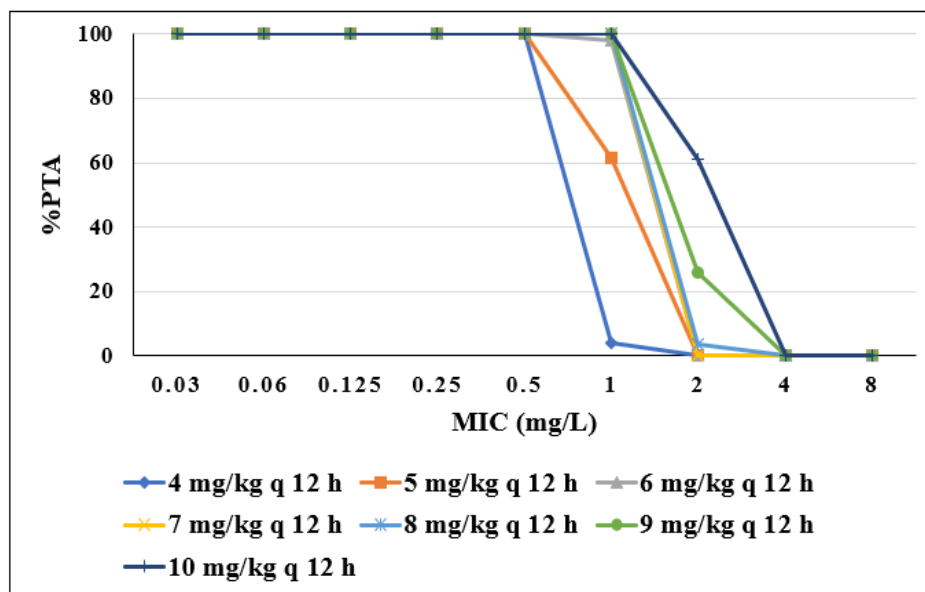
รูปที่ 13 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 ยูนิต์ต่อลิตร)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ดังแสดงในรูปที่ 12 เมื่อน้ำหนัก < 20 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (>369 หน่วยต่อลิตร) และ รูปที่ 13 เมื่อน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (\leq 369 หน่วยต่อลิตร) ให้ผลเช่นเดียวกันโดยพบว่า ค่า MIC ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในทุกขนาดของการจำลองมีประสิทธิภาพในการรักษา สำหรับค่า MIC เท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในขนาด 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมงขึ้นไปเพียงพอที่จะทำให้ผลการรักษาถึงเป้าหมาย ส่วนค่า MIC ตั้งแต่ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป การให้ยาในแบบแผน 4-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ยังไม่เพียงพอให้ถึงเป้าหมาย



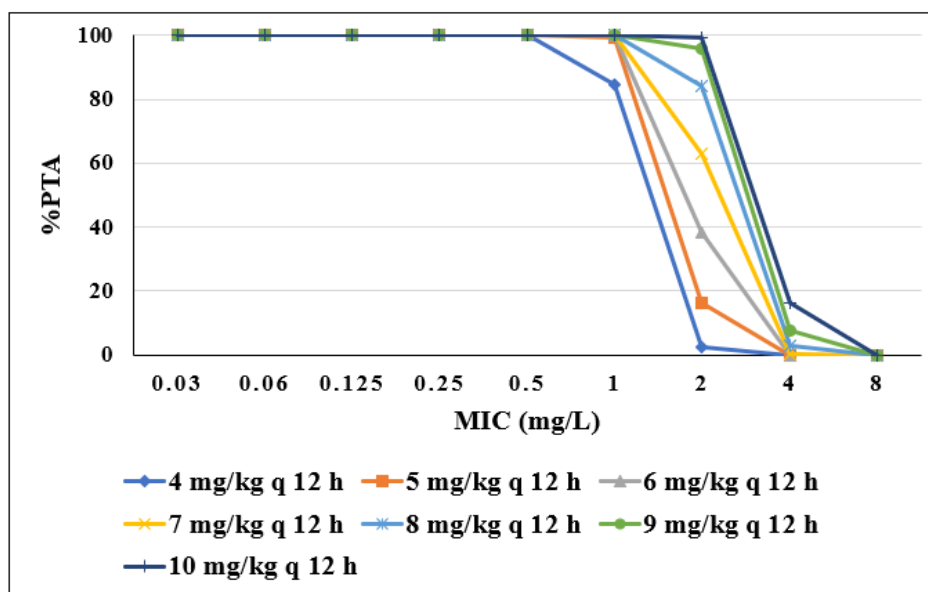
รูปที่ 14 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (>369 หน่วยต่อลิตร)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ดังแสดงในรูปที่ 14 เมื่อน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (>369 หน่วยต่อลิตร) พบว่า ค่า MIC ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในทุกขนาดของการจำลองมีประสิทธิภาพในการรักษา ค่า MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ยาในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ขึ้นไปเพียงพอให้ถึงเป้าหมาย เมื่อค่า MIC 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ยาในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ทำให้ค่า PTA เกินร้อยละ 90 ส่วน ค่า MIC เกิน 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ยังไม่มีขนาดยาที่เหมาะสม



รูปที่ 15 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 หน่วยต่อลิตร)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ดังแสดงในรูปที่ 15 เมื่อน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม และ ALP ปกติ (≤ 369 หน่วยต่อลิตร) พบว่า ค่า MIC ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาในทุกขนาดของการจำลองมีประสิทธิภาพในการรักษา ค่า MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ยาในขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ขึ้นไปเพียงพอให้ถึงเป้าหมาย ค่า MIC 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไปยังไม่มีขนาดยาที่ทำให้ค่า PTA เกินร้อยละ 90 ได้



รูปที่ 16 ค่า PTA ของการให้ยา maintenance dose ในขนาด 4, 5, 6, 7, 8, 9 และ 10 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำแนกตาม MIC เมื่อน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (> 369 ยูนิตต่อลิตร)

ผลการวิเคราะห์ค่า PTA ดังแสดงในรูปที่ 16 เมื่อน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม และ ALP ผิดปกติ (> 369 ยูนิตต่อลิตร) พบว่า ค่า MIC ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ขนาดยาทุกขนาดของการจำลองมีประสิทธิภาพ ค่า MIC 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ยาในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ขึ้นไปเพียงพอให้ถึงเป้าหมาย ค่า MIC 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ขนาด 9 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ขึ้นไป ทำให้ค่า PTA เกินร้อยละ 90 ส่วน ค่า MIC มากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป ยังไม่มีขนาดยาที่ทำให้ถึงเป้าหมาย

เมื่อประเมินค่า PTA โดยจำแนกตามน้ำหนักและค่า ALP พบว่า ค่า MIC ที่ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ในภาวะที่ ALP ผิดปกติในทุกช่วงน้ำหนัก ขนาดยาเพียง 4 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ก็เพียงพอต่อประสิทธิภาพในการรักษา แต่ในภาวะที่ ALP ปกติ การพิจารณาช่วงของน้ำหนักร่วมด้วยมีความสำคัญ เนื่องจาก ช่วงของน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น สะท้อนช่วงของอายุที่เพิ่มขึ้นในเด็กเช่นกัน(69) ขนาดยาที่ใช้ต่อน้ำหนักจะลดลง โดย ช่วงน้ำหนัก <10 , <20 , <50 และ ≥ 50 กิโลกรัม ขนาดยาที่เหมาะสมเท่ากับ 6, 5, 4 และ 4 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามลำดับ ค่า MIC ที่เพิ่มขึ้น จะใช้ขนาดยาที่ถึงเป้าหมายเพิ่มขึ้น ในขณะที่กลุ่มที่มี ALP ผิดปกติจะใช้ขนาดยาที่เหมาะสมลดลง ดังนั้น ขนาดยาที่จะเลือกใช้ ควรจะพิจารณาปัจจัยร่วมในผู้ป่วยแต่ละราย

Cumulative fraction of response (CFR)

การประเมินขนาดและแบบแผนการให้ยาต่าง ๆ ของเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* โดยการหาค่า CFR ที่มากกว่าร้อยละ 90 มีเป้าหมาย PTA ที่ค่า $fAUC_{24}/MIC > 25$ มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร และมีค่าสัดส่วนของเชื้อในแต่ละ MIC ดังตารางที่ 25

ตาราง 25 จำนวนและสัดส่วนของเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* ตาม MIC

<i>Aspergillus</i> spp.		MIC (มิลลิกรัมต่อลิตร)									รวม
		0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	
<i>A. fumigatus</i>	จำนวน	1	16	123	1193	1091	291	39	17	7	2778
	สัดส่วน	0.0003	0.0058	0.044	0.43	0.39	0.1	0.01	0.006	0.0025	0.99
<i>A. flavus</i>	จำนวน	0	1	15	115	290	158	10	0	0	589
	สัดส่วน	0	0.0017	0.025	0.19	0.49	0.27	0.02	0	0	1

