

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันระยะต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ

### Maintenance Therapy Immunosuppressive Agents in Post-Liver Transplant Recipients



การศึกษาต่อเนื่อง  
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-004-12-2567

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2567

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2568

รัชวัฒน์ พรหมราช, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: ratchawat.pro@mahidol.edu

Ratchawat Promraj, B.Pharm.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: ratchawat.pro@mahidol.edu

#### บทคัดย่อ

โรคตับเป็นปัญหาหนึ่งที่สำคัญของสาธารณสุขประเทศไทย โดยผู้ป่วยตับวายระยะสุดท้ายจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ผู้ป่วยตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบนิดซี ผู้ป่วยตับแข็งที่มีสาเหตุจากแอลกอฮอล์ ผู้ป่วยมะเร็งตับ และผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีและเหมาะสม ซึ่งการปลูกถ่ายตับเป็นการผ่าตัดช่วยชีวิตผู้ป่วยตับวายระยะสุดท้าย เป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน การปลูกถ่ายตับเป็นการเอาอวัยวะตับเดิมที่ไม่สามารถทำงานได้ออกและนำอวัยวะตับใหม่ที่ได้จากผู้บริจาคใส่ไปในตำแหน่งเดิม การปลูกถ่ายตับประสบความสำเร็จครั้งแรกในปี ค.ศ. 1967 แต่ในช่วงแรกผลลัพธ์การรักษายังไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร จึงได้มีการพัฒนาเทคนิคกระบวนการผ่าตัด กระบวนการถนอมอวัยวะที่ปลูกถ่ายที่ดีขึ้น รวมถึงการพัฒนายากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพ ส่งผลให้การปลูกถ่ายตับประสบความสำเร็จทั้งในด้านอัตราการรอดของผู้ป่วยและอัตราการรอดของอวัยวะ ซึ่งผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำเป็นต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกันตลอดชีวิต เพื่อป้องกันการปฏิเสธตัว รวมถึงยารักษาโรคอื่น ๆ ดังนั้นความร่วมมือในการรับประทานยากดภูมิคุ้มกันจึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้ผลลัพธ์

#### Abstract

Liver disease is one of the pivotal public health problems in Thailand. Patients with end-stage liver disease from various causes, such as cirrhosis caused by the hepatitis B virus, the hepatitis C virus, or alcoholic liver disease, as well as hepatocellular carcinoma and patients with acute liver failure have a high mortality rate if not treated timely and appropriately. Liver transplantation is a life-saving surgery for patients with end-stage liver disease. It is the current gold standard treatment. A liver transplant is surgery to replace a diseased liver with a healthy liver from a donor. The first successful liver transplant was performed in 1967, but initial results were not as successful as expected. Therefore, surgical techniques have been developed, and the organ preservation process has improved, including the development of effective immunosuppressive agents. As a result, liver transplantation is successful in terms of patient survival and graft survival, and liver transplant

รับบทความ: 3 มีนาคม 2567

แก้ไข: 26 พฤศจิกายน 2567

ตอบรับ: 3 ธันวาคม 2567

การรักษาที่ดีในระยะยาว แต่อย่างไรก็ตาม ผลไม่พึงประสงค์ของยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว เช่น พิษต่อไต การติดเชื้อฉวยโอกาส ความผิดปกติของระบบเมแทบอลิก เป็นสิ่งที่ต้องติดตามอย่างต่อเนื่อง

recipients need to receive lifelong immunosuppressive therapy to prevent graft rejection, along with co-medications. Therefore, adherence to immunosuppressive agents must be a concern for excellent long-term outcomes. However, long-term adverse effects of immunosuppressive agents, such as nephrotoxicity, opportunistic infections, and metabolic disorders, can occur that become a major concern and must be continuously monitored.

**คำสำคัญ:** ยากดภูมิคุ้มกัน; ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ; ความร่วมมือในการรับประทานยา

**Keyword:** immunosuppressive agents; liver transplant recipients; medication adherence

**การอ้างอิงบทความ:**

รัชวัฒน์ พรหมราช. การใช้ยากดภูมิคุ้มกันระยะต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34 (3):401-12.