ผลการวิเคราะห์ค่า CFR ของการให้ยา maintenance dose แสดงดังตารางที่ 26 พบว่าการรักษาเชื้อ *A. flavus* จะใช้ขนาดยาที่สูงกว่าการรักษา *A. fumigatus* เมื่อจำแนกตามน้ำหนักและค่า ALP พบว่า ในผู้ป่วยที่การทำงานของ ALP ปกติ โดยที่ผู้ป่วยน้ำหนักน้อย ๆ (<10 กิโลกรัม) ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน (8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง) ไม่เพียงพอให้ CFR ถึงร้อยละ 90 ต้องใช้ขนาดยา 9 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* ตามลำดับ เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่น้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน (4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง) ไม่เพียงพอให้ CFR ถึงร้อยละ 90 ต้องใช้ขนาดยา 5 และ 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* ตามลำดับ แต่ในผู้ป่วยที่น้ำหนัก 10-49 กิโลกรัม ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน (8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง) ยังเพียงพอให้ถึงเป้าหมายได้ในเชื้อทั้ง 2 ชนิด

สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า ALP ผิดปกติ ขนาดยาที่ใช้เพื่อให้ถึงเป้าหมายจะลดลง ซึ่งจะน้อยกว่าขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน (8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง) โดยเมื่อจำแนกตามน้ำหนัก < 10 กิโลกรัม ต้องใช้ขนาดยา 6 และ 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* ตามลำดับ หากน้ำหนักเพิ่มขึ้นในช่วง < 20 กิโลกรัม (10-19 กก) ต้องใช้ขนาดยา 5 และ 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* ตามลำดับ เมื่อน้ำหนักอยู่ในช่วง < 50 กิโลกรัม (20-49 กก) ต้องใช้ขนาดยา 4 และ 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก

12 ชั่วโมง สำหรับเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus* ตามลำดับ แต่สำหรับผู้ป่วยน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน (4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง) เพียงพอให้ผลการรักษาถึงเป้าหมาย

ตาราง 26 ค่า CFR ของแบบแผนการให้ยา voriconazole ในขนาดต่าง ๆ จำแนกตามน้ำหนัก และค่า Alkaline phosphatase (ALP) สำหรับการรักษาการติดเชื้อ *A. fumigatus* และ *A. flavus*

สายพันธุ์	แบบแผนการให้ยา	น้ำหนัก < 10 กก		น้ำหนัก < 20 กก		น้ำหนัก < 50 กก		น้ำหนัก ≥ 50 กก	
		ALPปกติ	ALPผิดปกติ	ALPปกติ	ALPผิดปกติ	ALPปกติ	ALPผิดปกติ	ALPปกติ	ALPผิดปกติ
<i>A. fumigatus</i>	4 มก/กก ทุก 12 ชม	58.64	85.30	82.75	89.90	86.97	93.10	87.43	95.49
	5 มก/กก ทุก 12 ชม	81.56	89.79	87.00	93.21	88.87	96.27	93.15	97.10
	6 มก/กก ทุก 12 ชม	86.72	92.50	88.14	96.02	94.14	97.17	96.82	97.40
	7 มก/กก ทุก 12 ชม	87.50	94.96	92.44	97.01	96.63	97.41	97.02	97.65
	8 มก/กก ทุก 12 ชม	89.77	96.44	95.91	97.28	97.01	97.63	97.05	97.87
	9 มก/กก ทุก 12 ชม	93.03	97.05	96.91	97.48	97.05	97.82	97.27	98.02
	10 มก/กก ทุก 12 ชม	95.57	97.26	97.01	97.64	97.21	97.97	97.63	98.11
<i>A. flavus</i>	4 มก/กก ทุก 12 ชม	35.01	69.70	65.31	78.59	70.64	87.09	71.79	93.52
	5 มก/กก ทุก 12 ชม	63.81	78.33	70.68	87.38	75.67	95.60	87.23	97.78
	6 มก/กก ทุก 12 ชม	70.31	85.51	73.70	94.94	89.90	97.93	97.14	98.43
	7 มก/กก ทุก 12 ชม	71.97	92.10	85.31	97.56	96.61	98.45	97.67	98.93
	8 มก/กก ทุก 12 ชม	78.11	96.06	94.69	98.19	97.64	98.88	97.75	99.36
	9 มก/กก ทุก 12 ชม	86.90	97.63	97.38	98.59	97.74	99.26	98.19	99.59
	10 มก/กก ทุก 12 ชม	93.77	98.14	97.66	98.92	98.05	99.51	98.89	99.65

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

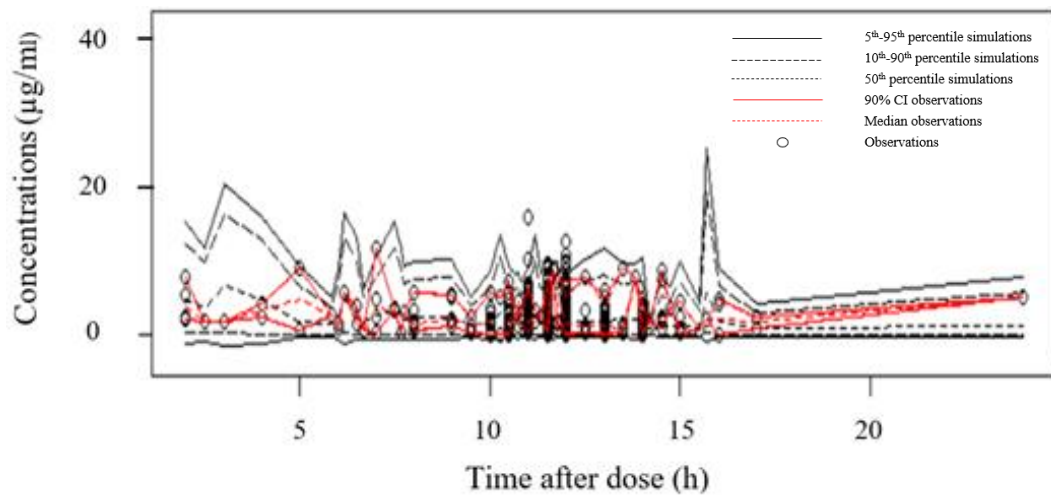
เภสัชจลนศาสตร์ของยา voriconazole ในเด็กมีความซับซ้อน และยังไม่ชัดเจน เภสัชจลนศาสตร์ประชากรมีลักษณะในรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ linear, nonlinear (Michaelis-Menten) และ mixed (linear and non-linear elimination) ขึ้นกับอายุและขนาดยาที่ใช้(6) สำหรับการศึกษา¹ มีลักษณะแบบจำลอง 2-compartment model with first-order absorption, linear elimination, and allometric scaling โดยที่ รูปแบบ 2-compartment สอดคล้องกับทุก การศึกษาก่อนหน้าที่ผ่านมา(9, 17-20, 40) ลักษณะ linear elimination สอดคล้องกับการศึกษา ของ Martin JM และคณะ(40) ซึ่งทำในกลุ่มประชากรที่อายุ (2-<18 ปี) ใกล้เคียงกับการศึกษา¹ (แรกเกิด-18 ปี) ทั้งนี้ลักษณะรูปแบบ linear elimination เป็นรูปแบบที่พบในเด็กอายุน้อย ๆ มี รายงานการศึกษาพบว่าในเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี มีลักษณะรูปแบบ linear เพราะการขจัดยาผ่านตับ มีค่าสูง ทำให้ระดับยาไม่สะสมจนเกิดการอิมตัว(6, 12) ซึ่งในการศึกษา¹พบว่า มีผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี ถึงร้อยละ 32.5

ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษา¹ พบว่ามีค่า Vc และ CL เท่ากับ 38.7 ลิตรต่อ 70 กิโลกรัม และ 8.89 ลิตรต่อชั่วโมงต่อ 70 กิโลกรัม ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่า Vc กับการศึกษาอื่น ๆ พบว่า Vc ในการศึกษา¹มีค่าต่ำกว่าการศึกษาของ Friberg LE และคณะ(17), Muto C และคณะ(19) และ Gastine S และคณะ(9) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 79, 75 และ 228 ลิตร/70 กก. ตามลำดับ ยกเว้นการศึกษาของ Karlsson MO และคณะ(18) พบว่า Vc เท่ากับ 18.4 ลิตร (ต่อน้ำหนัก 22.8 กิโลกรัม) มีความใกล้เคียงกับการศึกษา¹ คือมีค่า Vc เท่ากับ 13.38 ลิตร (ต่อน้ำหนัก 24.2 กิโลกรัม ซึ่งเป็นค่ามัธยฐานของน้ำหนัก) จากค่า Vp ที่ถูก fix ในการศึกษาครั้ง¹ซึ่งมีค่าเท่ากับ 103 ลิตรต่อ 70 กิโลกรัม แสดงให้เห็นว่าการกระจายตัวของยาสู่ชั้นเนื้อเยื่อจะมากกว่าอยู่ในเลือด ซึ่งเป็นคุณสมบัติของยาตัว voriconazole ที่มีการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี(10) เมื่อพิจารณาอัตราส่วนของการกระจายตัวระหว่างเนื้อเยื่อและในเลือด (Vp/Vc) พบว่าในการศึกษา¹พบอัตราส่วนเท่ากับ 2.66 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Karlsson MO และคณะ(18) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 2.69 การเปรียบเทียบค่า CL จากการศึกษา¹ (8.89 ลิตร/ชม./70 กก.) กับการศึกษาอื่น พบว่ามีค่าสูงกว่าการศึกษาของ Friberg LE และคณะ(17), Muto C และคณะ(19) และ Martin JM และคณะ(40) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 6.16, 6.02 และ 7.79 ลิตร/ชม./70 กก. ตามลำดับ เมื่อพิจารณาอายุในกลุ่มประชากรของการศึกษาเหล่านี้พบว่า ศึกษาในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 2 ปี ขึ้นไป แต่อายุในการศึกษา¹มีผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 2 ปีรวมอยู่ด้วย 12 คน คิดเป็นร้อยละ 10.26 จึงอาจเป็นเหตุผลให้ค่า CL ของการศึกษา¹สูงได้ เนื่องจาก Upreti VV

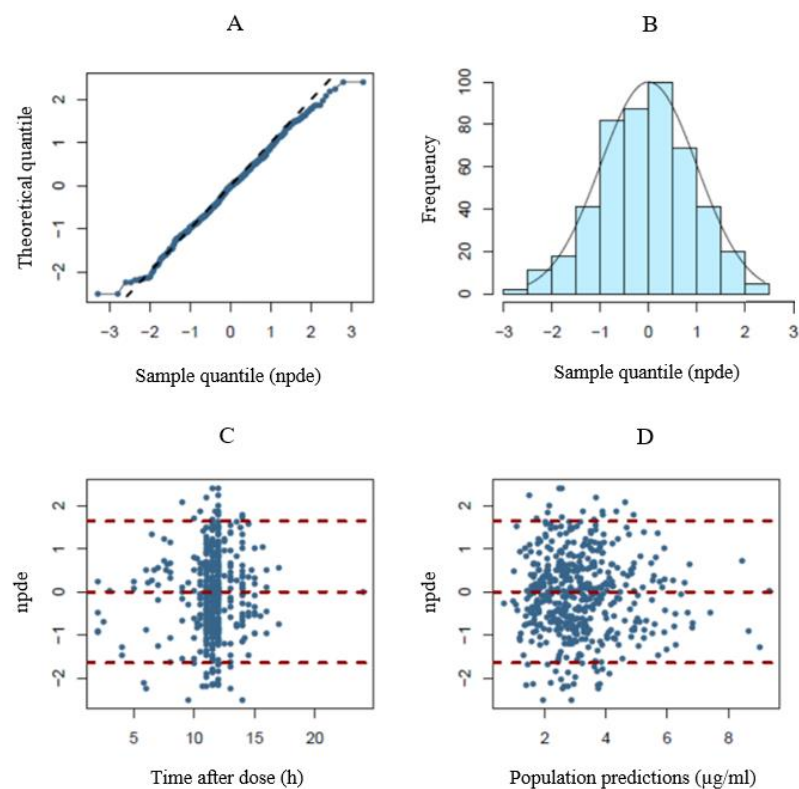
และคณะ(37) ได้รายงานว่าการทำงานของ CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4 ซึ่งมีบทบาทในการขจัดยา จะสูง (เกือบสองเท่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่) เมื่อแรกเกิดและจะค่อย ๆ ลดลงเมื่ออายุ 1-2 ปี

ปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อค่าพารามิเตอร์ ได้แก่ น้ำหนัก และค่าการทำงานของตับ คือ ALP ซึ่งปัจจัยเหล่านี้เป็นปัจจัยที่มีรายงานในการศึกษาก่อนหน้าว่ามีผลต่อพารามิเตอร์ของยา voriconazole (ดังตารางที่ 9) โดยน้ำหนักส่งผลต่อ Vc และ CL เช่นเดียวกับการศึกษาของ Friberg LE และคณะ (17), Muto C และคณะ(19), Gastine S และคณะ(9) และ Martin JM และคณะ(40) ส่วน ALP ส่งผลต่อ CL สอดคล้องกับการศึกษาของ Walsh TJ และคณะ(20) และ Wang T และคณะ(30) ที่พบว่าค่า ALP ส่งผลต่อ CL เช่นเดียวกัน แม้ว่าค่า AST และ ALT จะเป็นค่าที่มีความสัมพันธ์กับการทำงานของตับ แต่ในการศึกษานี้ได้ตัดค่า AST และ ALT ที่เกิน 5 เท่าของค่าปกติออก ดังนั้นจึงอาจทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ของ AST และ ALT ต่อ CL

สำหรับการทดสอบ final model โดยใช้ bootstrap พบว่าค่า Vc ของ final model แม้จะอยู่ในช่วง 95% CI ของ bootstrap แต่ก็มีความแตกต่างกัน (38.7 vs 67.2) เมื่อพิจารณาค่า Vc ระหว่าง base และ final model (102 vs 38.7) สังเกตได้ว่า การใส่ปัจจัย ALP เข้าไปใน final model ส่งผลให้ค่า Vc ลดลงมาก แม้ ALP จะไม่พบว่าเป็นปัจจัยที่มีผลต่อ Vc แต่อาจเนื่องมาจากการกระจายตัวไม่ปกติ ของ ALP ที่มีผลกระทบต่อค่าพารามิเตอร์ รวมถึง Vc ใน final model นอกจากนี้ คุณภาพของข้อมูลในการศึกษาอาจจะมีผล เนื่องจากเป็นข้อมูลแบบ sparse มีจำนวนระดับยาต่อคนไม่มากนัก และส่วนใหญ่เป็น C_{trough} ซึ่งมีผลต่อการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ได้ ดังนั้นเพื่อยืนยันว่า final model สามารถนำไปใช้ได้ จึงทำการประเมิน final model เพิ่มเติมโดยวิธีอื่น ๆ คือ ใช้กราฟจาก Visual Predictive Checks (VPC) ดังรูปที่ 17 มาประเมินความถูกต้อง โดยเกณฑ์การประเมินจะต้องมีระดับยานอกช่วงการทำนายไม่เกิน ร้อยละ 10(56) ผลการทดสอบ VPC พบว่าค่าระดับยาที่อยู่นอกช่วงการทำนายมีเพียงร้อยละ 2.73 เท่านั้น แสดงให้เห็นความถูกต้องของแบบจำลอง

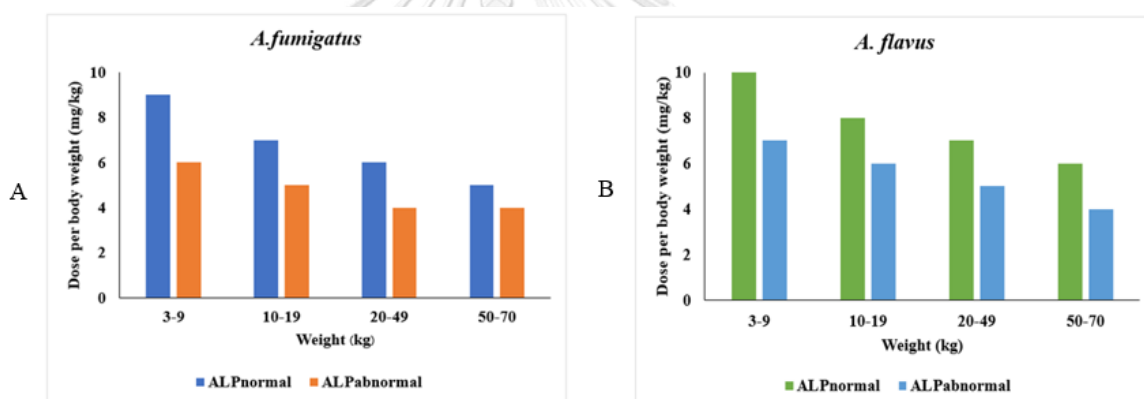


รูปที่ 17 Visual Predictive Checks (VPC) ของ final model แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา (concentrations) กับเวลาหลังให้ยา (time after dose)



รูปที่ 18 Normalized prediction distribution error (NPDE) ของ final model ; (A) Q-Q (quantile -quantile) plot of the distribution of NPDE versus the theoretical distribution, (B) histogram of the distribution of NPDE, (C) NPDE versus time after dose, (D) and NPDE versus Population predictions (PRED)

นอกจากนี้ยังมีการประเมินความสามารถในการทำนาย (predictability) ด้วย normalized prediction distribution error (NPDE) โดยการจำลองข้อมูลจาก final model 1000 ชุด ผลแสดงการทำนายด้วย NPDE ดังรูปที่ 18 พบว่า sample quantiles (NPDE) มีความสัมพันธ์กับ theoretical quantiles (รูป A) การกระจายตัวของ sample quantiles (NPDE) มีลักษณะใกล้เคียงการกระจายตัวปกติ (รูป B) และไม่พบแนวโน้มความสัมพันธ์ของ NPDE กับ time after dose (รูป C) และ NPDE กับ PRED (รูป D) เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ย (mean) และความแปรปรวน (variance) ของ NPDE มีค่าเท่ากับ -0.06 และ 0.88 ตามลำดับ การทดสอบพบว่า ค่าเฉลี่ยเข้าใกล้ 0 (The Wilcoxon signed rank test, $p=0.131$) ค่าความแปรปรวนไม่ต่างจาก 1 (Fisher test, $p=0.068$) ค่าการกระจายไม่แตกต่างไปจากการกระจายปกติ (Shapiro-Wilks test, $p=0.196$) และเมื่อทดสอบรวม 3 การทดสอบข้างต้น พบว่าค่าไม่แตกต่างจาก 0 (Global adjust p-value test, $p=0.204$) ซึ่งถือว่าแบบจำลองมีความสามารถในการทำนาย