**Citation:**

Promraj R. Maintenance therapy immunosuppressive agents in post-liver transplant recipients. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(3):401-12.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. ทราบถึงแนวทางการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยหลังจากรับการปลูกถ่ายตับ
2. สามารถอธิบายความแตกต่างของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดที่มีการใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ทั้งในด้านประสิทธิภาพ การเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น รวมถึงผลไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยาแต่ละรายการ โดยเฉพาะการให้ยาในระยะต่อเนื่อง
3. ตระหนักถึงความสำคัญของความร่วมมือในการรับประทานยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

**บทนำ**

การปลูกถ่ายตับในปัจจุบันจัดว่าเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานเป็นการผ่าตัดเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ผู้ป่วยตับแข็ง ผู้ป่วยมะเร็งตับ ผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลัน เป็นต้น การปลูกถ่ายตับสำเร็จเป็นรายแรกเกิดขึ้นในปี ค.ศ. 1967 โดย Dr. Thomas Starzl ซึ่งในปัจจุบันมีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับทั่วโลกเฉลี่ย 25,000 รายต่อปี<sup>1</sup> จากวิธีการผ่าตัดที่ดีขึ้น การคัดเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสม การดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวมโดยสหสาขาวิชาชีพ รวมถึงประสิทธิภาพของยากดภูมิคุ้มกันที่ดียิ่งขึ้นในปัจจุบัน ส่งผลให้ตับที่

มีการปลูกถ่ายมีผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีขึ้น โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี มากกว่าร้อยละ 92 และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี มากกว่าร้อยละ 70 ซึ่งมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 1.7 ที่เสียชีวิตจากอวัยวะที่ไม่ทำงานและเกิดการปฏิเสธอวัยวะ<sup>2</sup>

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจำเป็นต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิตเพื่อป้องกันภาวะปฏิเสธตับ ซึ่งแพทย์จะพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดที่เหมาะสมเพียงพอที่จะป้องกันไม่ให้เกิดภาวะปฏิเสธตับ และหลีกเลี่ยงการให้ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดที่สูงเกินไปเพื่อลดการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยาโดยการให้ยากด-

ภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอ้างอิงจาก International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients<sup>3</sup> จะแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ การให้ยาในระยะ induction therapy ซึ่งเป็นการให้ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูงในช่วงก่อนและระหว่างการปลูกถ่ายตับ เช่น การให้ antithymocyte globulin, basiliximab หรือ intravenous methylprednisolone เพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะเลยปหลังจากรับยาแล้วจะให้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องเป็นการให้ยาในระยะ maintenance therapy ซึ่งแนวทางการให้ยากดภูมิคุ้มกันในปัจจุบันจะให้ยาร่วมกัน 3 รายการที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน เรียกว่า “triple-drug immunosuppressive regimen” ซึ่งประกอบด้วยยากลุ่ม calcineurin inhibitors โดยพิจารณาเลือกใช้ tacrolimus เป็นลำดับแรก ยากลุ่ม antiproliferative agents ซึ่งมักนิยมใช้ mycophenolate mofetil หรือ enteric coated mycophenolate sodium และยากลุ่ม corticosteroids ได้แก่ prednisolone สำหรับในระยะยาวอาจพิจารณาหยุดยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม corticosteroids โดยให้ยากดภูมิคุ้มกัน 2 กลุ่ม (dual therapy) ได้แก่ กลุ่ม calcineurin inhibitors และ antiproliferative agents<sup>4</sup> หรือพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitors เพียงรายการเดียว (monotherapy)<sup>5</sup> เพื่อลดผลไม่พึงประสงค์จากยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาส การเกิดมะเร็ง และความผิดปกติของระบบเมแทบอลิก เป็นต้น<sup>4</sup> นอกจากนี้แล้วผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับอาจพบผลไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยากลุ่ม calcineurin inhibitors โดยพบได้ประมาณ 1 ใน 5 ของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับไปแล้ว 5 ปี ซึ่งแพทย์อาจพิจารณาใช้ยากลุ่ม mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors แทนเพื่อหลีกเลี่ยงผลไม่พึงประสงค์ต่อไต รวมถึงลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งด้วย<sup>6</sup> โดยการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับนั้นจำเป็นต้องอาศัยทั้งความรู้และประสบการณ์ของผู้ทำการรักษาเพื่อให้เกิดผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีที่สุด ซึ่งในบทความนี้จะกล่าว

เฉพาะการให้ยากดภูมิคุ้มกันระยะต่อเนื่องซึ่งมีโอกาสมพบได้บ่อยในการปฏิบัติงานบริบาลผู้ป่วย

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะ maintenance therapy

การให้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะ maintenance therapy จะเป็นการให้ยาต่อเนื่องจากระยะ induction therapy โดยในช่วงแรกหลังปลูกถ่ายตับจะให้ยากดภูมิคุ้มกันขนาดค่อนข้างสูง หลังจากนั้นหากไม่มีการปฏิเสธอวัยวะแทรกซ้อน จะทำการลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลงให้เหลือในขนาดที่ต่ำที่สุดเท่าที่สามารถป้องกันการปฏิเสธอวัยวะได้ ในปัจจุบันแนวทางการให้ยากดภูมิคุ้มกันจะประกอบไปด้วยการให้ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกันโดยให้ร่วมกัน สูตรยาหลักที่ให้จะประกอบด้วยยากลุ่ม calcineurin inhibitors โดยเฉพาะอย่างยิ่ง tacrolimus ร่วมกับยากลุ่ม antiproliferative agents ซึ่งมักนิยมเลือกใช้ mycophenolate mofetil หรือ enteric coated mycophenolate sodium และให้ oral corticosteroids ได้แก่ prednisolone ในช่วงแรกหลังปลูกถ่ายตับ จากนั้นลดขนาดการใช้ prednisolone ลงตามลำดับ (taper dose) แล้วหยุดเดือนที่ 3 หลังปลูกถ่ายตับ<sup>7</sup> ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับบางกลุ่ม เช่น autoimmune liver disease หรือผู้ป่วยที่เคยมีภาวะปฏิเสธตับ แพทย์อาจพิจารณาให้ prednisolone ต่อเนื่องเพื่อลดความเสี่ยงในการกลับมาของโรคเดิม (recurrence disease) และลดความเสี่ยงการเกิดภาวะปฏิเสธตับ<sup>8</sup> นอกจากนี้มีการพิจารณาใช้ยากลุ่ม mTOR inhibitors ในผู้ป่วยที่เกิดผลไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม calcineurin inhibitors เช่น ผลไม่พึงประสงค์ต่อไต หรือ การเกิดมะเร็งบางชนิด เป็นต้น<sup>3</sup>

ยากดภูมิคุ้มกันในระยะ maintenance therapy ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันแบ่งออกเป็นกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่

1. Calcineurin inhibitors (CNIs) ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cyclosporin (CsA), tacrolimus (FK506, TAC)
2. Antiproliferative agents ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ mycophenolate mofetil (MMF), enteric coated

mycophenolate sodium (EC-MPS), azathioprine (AZA)