รูปที่ 19 ขนาดยาต่อน้ำหนัก (dose per body weight) กับช่วงน้ำหนัก (weight) จำแนกตามค่า ALP ; (A) *A. fumigatus* , (B) *A. flavus*

ผลการจำลองขนาดยา maintenance dose โดยประเมินจาก PTA จะเห็นว่าขนาดยาที่ใช้ในการรักษาจะต้องพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ รวมด้วย ไม่ว่าจะเป็น น้ำหนัก ALP และ MIC ของเชื้อ ส่วนการประเมินจาก CFR พบว่า ขนาดยาที่เหมาะสมต้องพิจารณาจากทั้งน้ำหนักและค่า ALP รวมถึงสายพันธุ์ของเชื้อร่วมด้วย จากรูปที่ 19 แสดงให้เห็นว่าน้ำหนักตัวที่มากขึ้น ขนาดยาต่อน้ำหนักที่ใช้จะมีแนวโน้มลดลง จากข้อมูลการศึกษาของ Karlsson MO และคณะ(18) พบว่าการขจัดยาในเด็กสัมพันธ์กับน้ำหนักตัว โดยอัตราส่วนของมวลต่อน้ำหนักตัวสูง ความสามารถในการขจัดยาจะสูง ดังนั้นถ้าน้ำหนักตัวมากขึ้น อัตราส่วนของมวลต่อน้ำหนักตัวจะลดลง ความสามารถในการขจัด

ยาจะลดลงด้วย ส่งผลให้ขนาดยาที่ใช้ลดลง เมื่อพิจารณาจากค่า ALP ซึ่งเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการขจัดยา พบว่า ALP ที่สูงกว่าปกติ จะส่งผลให้การขจัดยาลดลง(20, 30) ขนาดยาที่ใช้จึงลดลง นอกจากนั้น เมื่อพิจารณารูปที่ 19 (A) และ (B) ขนาดยาที่ใช้ในเชื้อ *A. flavus* จะสูงกว่า *A. fumigatus* อาจเกิดจากการกระจายตัวของ *A. flavus* ที่ค่า MIC สูง ๆ มากกว่า *A. fumigatus* ดังนั้นการรักษาควรพิจารณาชนิดและความรุนแรงของเชื้อ รวมถึงปัจจัยของผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนักและค่าการทำงานของตับ เพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีโดยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด

อย่างไรก็ตามการจำลองหาค่า CFR ในการศึกษาที่ใช้ MIC ที่ได้มาจากการศึกษาในต่างประเทศ เนื่องจากไม่สามารถเก็บข้อมูล MIC จากผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้เพียงพอ และไม่มีข้อมูล MIC ของโรงพยาบาลหรือในประเทศไทย การนำข้อมูลจากการศึกษานี้ไปใช้ อาจจะต้องระมัดระวัง



บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์หาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และขนาดยาที่เหมาะสมของ voriconazole ในผู้ป่วยเด็กชาวไทย โดยพบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหมาะสมคือ 2-compartment model with first-order absorption, linear elimination, and allometric scaling ค่า V_c เท่ากับ 38.7 ลิตรต่อ 70 กิโลกรัม ค่า V_p เท่ากับ 103 ลิตรต่อ 70 กิโลกรัม ค่า Q เท่ากับ 25.4 ลิตรต่อชั่วโมงต่อ 70 กิโลกรัม ค่า CL เท่ากับ 8.89 ลิตรต่อชั่วโมงต่อ 70 กิโลกรัม K_a เท่ากับ 1.19 ต่อชั่วโมง และ F เท่ากับ 0.96 มีปัจจัยที่ส่งผลต่อ V_c คือ น้ำหนัก และปัจจัยที่ส่งผลต่อ CL คือ น้ำหนัก และค่าการทำงานของตับ คือ ALP ซึ่งควรนำมาพิจารณาพร้อมด้วยสำหรับการปรับขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะราย

ขนาดยา voriconazole ที่เหมาะสมต้องคำนึงถึงชนิด ความรุนแรงของเชื้อ น้ำหนักและค่าการทำงานของตับ การให้ยา maintenance dose สำหรับการรักษาเชื้อ *A. flavus* จะใช้ขนาดยาที่สูงกว่าการรักษา *A. fumigatus* ทั้งนี้ ค่า MIC ที่สูง ๆ (> 0.5 มิลลิกรัมต่อลิตร) ขนาดยาที่เหมาะสมก็จะสูงขึ้น เมื่อผู้ป่วยมีค่า ALP ในช่วงปกติ การให้ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน (8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อน้ำหนัก < 50 กิโลกรัม) เพียงพอให้ถึงเป้าหมายเมื่อผู้ป่วยมีน้ำหนักในช่วง 10-49 กิโลกรัม แต่หากน้ำหนักน้อย ๆ (< 10 กิโลกรัม) ต้องใช้ขนาดยาที่สูงขึ้น เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่น้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม ขนาดยาที่แนะนำในปัจจุบัน (4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อน้ำหนัก ≥ 50 กิโลกรัม) ไม่เพียงพอต้องใช้ขนาดยาที่สูงขึ้น แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า ALP ผิดปกติ ขนาดยาที่ใช้เพื่อให้ถึงเป้าหมายจะลดลง ดังนั้นการเลือกใช้ขนาดยาในผู้ป่วย ต้องพิจารณาปัจจัยแวดล้อมต่าง ๆ เพื่อให้เกิดการให้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

ข้อจำกัดและเสนอแนะ

- 1) การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากการตรวจติดตามระดับยา ดังนั้น ข้อมูลที่ได้จึงมีจำนวนจุดต่อคนน้อย (sparse data) และส่วนใหญ่เป็นระดับยาต่ำสุด (C_{trough}) ซึ่งเมื่อวิเคราะห์แบบจำลอง 2 compartment ต้องอาศัยการ fix ค่าพารามิเตอร์จากการศึกษาอื่น เพราะไม่สามารถประเมินค่าพารามิเตอร์บางตัวได้ ดังนั้นการศึกษาต่อไปควรออกแบบการเก็บข้อมูลที่มีจำนวนจุดต่อคนมาก (intensive data) และมีระดับยาหลาย ๆ ช่วงเวลา เพื่อนำมาใช้วิเคราะห์แบบจำลองนี้ได้
- 2) ข้อมูลที่เก็บได้ เช่น CYP2C19 phenotype มีเพียง 42 คน ซึ่งน้อยเกินไป จึงไม่พบความสัมพันธ์ที่ส่งผลต่อแบบจำลอง และการประเมินประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ในการรักษา ระดับยาส่วนใหญ่ไม่ได้เก็บในช่วงเวลาเดียวกับการประเมิน CT scan หรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การประเมินความสัมพันธ์ของประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์กับระดับยาจึงยังไม่พบความสัมพันธ์ใด ๆ การศึกษาต่อไป หากจะประเมินผลข้างต้น ต้องวางแผนเก็บข้อมูลให้ได้ข้อมูลที่เพียงพอและเก็บข้อมูลในช่วงเวลาที่เหมาะสม
- 3) มีข้อจำกัดของข้อมูล MIC ที่นำมาใช้ในการจำลอง เนื่องจากนำข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าในต่างประเทศมาใช้ ไม่ใช่ข้อมูลจริงของผู้ป่วยในการศึกษา
- 4) การทดสอบแบบจำลอง เป็นการทดสอบเฉพาะการทดสอบภายใน ไม่ได้มีการประเมินการทดสอบภายนอกเนื่องจากปัญหาจำนวนตัวอย่าง แนะนำว่าการศึกษาในอนาคต ควรจะเพิ่มจำนวนตัวอย่างเพื่อให้เพียงพอสำหรับนำมาใช้ทดสอบภายนอกพร้อมด้วย เพื่อเพิ่มความแม่นยำและถูกต้องของแบบจำลองได้
- 5) ขนาดยาที่ได้จากการจำลองในบางกลุ่มยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกรองรับ การนำไปใช้จำเป็นต้องประเมินผลทางคลินิกพร้อมด้วย

บรรณานุกรม

1. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(suppl_1):S3-11.
2. Kadam RS, Van Den Anker JN. Pediatric clinical pharmacology of voriconazole: role of pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in pharmacotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(9):1031-43.
3. Anugulruengkitt S, Trinavarat P, Chantranuwat P, Sritippayawan S, Pancharoen C, Thanyawee P. Clinical features and survival outcomes of invasive aspergillosis in pediatric patients at a medical school in thailand. *J Med Assoc Thai* 2016;99(2):150-8.
4. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):E1-60.
5. Jin H, Wang T, Falcione BA, Olsen KM, Chen K, Tang H, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1772-85.
6. Xu G, Zhu L, Ge T, Liao S, Li N, Qi F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of voriconazole against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. in children, adolescents and adults by monte carlo simulation. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(6):439-45.
7. Micromedex. Voriconazole [Internet] 2020 [cited 2020 Aug 16]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#close>.
8. Zane NR, Thakker DR. A physiologically based pharmacokinetic model for voriconazole disposition predicts intestinal first-pass metabolism in children. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(12):1171-82.
9. Gastine S, Lehrnbecher T, Muller C, Farowski F, Bader P, Ullmann-Moskovits J, et al. Pharmacokinetic modeling of voriconazole to develop an alternative dosing regimen in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1):E01194-17.
10. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(7):649-63.

11. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in thai, burmese and karen populations. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;21(4):286-90.
12. Soler-Palacin P, Frick MA, Martin-Nalda A, Lanaspá M, Pou L, Rosello E, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):700-6.
13. Stockmann C, Constance JE, Roberts JK, Olson J, Doby EH, Ampofo K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(5):429-54.
14. Chen J, Chan C, Colantonio D, Seto W. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children. *Ther Drug Monit.* 2012;34(1):77-84.
15. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the british society for medical mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1162-76.
16. Boast A, Curtis N, Cranswick N, Gwee A. Voriconazole dosing and therapeutic drug monitoring in children: experience from a paediatric tertiary care centre. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):2031-6.
17. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3032-42.
18. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):935-44.
19. Muto C, Shoji S, Tomono Y, Liu P. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole from a pharmacokinetic study with immunocompromised japanese pediatric subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3216-23.
20. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):2166-72.
21. Chuwongwattana S, Jantararoungtong T, Chitasombat MN, Puangpetch A,

- Prommas S, Dilokpattanamongkol P, et al. A prospective observational study of CYP2C19 polymorphisms and voriconazole plasma level in adult Thai patients with invasive aspergillosis. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;31(2):117-22.
22. United Nations Children's Fund (UNICEF). The convention on the rights of the child: the children's version [Internet] 2020 [cited 2020 Aug 17]. Available from: <https://www.unicef.org/media/60981/file/convention-rights-child-text-child-friendly-version.pdf>.
23. World health organization (WHO). Children are not little adults [Internet] 2008 [cited 2018 Oct 30]. Available from: http://www.who.int/ceh/capacity/Children_are_not_little_adults.pdf.
24. Thammahong A, Thayidathara P, Suksawat K, Chindamporn A. Invasive aspergillus infections in a thai tertiary-care hospital during 2006-2011. *Adv Microbiol* 2015;5:298-306.
25. Pfizer Inc. VFEND® [Internet] 2020 [cited 2020 Aug 16]. Available from: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202007/Vfend_PM_EN_237769_30June2020.pdf.
26. The european medicines agency. Vfend : product information [Internet] 2020 [cited 2020 Aug 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vfend-epar-product-information_en.pdf.
27. บริษัทไฟเซอร์(ประเทศไทย). เอกสารกำกับยา วีเฟนด์. 2555.
28. Andes DR, Lepak AJ. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE, editors. *Essentials of clinical mycology.* 2nd ed. New York: Springer science and business media; 2011. p. 121-34.
29. Chotsiri P. Pharmacokinetic parameters & non-compartmental analysis (NCA) [Internet] 2013 [cited 2020 Aug 17]. Available from: <https://pharmetrx.wordpress.com/2013/11/17/pharmacokinetic-parameters/>.
30. Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on monte carlo simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(2):463-70.
31. Wang T, Xie J, Wang Y, Zheng X, Lei J, Wang X, et al. Pharmacokinetic and

pharmacodynamic properties of oral voriconazole in patients with invasive fungal infections. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):797-804.

32. Espinel-Ingroff A, Diekema DJ, Fothergill A, Johnson E, Pelaez T, Pfaller MA, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the triazoles and six *Aspergillus* spp. for the CLSI broth microdilution method (M38-A2 document). *J Clin Microbiol*. 2010;48(9):3251-7.

33. Hope WW, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Arendrup MC. EUCAST technical note on voriconazole and *Aspergillus* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):E278-80.

34. Lass-Flörl C. Susceptibility testing in *Aspergillus* species complex. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 6:49-53.

35. The european committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents version 10.0[Internet] 2020 [cited 2020 Aug 18]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/AFST_BP_v10.0_200204.pdf.

36. Kang HM, Lee HJ, Cho EY, Yu KS, Lee H, Lee JW, et al. The clinical significance of voriconazole therapeutic drug monitoring in children with invasive fungal infections. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(8):557-67.

37. Upreti W, Wahlstrom JL. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(3):266-83.

38. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Ibrahim JG, Benjamin DK, Jr., Thakker DR. In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(1):25-31.

39. Bartelink IH, Wolfs T, Jonker M, de Waal M, Egberts TC, Ververs TT, et al. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(1):235-40.

40. Martin JM, Macias-Parra M, Mudry P, Conte U, Yan JL, Liu P, et al. Safety, efficacy, and exposure-response of voriconazole in pediatric patients with invasive

aspergillosis, invasive candidiasis or esophageal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(1):E1-13.

41. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4793-9.
42. Liu L, Zhou X, Wu T, Jiang H, Yang S, Zhang Y. Dose optimisation of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: a single-centre experience in china. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(4):483-7.
43. Niioka T, Fujishima N, Abumiya M, Yamashita T, Ubukawa K, Nara M, et al. Relationship between the CYP2C19 phenotype using the voriconazole-to-voriconazole n-oxide plasma concentration ratio and demographic and clinical characteristics of japanese patients with different CYP2C19 genotypes. *Ther Drug Monit*. 2017;39(5):514-21.
44. Dolton MJ, McLachlan AJ. Voriconazole pharmacokinetics and exposure-response relationships: assessing the links between exposure, efficacy and toxicity. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(3):183-93.
45. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;102:45-51.
46. PharmGKB. Gene-specific information tables for CYP2C19 [Internet] 2018 [cited 2018 Aug 15]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>.
47. Narita A, Muramatsu H, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Hama A, et al. Correlation of CYP2C19 phenotype with voriconazole plasma concentration in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(5):E219-23.
48. Hicks JK, Crews KR, Flynn P, Haidar CE, Daniels CC, Yang W, et al. Voriconazole plasma concentrations in immunocompromised pediatric patients vary by CYP2C19 diplotypes. *Pharmacogenomics*. 2014;15(8):1065-78.
49. Mori M, Kobayashi R, Kato K, Maeda N, Fukushima K, Goto H, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch regimens in immunocompromised Japanese pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(2):1004-13.

50. Sukasem C, Tunthong R, Chamnanphon M, Santon S, Jantararoungtong T, Koomdee N, et al. CYP2C19 polymorphisms in the thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *Pharmgenomics Pers Med.* 2013;6:85-91.
51. Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A, Verasertriyom O, Chatchaipun P, Vanichapuntu M, Nantiruj K, et al. Pharmacogenetics of cyclophosphamide and CYP2C19 polymorphism in thai systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011;31(9):1215-8.
52. Gastonguay M. MI-210: essentials of population PKPD modeling and simulation 2010.
53. U.S. department of health and human services food and drug administration, Center for drug evaluation and research (CDER), Center for biologics evaluation and research (CBER). Population pharmacokinetics; guidance for industry [Internet] 2019 [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://www.fda.gov/media/128793/download>.
54. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM users guide - part v introductory guide [Internet] 2013 [cited 2018 Mar 29]. Available from: https://nonmem.iconplc.com/nonmem730/Latest_User_Documents/guides/V.pdf.
55. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2:E38.
56. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models: John Wiley & Sons, Inc; 2014.
57. Holford N. Principles of covariate modelling [Internet] 2015 [cited 2018 Aug 23]. Available from: <http://holford.fmhs.auckland.ac.nz/docs/principles-of-covariatemodelling.pdf>.
58. Ribbing J. Covariate model building in nonlinear mixed effects models [Internet] 2007 [cited 2018 Aug 23]. Available from: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:170387/FULLTEXT01.pdf>.
59. Trang M, Dudley MN, Bhavnani SM. Use of monte carlo simulation and considerations for PK-PD targets to support antibacterial dose selection. *Curr Opin*

Pharmacol. 2017;36:107-13.