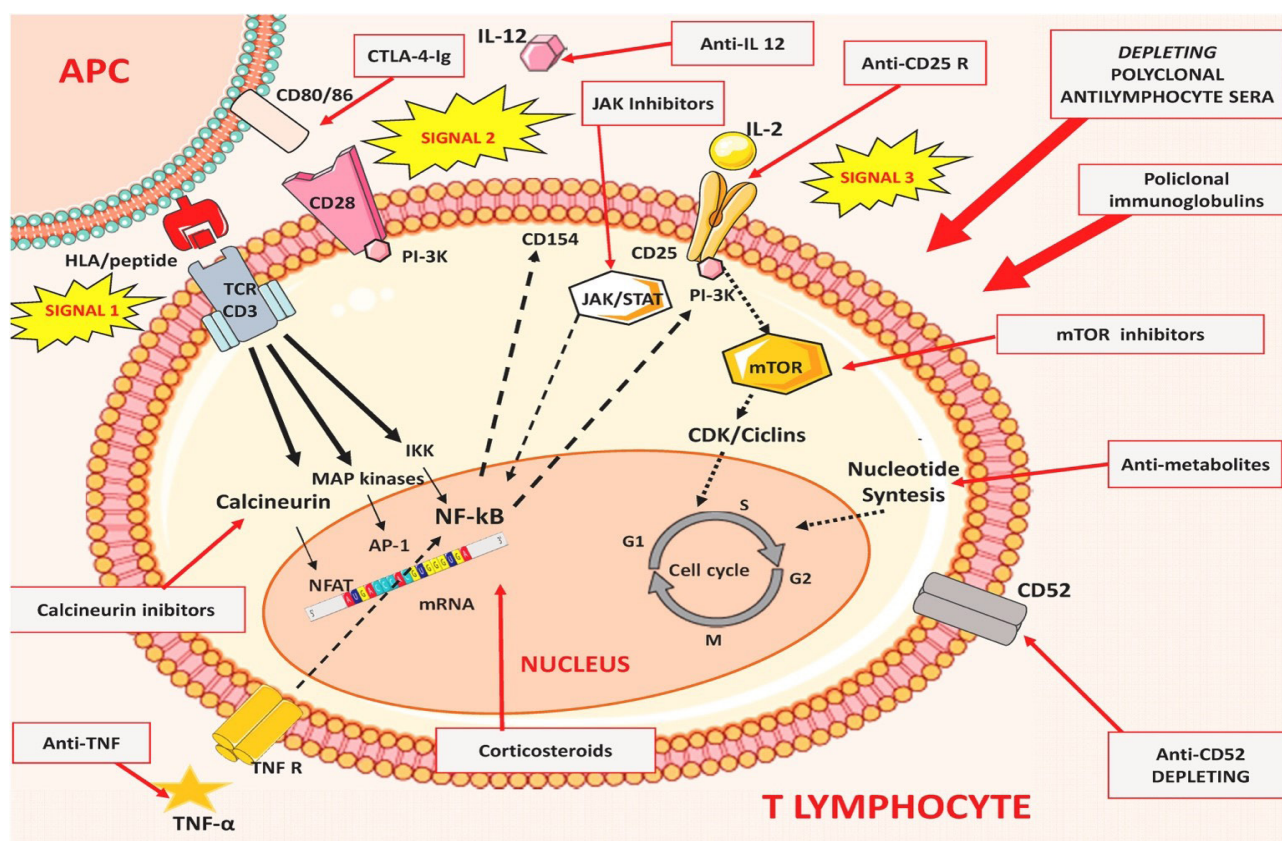
3. Mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi) ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ sirolimus (SIR), everolimus (EVR)

4. Corticosteroids ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ prednisolone

### กลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (alloimmune response) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ

การปลูกถ่ายตับเป็นการผ่าตัดนำตับเดิมที่ไม่สามารถใช้งานได้แล้วออกจากร่างกายของผู้รับอวัยวะ

ทั้งหมดแล้วใส่ตับใหม่ที่สามารถทำงานได้ของผู้บริจาค กลับเข้าไปในตำแหน่งเดิม (orthotopic liver transplant) กลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (alloimmune response) แสดงดังรูปที่ 1 เมื่อมีอวัยวะใหม่ในร่างกายของผู้รับอวัยวะจะเกิดกระบวนการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ผ่าน antigen presenting cells (APCs) เช่น dendritic cells macrophages นำเสนอ donor antigens ผ่าน HLA molecule ต่อ T-cell receptor ของผู้รับอวัยวะ เป็น signal 1 ของการกระตุ้น T-cell จากนั้นจะมีการส่งสัญญาณไปกระตุ้นการจับกันระหว่าง CD80/86 ของ APCs และ CD28 ของ T-cell เป็น signal 2 หลังจากการกระตุ้น signal 1 และ signal 2 จะมีการกระตุ้น



รูปที่ 1 กลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดย antigen presenting cells (APCs) นำเสนอ donor antigens ต่อ T-cell ของผู้รับอวัยวะ ผ่านทาง signal 1 และ signal 2 เกิดการสร้าง interleukin-2 ไปกระตุ้นให้ T-cell ผ่าน signal 3 เกิดกระบวนการ T-cell proliferation แล้วไปทำลายอวัยวะใหม่ ส่งผลให้เกิดการปฏิเสธอวัยวะ<sup>10</sup> (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 10 อนุญาตให้นำรูปไปใช้ CCBY)

transcription factors ที่อยู่ใน nucleus ของ T-cell ได้แก่ nuclear factor of activated T-cells (NF-AT), activating protein 1 (AP-1) และ nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ผ่าน 3 เส้นทางส่งสัญญาณ ได้แก่ 1) calcineurin pathway 2) mitogen-activated protein kinase (MAP kinase) 3) IKK pathway ส่งผลให้เกิดการสร้าง interleukin-2 (IL-2) ไปจับกับ CD-25 เป็น signal 3 กระตุ้น mTOR pathway และ cell cycle เกิด T-cell proliferation ไปทำลายตับใหม่ที่ปลูกถ่าย ส่งผลให้เกิดภาวะปฏิเสธตับ ดังนั้นยากดภูมิคุ้มกันจะออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับหรือกระบวนการต่าง ๆ ใน T-cell เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการปฏิเสธอวัยวะ<sup>9,10</sup>

#### • Calcineurin inhibitors (CNIs)

##### Cyclosporin (CsA)

Cyclosporin เป็นยากดภูมิคุ้มกันตัวแรกในกลุ่ม calcineurin inhibitors เริ่มมีการใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1983 ซึ่งถือว่าเป็นยากดภูมิคุ้มกันประสิทธิภาพสูง ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอวัยวะเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก cyclosporin ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ T-cell โดยจับกับ cyclophilin (หรืออีกชื่อหนึ่งคือ immunophilin) เป็น cyclosporin-cyclophilin complex และไปจับกับ enzyme calcineurin ส่งผลให้เกิดการยับยั้งกระบวนการ dephosphorylation ของ NFATc (cytosolic Nuclear Factor of Activated T cells) ทำให้ NFATc ไม่สามารถเข้าไปในนิวเคลียส จึงไม่เกิดการสร้าง cytokines ต่าง ๆ ซึ่งรวมถึง interleukin-2 (IL-2) จึงลดการกระตุ้น T-lymphocytes<sup>10,11</sup> ดังรูปที่ 1

ภายหลังการรับประทาน cyclosporin จะเกิดการดูดซึมยาได้อย่างไม่สมบูรณ์ โดยปริมาณการดูดซึมมีความผันแปรค่อนข้างมากและแตกต่างกันออกไปในแต่ละบุคคล จากเดิม cyclosporin มีจำหน่ายในรูปแบบ oil-based มีค่าการดูดซึมน้อยกว่าร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ภายหลังได้มีการพัฒนาตำรับยาให้อยู่ในรูปแบบ modified microemulsion formulation ค่าการดูดซึมยาอยู่ที่ประมาณร้อยละ 50 ค่าครึ่งชีวิตของ

cyclosporin โดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 8.4 ชั่วโมง (ค่าครึ่งชีวิตอยู่ในช่วง 5 ชั่วโมง ถึง 18 ชั่วโมง) เวลาในการดูดซึมยาจนถึงระดับยาสูงสุดอยู่ที่ประมาณ 1.5 ถึง 2 ชั่วโมง อาหารมีผลลดปริมาณการดูดซึมของ cyclosporin<sup>11</sup>

Cyclosporin รูปแบบรับประทานเริ่มต้นให้ในขนาด  $8 \pm 4$  mg/kg/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง จากนั้นการให้ยาจะปรับตามระดับยา cyclosporin ในเลือดที่จุดสูงสุดหลังรับประทานยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (CsA  $C_2$  level) หรือก่อนรับประทานยา 30 นาที (CsA  $C_0$  level) โดย target CsA  $C_0$  level หลังปลูกถ่ายตับช่วงระยะแรกถึง 3 เดือนอยู่ในช่วง 150 – 200 ng/mL หลังปลูกถ่ายตับตั้งแต่ 3 เดือนถึง 12 เดือนอยู่ในช่วง 100 – 150 ng/mL และหลังปลูกถ่ายตับมากกว่า 12 เดือนอยู่ในช่วง 50 – 100 ng/mL<sup>12</sup>