60. Furtado GH, Cardinal L, Macedo RS, Silva JO, Medeiros EA, Kuti JL, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of intravenous beta-lactam regimens against gram-negative bacteria isolated in a Brazilian teaching hospital. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(5):539-45.
61. Aarons L, Ogungbenro K. Optimal design of pharmacokinetic studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;106(3):250-5.
62. Austin PC, Steyerberg EW. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(6):627-36.
63. Ogungbenro K, Aarons L. How many subjects are necessary for population pharmacokinetic experiments? confidence interval approach. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(7):705-13.
64. Hung CC, Lin CJ, Chen CC, Chang CJ, Liou HH. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms. *Ther Drug Monit.* 2004;26(5):534-40.
65. Prommas S, Puangpetch A, Jenjirattithigarn N, Chuwongwattana S, Jantararongtong T, Koomdee N, et al. Development and validation of voriconazole concentration by LC-MS-MS: applied in clinical implementation. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(1):E22011.
66. Kahl LK, Hughes HK. TABLE 27.1: REFERENCE VALUES: Harriet Lane Handbook. Elsevier; [Internet] 2018 [cited 2020 Aug 16]. 21:[Available from: https://www.unboundmedicine.com/harrietlane/view/Harriet_Lane_Handbook/309269/all/TABLE_27_1:_Reference_Values.
67. The American College of Clinical Pharmacy (ACCP). Reference values for common laboratory tests [Internet] 2018 [cited 2020 Aug 16]. Available from: https://www.accp.com/docs/sap/Lab_Values_Table_PedSAP.pdf.
68. Kaiyawan Y. Principle and Using Logistic Regression Analysis for Research. *Rajamangala University of Technology Srivijaya Research Journal.* 2012;4(1):1-12.
69. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health*

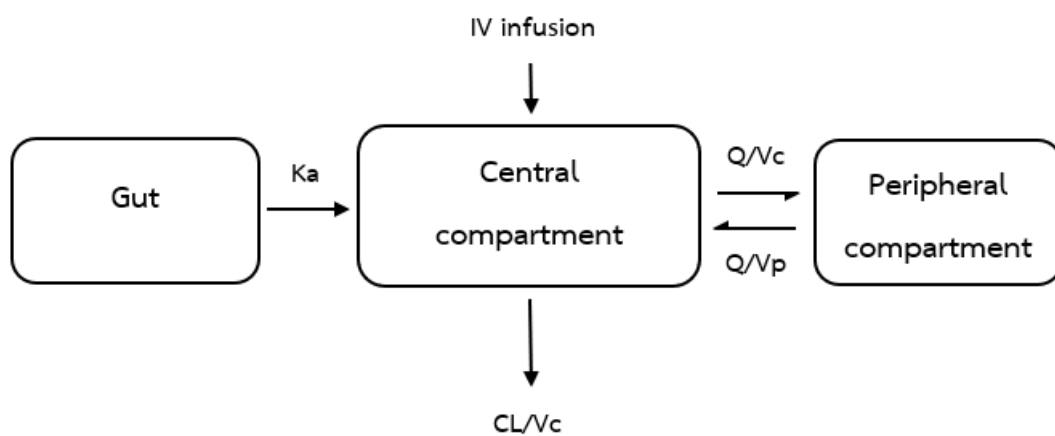
Stat 11. 2002(246):1-190.



ภาคผนวก



ภาคผนวก ก



รูปที่ 20 แผนภาพแสดงแบบจำลอง 2-compartment model with first-order absorption and linear elimination

```

;Model Desc: Differential Eqn. Model - Two comp. model - EV dose, sat. elim.
;Project Name: final
;Project ID: NO PROJECT DESCRIPTION
$PROB RUN# Final
$INPUT C ID TIME ADDL II TAD AMT DV CMT RATE DUR MDV EVID METH FORM SEX AGE WT AST ALT ALP STER PPI EM IM PM
$DATA Voriconazole.csv IGNORE=C
$SUBROUTINE ADVAN6 TRANS1 TOL=8
$MODEL NPAR=5 NCOMP=3 COMP=(DEPOT,DEFDOS) COMP=(CENTRAL,DEFOBS) COMP=(PERIPH)
$PK
"FIRST
"COMMON /PRCOMG/ IDUM1, IDUM2, IMAX, IDUM4, IDUM5
"INTEGER IDUM1, IDUM2, IMAX, IDUM4, IDUM5
"IMAX=1000000
TVVc=THETA(1)*(WT/70)
Vc=TVV1*EXP(ETA(1)) ;Vc
TVVp=THETA(2)*(WT/70)
Vp=TVV2*EXP(ETA(2)) ;Vp
TVQ=THETA(3)*(WT/70)**0.75
Q=TVQ*EXP(ETA(3)) ;Q
TVCL=THETA(4)*((WT/70)**0.75)*EXP(THETA(7)*(ALP-173))
CL=TVCL*EXP(ETA(4)) ;CL
TVKA=THETA(5)
KA=TVKA*EXP(ETA(5)) ;KA
S2=V1
IF (CMT.EQ.1) THEN
F1=THETA(6)
ELSE
F1=1
ENDIF
$DES
DADT(1)=-KA*A(1)
DADT(2)=KA*A(1)-Q/Vc*A(2)+Q/Vp*A(3)-(CL/Vc)*A(2)
DADT(3)=Q/Vc*A(2)-Q/Vp*A(3)
$ERROR
W=F
IPRED=F
IWRES=(DV-IPRED)/W
Y=F*(1+ERR(1))
$THETA
(0,100) ;[Vc]
(103 FIXED) ;[Vp]
(25.4 FIXED) ;[Q]
(0,8) ;[CL]
(1.19 FIXED) ;[KA]
(0.96 FIXED) ;[F1]
(0.001) ;[ALP]
$OMEGA
0.5 ;[P] INTERIND VAR IN Vc
0 FIXED ;[P] INTERIND VAR IN Vp
0 FIXED ;[P] INTERIND VAR IN Q
0.1 ;[P] INTERIND VAR IN CL
0 FIXED ;[P] INTERIND VAR IN KA
$SIGMA
0.5 ;[P]
$EST MET=1 INTERACTION MAXEVAL=9999 MSF=Final.MSF PRINT=5
$COVARIANCE PRINT=E
$TABLE ID TIME TAD DV IPRED IWRES CWRES Vc Vp Q CL KA F1 NOPRINT ONEHEADER FILE=Final.TAB
$TABLE ID Vc Vp Q CL KA F1 NOPRINT ONEHEADER FILE=patabFinal
$TABLE ID AGE WT AST ALT ALP NOPRINT ONEHEADER FILE=cotabFinal
$TABLE ID METH FORM SEX STER PPI EM IM PM NOPRINT ONEHEADER FILE=catabFinal
$TABLE ID TIME TAD IPRED IWRES CWRES NOPRINT ONEHEADER FILE=sdtabFinal

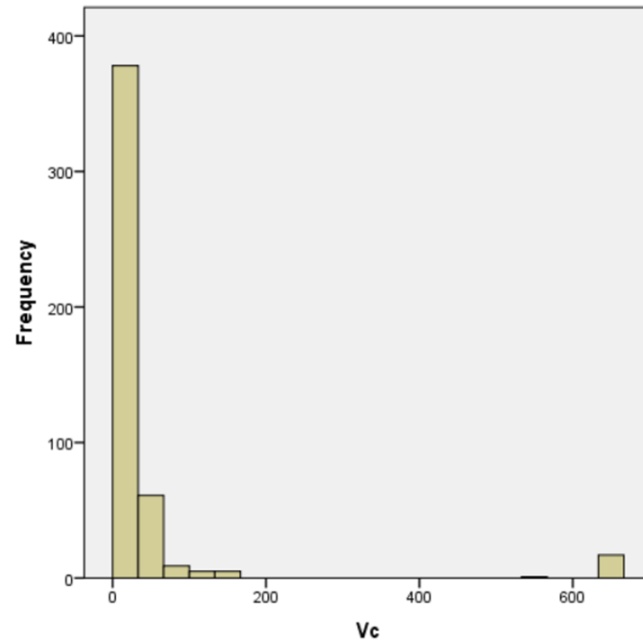
```