Cyclosporin ถูกเปลี่ยนแปลงและกำจัดผ่านตับ โดยอาศัยกลุ่มเอนไซม์ CYP3A เป็นหลัก โดยทั่วไปจะผ่าน CYP3A4 รวมถึง cyclosporin เป็น substrate ของ P-glycoprotein (P-gp) ยาอื่นที่มีผลไปยับยั้งการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ CYP3A หรือยับยั้งการทำงานของ P-gp จะส่งผลให้ระดับ cyclosporin ในเลือดเพิ่มขึ้น ส่วนยาที่มีผลไปเพิ่มการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ CYP3A หรือเพิ่มการทำงานของ P-gp จะส่งผลให้ระดับ cyclosporin ในเลือดต่ำลง ถ้าหากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยาที่มีผลต่อกลุ่มเอนไซม์ CYP3A หรือ P-gp จะต้องมีการปรับขนาด cyclosporin ให้มีความเหมาะสมเพื่อไม่ให้ระดับยาในเลือดต่ำเกินไปหรือสูงเกินไป<sup>13</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนมากที่พบจาก cyclosporin ขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องตรวจติดตามระดับ cyclosporin ในเลือด อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนมากได้แก่ มีขนขึ้นตามร่างกาย เหงือกบวม ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้น ความดันโลหิตสูงขึ้น ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ มีอาการคัน รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญ คือ การเกิดพิษต่อไต จึงต้องติดตามค่าการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ และการเกิด lymphoma ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามจากแพทย์อย่างต่อเนื่อง

เนื่อง<sup>14</sup>

ปัจจุบันการใช้ cyclosporin เป็นยากดภูมิคุ้มกัน ในช่วงเริ่มต้นหลังปลูกถ่ายตับ (early post-liver transplant) มีปริมาณการใช้ที่ลดลง เนื่องจากพบความเสี่ยงในการเกิดภาวะปฏิเสธตับ (acute rejection) สูงเมื่อเปรียบเทียบกับ tacrolimus ซึ่งส่งผลกระทบต่อทั้งอัตราการรอดชีวิตและการรอดของอวัยวะที่ลดลงในระยะยาว รวมถึงผลไม่พึงประสงค์ของ cyclosporin ด้าน cosmetic เช่น เหงือกบวม ขนดก เป็นต้น อาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการรับประทาน cyclosporin มักพบการใช้ cyclosporin ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายตับช่วงระยะเวลาก่อนที่จะมีการค้นพบและใช้ tacrolimus อย่างแพร่หลาย และตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยใช้ cyclosporin ไม่เกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ หรือผลไม่พึงประสงค์จาก cyclosporin ที่จำเป็นต้องได้รับการเปลี่ยนยา แพทย์ก็จะคงการให้ cyclosporin ไว้เช่นเดิม

## Tacrolimus

Tacrolimus หรืออีกชื่อหนึ่งที่เป็นที่รู้จักคือ FK506 สกัดได้จากเชื้อ *Streptomyces tsukubaensis* กลไกการออกฤทธิ์ของ tacrolimus คือยับยั้งการทำงานของ T-lymphocyte โดยจับกับ intracellular protein ที่ชื่อว่า FKBP-12 เกิดเป็น tacrolimus-FKBP-12 complex จากนั้น tacrolimus-FKBP-12 complex จะไปจับกับ enzyme calcineurin ซึ่งจะยับยั้งกระบวนการ dephosphorylation และ translocation ของ nuclear factor of activated T-cell (NF-AT) เข้าสู่ nucleus ของ T-cell จึงไม่เกิดกระบวนการผลิต interleukin-2 (IL-2) ซึ่งเป็นสารที่สำคัญในการกระตุ้นการทำงานของ T-cell ดังรูปที่ 1 ซึ่ง tacrolimus มีความแรงมากกว่า cyclosporin ถึง 100 เท่า<sup>15</sup>