รูปที่ 21 Control file ของ final model

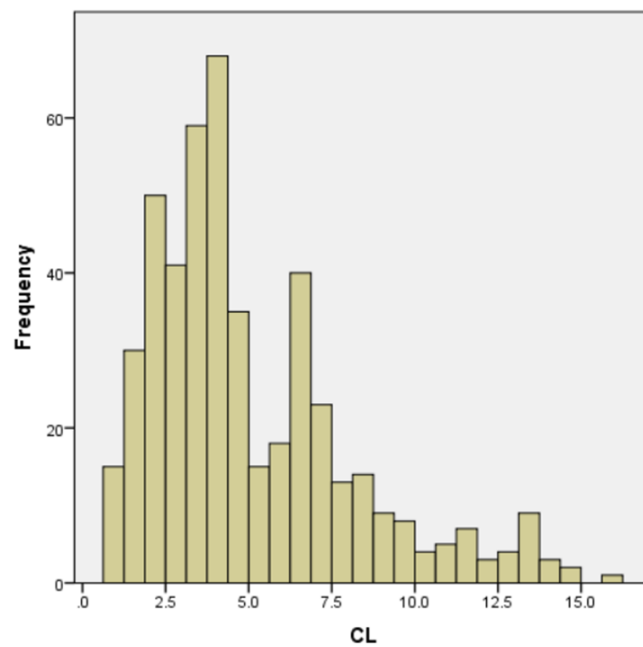
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
1	C	DATA desc: two com																								
2	C	ID	TIME	ADDL	II	TAD	AMT	DV	CMT	RATE	DUR	MDV	EVID	METH	FORM	SEX	AGE	WT	AST	ALT	ALP	STER	PPI	EM	IM	PM
3		1	0	11	12	0	330	0	2	165	2	1	1	1	1	1	11.8	55.8	62	43	315	1	0	0	1	0
4		1	144	0	0	11.7	0	8.79	2	0	.	0	0	1	1	1	11.8	55.8	62	43	315	1	0	0	1	0
5		1	0	3	12	0	200	0	2	167	1.2	1	4	1	1	1	11.8	55.8	72	113	128	1	1	0	1	0
6		1	47.5	0	0	11.5	0	3.5	2	0	.	0	0	1	1	1	11.8	55.8	72	113	128	1	1	0	1	0
7		2	0	8	12	0	200	0	2	80	2.5	1	1	1	1	0	15	26.9	37	22	101	0	0	0	0	0
8		2	108	0	0	11.5	0	1.48	2	0	.	0	0	1	1	0	15	26.9	37	22	101	0	0	0	0	0
9		2	108	13	12	0	200	0	2	80	2.5	1	1	1	1	0	15	26.9	37	22	101	0	0	0	0	0
10		2	277	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1	0	0	15	26.9	45	40	115	0	0	0	0	0
11		2	277	8	12	0	200	0	1	0	0	1	1	1	0	0	15	26.9	45	40	115	0	0	0	0	0
12		2	384	0	0	11	0	1.75	2	0	.	0	0	1	0	0	15	26.9	45	40	115	0	0	0	0	0
13		3	0	15	12	0	200	0	1	0	0	1	1	1	0	1	18	64.9	43	63	278	0	0	1	0	0
14		3	191	0	0	11	0	1.2	2	0	.	0	0	1	0	1	18	64.9	40	63	278	0	0	1	0	0
15		3	191	0	0	0	0	0	.	0	.	1	2	.	.	1	18	64.9	49	57	315	1	0	1	0	0
16		3	192	11	12	0	200	0	1	0	0	1	1	1	0	1	18	64.9	49	57	315	1	0	1	0	0
17		3	335	0	0	11	0	2.3	2	0	.	0	0	1	0	1	18	64.9	49	57	315	1	0	1	0	0
18		3	479	0	0	0	0	0	.	0	.	1	2	.	.	1	18	64.9	60	68	362	0	0	1	0	0
19		3	479	13	12	0	200	0	1	0	0	1	1	1	0	1	18	64.9	60	68	362	0	0	1	0	0
20		3	646	0	0	11	0	2.2	2	0	.	0	0	1	0	1	18	64.9	60	68	362	0	0	1	0	0
21		3	671	0	0	0	0	0	.	0	.	1	2	.	.	1	18	64.9	75	75	382	0	0	1	0	0
22		3	671	11	12	0	200	0	1	0	0	1	1	1	0	1	18	64.9	75	75	382	0	0	1	0	0
23		3	815	0	0	12	0	1.9	2	0	.	0	0	1	0	1	18	64.9	75	75	382	0	0	1	0	0
24		4	0	3	12	0	300	0	1	0	0	1	1	1	0	0	6.98	34.3	37	100	118	1	1	0	0	1
25		4	47	0	0	11	0	6.9	2	0	.	0	0	1	0	0	6.98	34.3	37	100	118	1	1	0	0	1
26		4	0	8	12	0	250	0	1	0	0	1	4	1	0	0	6.98	34.3	94	83	275	1	1	0	0	1
27		4	107	0	0	11	0	2.9	2	0	.	0	0	1	0	0	6.98	34.3	94	83	275	1	1	0	0	1
28		4	107	0	0	0	0	0	.	0	.	1	2	.	.	0	6.98	34.3	112	98	267	1	1	0	0	1
29		4	108	2	12	0	250	0	1	0	0	1	1	1	0	0	6.98	34.3	112	98	267	1	1	0	0	1

รูปที่ 22 Data file ของ final model
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

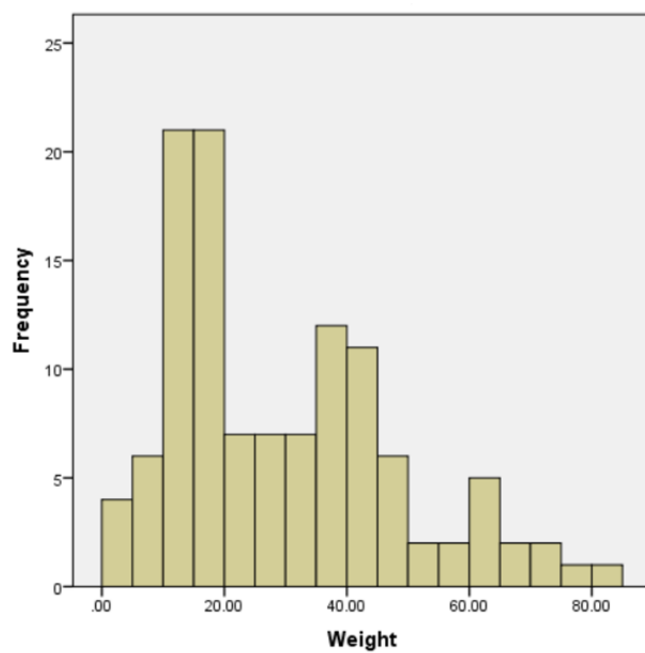
การกระจายตัวของค่าพารามิเตอร์และปัจจัยของ final model



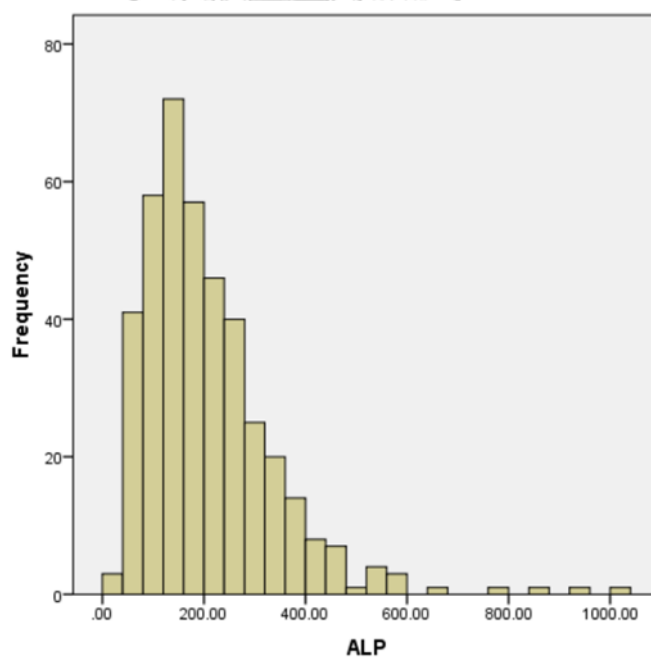
รูปที่ 23 การกระจายตัวของ Central volume of distribution (Vc)



รูปที่ 24 การกระจายตัวของ Clearance (CL)



รูปที่ 25 การกระจายตัวของน้ำหนัก



รูปที่ 26 การกระจายตัวของ Alkaline phosphatase (ALP)

ตาราง 27 ค่า probability of target attainment (PTA) ของแบบแผนการให้ยาต่าง ๆ

แบบแผนการให้ยา	%PTA								
	MIC (mg/L)								
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8
รูปแบบ 1; น้ำหนัก < 10 กก และ ALP ปกติ									
4 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	27.23	0	0	0	0
5 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	86	0	0	0	0
6 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	99.21	0.1	0	0	0
7 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	4.81	0	0	0
8 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	27.55	0	0	0
9 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	60.11	0	0	0
10 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	85.57	0	0	0
รูปแบบ 2; น้ำหนัก < 10 กก และ ALP ผิดปกติ									
4 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	93.47	8.26	0	0	0
5 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	99.7	28.9	0.01	0	0
6 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	99.96	55.02	0.25	0	0
7 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	79.16	2.64	0	0
8 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	93.44	8.06	0	0
9 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	98.53	17.74	0	0
10 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.66	28.13	0	0
รูปแบบ 3; น้ำหนัก < 20 กก และ ALP ปกติ									
4 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	89.06	0	0	0	0
5 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	99.93	0.15	0	0	0
6 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	11.24	0	0	0
7 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	54.22	0	0	0
8 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	88.95	0	0	0
9 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	98.94	0.02	0	0
10 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.97	0.15	0	0
รูปแบบ 4; น้ำหนัก < 20 กก และ ALP ผิดปกติ									
4 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	99.79	29.7	0	0	0
5 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	61.87	0.47	0	0
6 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	89.55	4.54	0	0
7 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	98.53	14.2	0	0
8 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.81	28.64	0.02	0
9 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.99	46.22	0.04	0
10 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	62.44	0.41	0

ตารางที่ 27 ค่า probability of target attainment (PTA) ของแบบแผนการให้ยาต่าง ๆ
(ต่อ)

แบบแผนการให้ยา	%PTA								
	MIC (mg/L)								
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8
รูปแบบ 5; น้ำหนัก < 50 กก และ ALP ปกติ									
4 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	99.82	0.23	0	0	0
5 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	18.5	0	0	0
6 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	71.21	0	0	0
7 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	96.09	0	0	0
8 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.87	0.24	0	0
9 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	3.63	0	0
10 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	18.94	0	0
รูปแบบ 6; น้ำหนัก < 50 กก และ ALP ผิดปกติ									
4 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	60.79	0.44	0	0
5 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	91.91	5.87	0	0
6 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.42	20.86	0	0
7 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.96	39.75	0.05	0
8 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.99	60.87	0.43	0
9 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	79.4	2.16	0
10 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	92.12	6.22	0
รูปแบบ 7; น้ำหนัก ≥ 50 กก และ ALP ปกติ									
4 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	4.13	0	0	0
5 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	61.33	0	0	0
6 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	98.02	0	0	0
7 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.99	0.13	0	0
8 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	3.79	0	0
9 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	25.88	0	0
10 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	61.12	0	0
รูปแบบ 8; น้ำหนัก ≥ 50 กก และ ALP ผิดปกติ									
4 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	84.45	2.64	0	0
5 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.21	16.34	0	0
6 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.96	38.33	0.01	0
7 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	99.99	62.94	0.43	0
8 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	84.25	2.69	0
9 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	95.86	7.51	0
10 มก/กก ทุก 12 ชม	100	100	100	100	100	100	99.16	16.31	0

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

รหัสการเก็บข้อมูล _____

วัน เดือน ปีที่เริ่มได้ยา _____

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

เพศ ชาย หญิง
 วัน/เดือน/ปี เกิด ____ / ____ / ____ อายุ ____ ปี (นับอายุจากวันเกิดจนถึง ณ วันที่เริ่มยา)
 น้ำหนัก (กิโลกรัม) _____ (ณ วันที่เริ่มยา)
 ส่วนสูง (เซนติเมตร) _____ (ณ วันที่เริ่มยา)

โรคประจำตัว (underlying disease) _____

ประเภทของ IA (classification of IA) Proven Probable PossibleCYP2C19 genotype ไม่มี มี ระบุ _____

ยาที่ใช้ร่วม CYP inducer : Omeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole, Rabeprazole

CYP inhibitor : Efavirenz, Rifabutin, Rifampicin, Phenytoin, Ritonavir,

Carbamazepine, Phenobarbital, Prednisolone,

Methylprednisolone, Dexamethasone

ประสิทธิภาพ (สัปดาห์ที่ 12) หาย ดีขึ้น เปลี่ยนยา ตาย

ระยะเวลาอนโรงพยาบาล _____ วัน

ความพิการ (morbidity) ไม่เกิด เกิด ระบุ _____สาเหตุการตาย สัมพันธ์กับ IA ไม่สัมพันธ์กับ IA ระบุ _____อาการไม่พึงประสงค์ ไม่เกิด เกิด ระบุ _____

หมายเหตุ

รหัสการเก็บข้อมูล : ใช้ตัวอักษร A หรือ B แทนชื่อโรงพยาบาล และตามด้วยตัวเลข 2 หลักแรกและ 2 หลักสุดท้ายของ HN ผู้ป่วย

การเก็บข้อมูล

ครั้งที่	ขนาดยา	แบบ	วันที่	เวลา	เวลาของการ	วันเจาะ	เวลาที่	ระดับ	ค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ							ยาที่ใช้		
									รวม	AST	ALT	ALP	GGP	ALB	DB		TB	Scr
									ผล และ ว/ด/ป ที่รายงานผล									
1																		
2																		
3																		
4																		

หมายเหตุ หากมีการเปลี่ยนขนาดยาใหม่จะนับเป็น 1 ครั้ง

ภาคผนวก ค

เอกสารรับรองจริยธรรมงานวิจัยโรงพยาบาลรามธิบดี

1/3/2563



Office of The Committee for Research, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Mahidol University

270 Rama 6 Rd. Phayatal Ratchathewi Bangkok 10400 Tel.(660)2012175, 2011566, 2010388

Website: <https://med.mahidol.ac.th/research/ethics>E-mail: raec.mahidol@gmail.com

COA. No. MURA2019/50

Title of Project (English)	Population Pharmacokinetics and Monte Carlo Dosing Simulation of Voriconazole in Pediatric Patients with Invasive Aspergillosis
Title of Project (Thai)	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองสถานการณ์แบบมอนติคาร์โลเพื่อหาขนาดยา Voriconazole ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคราน้ำค้างชนิดลุกลาม
Type of Review	Expedited
Principal Investigator	Patcharaporn Naigowithajorn
Educational Institution	Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University
Co-investigator(s)	1. Wanchai Treyaprasert, Ph.D. /Chulalongkorn University 2. Chonnamet Techasaensiri, M.D. 3. Suwaporu Anugulruengkitt, M.D. /Chulalongkorn University
Approval includes	1. Submission Form Protocol Version 3 Date 24/1/2019 2. Certificate in Ethics Training

Institutional Review Boards in Mahidol University are in full compliance with International Guidelines for Human Research Protection such as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Date of Approval February 08, 2019

Date of Expiration February 07, 2020

Signature of Chair

(Asst. Prof. Chusak Okascharoen, M.D., Ph.D.)

This certificate is subject to the following conditions:

1/3/2563

- 1) Approval is granted only for the project with details described in submitted proposal.
- 2) Submission of modification to the approved project is needed before implementation.
- 3) A yearly progress report is required for renewing of approval.
- 4) Written notification is required when the project is complete or terminated.

เอกสารต่ออายุจริยธรรมงานวิจัยโรงพยาบาลรามาริบติ



Office of The Committee for Research, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Mahidol University
270 Rama 6 Rd. Phayatai Ratchathawi Bangkok 10400 Tel.(๕๕๐)2012175, 2011544, 2010388
Website: <https://med.mahidol.ac.th/research/ethics>
E-mail: raec.mahidol@gmail.com

COA. MURA2020/135

Title of Project (English)	Population Pharmacokinetics and Monte Carlo Dosing Simulation of Voriconazole in Pediatric Patients with Invasive Aspergillosis
Title of Project (Thai)	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรและการจำลองสถานการณ์แบบมอนติคาร์โลเพื่อหาขนาดยา Voriconazole ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรครานอสเพอร์ซิซิสชนิดลุกลาม
Type of Review	Expedited
Principal Investigator	Patcharaporn Naigowitkhajom
Education Institute	Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences Chulalongkorn University
Document reviewed	Annual Progress Report Date 09/01/2020
<p>Institutional Review Boards in Mahidol University are in full compliance with International Guidelines for Human Research Protection such as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)</p>	
Date of Approval	January 13, 2020
Renewal Date (1 st)	February 08, 2020
Date of Expiration	February 07, 2021


Signature of Chair.....

(Asst. Prof. Chusak Okascharoen, M.D., Ph.D.)

This certificate is subject to the following conditions:

- 1) Approval is granted only for the project with details described in submitted proposal
- 2) Submission of modification to the approved project is needed before implementation
- 3) A yearly progress report is required for renewing of approval
- 4) Written notification is required when the project is complete or terminated

เอกสารรับรองจริยธรรมงานวิจัยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



COA No. 306/2019
IRB No. 042/62

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
1873 Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4493

Certificate of Approval

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study which is to be carried out in compliance with the international guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

Study Title : POPULATION PHARMACOKINETICS AND MONTE CARLO DOSING SIMULATION OF VORICONAZOLE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH INVASIVE ASPERGILLOSIS.

Study Code : -

Principal Investigator : Miss Patcharaporn Naigowitkhajorn

Affiliation of PI : Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Review Method : Expedited

Continuing Report : At least once annually or submit the final report if finished.

Document Reviewed :

1. Research Proposal Version 1.0 Date 3/1/2019
2. Protocol Synopsis Version 1.0 Date 3/1/2019
3. Case Record Form Version 2.0 Date 14/1/2019
4. Budget Version 1.0 Date 3/1/2019

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)



5. Curriculum Vitae and GCP Training

- Miss Patcharaporn Naigowitkhajom
- Assist.Prof. Wanchai Theyprasert, Ph.D.
- Assist.Prof. Chonnamet Techasaensiri, M.D.
- Suvaporn Anugutruengkitt, M.D.

Signature _____

(Associate Professor Unnop Jaisamrarn MD, MHS)

Vice-Chairman, Acting Chairman
The Institutional Review Board

Signature _____

(Assistant Professor Thananya Thongtan, PhD.)

Member and Assistant Secretary, Acting Secretary
The Institutional Review Board

Date of Approval : March 12, 2019

Approval Expire Date : March 11, 2020

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	พัชราภรณ์ นัยโกวิทขจร
วัน เดือน ปี เกิด	16 มิถุนายน 2531
สถานที่เกิด	เพชรบุรี
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2553 ปริญญาตรีเภสัชศาสตร์บัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พ.ศ. 2554-2556 เภสัชกรปฏิบัติการ โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราช จอม บึง จ.ราชบุรี พ.ศ. 2556-ปัจจุบัน เภสัชกรชำนาญการ โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัด เพชรบุรี
ที่อยู่ปัจจุบัน	25/12 ม.6 ต.ต้นมะม่วง อ.เมือง จ.เพชรบุรี
ผลงานตีพิมพ์	-
รางวัลที่ได้รับ	-