การดูดซึม tacrolimus ในระบบทางเดินอาหาร หลังจากการรับประทานยาเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์ และมีความผันแปรสูงระหว่างบุคคล ซึ่งค่าชีวประสิทธิผลอยู่ระหว่างร้อยละ 17-30 อาหารมีผลต่อการดูดซึมยาโดยจะลดทั้งอัตราและปริมาณการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย การ

จับกับโปรตีนในเลือดมีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 75-99 ค่าครึ่งชีวิตของ tacrolimus รูปแบบปลดปล่อยด้วยยาทันที และรูปแบบออกฤทธิ์นานโดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 12 และ 43 ชั่วโมงตามลำดับ tacrolimus ถูกกำจัดผ่านตับโดยอาศัยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP3A5 เป็นหลัก โดยเกิดกระบวนการ demethylation และ hydroxylation ได้ เมแทบอลไลต์ 8 ชนิดซึ่งหนึ่งใน metabolite ที่สำคัญคือ 13-demethyl tacrolimus ซึ่งมีรายงานว่ามียฤทธิ์เช่นเดียวกับ tacrolimus<sup>16</sup>

Tacrolimus มีจำหน่าย 2 รูปแบบ คือ รูปแบบปลดปล่อยด้วยยาทันที ซึ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง และรูปแบบออกฤทธิ์นาน รับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง ซึ่งจะช่วยเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานของผู้ป่วย และลดความผันแปรของระดับยาในเลือด

จากการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบการใช้ tacrolimus กับ cyclosporin พบว่า tacrolimus มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า cyclosporin ทั้งในแง่ของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ดีขึ้น อัตราการปฏิเสธตับลดลง โดยการเกิด lymphoproliferative disease ไม่แตกต่างกัน<sup>17</sup> ดังนั้นในปัจจุบันจึงนิยมเลือกใช้ tacrolimus เป็นลำดับแรก

Tacrolimus มีความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ที่สูง จึงต้องมีการติดตามตรวจวัดระดับยาในกระแสเลือดเฉพาะบุคคลเพื่อปรับระดับยาอย่างเหมาะสม การวัดระดับ tacrolimus ในเลือดโดยใช้ whole blood จะสามารถทำนายค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ดีกว่าการใช้ plasma โดยการตรวจวัดระดับ tacrolimus ในเลือดจะวัดก่อนรับประทานยา 30 นาที (trough level concentration;  $C_0$ ) ขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจะพิจารณาให้ขนาด 0.1-0.15 mg/kg/day จากนั้นจะปรับขนาดยาตามระดับยาเป้าหมายในกระแสเลือด ซึ่งในช่วง 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายตับต้องมีการระดับยาเป้าหมาย (target tacrolimus  $C_0$  level) อยู่ในช่วง 8-10 ng/mL หลังจากนั้นจะลดระดับยาเป้าหมายเหลือ 5-8 ng/mL หรือต่ำกว่าขึ้นกับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปฏิเสธตับหรือผลไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น ผล-

ไม่พึงประสงค์ต่อไต เป็นต้น<sup>18</sup>

Tacrolimus ถูกเปลี่ยนสภาพและกำจัดผ่านตับ โดยอาศัยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP3A5 จึงมีโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus กับยาอื่น ๆ ได้มาก รวมถึง tacrolimus เป็น substrate ของ P-gp ดังนั้นยาอื่นที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A หรือ P-gp จะส่งผลให้ระดับ tacrolimus ในเลือดเพิ่มขึ้น ส่วนยาที่มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A หรือ P-gp จะส่งผลให้ระดับ tacrolimus ในเลือดต่ำลง หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP3A จะต้องมีการปรับขนาด tacrolimus ให้มีความเหมาะสมเพื่อไม่ให้ระดับยาในเลือดต่ำเกินไปหรือสูงเกินไป<sup>15</sup>

นอกจากยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP3A แล้ว สมุนไพรหรือผลไม้บางชนิดก็มีผลต่อเอนไซม์ CYP3A เช่นกัน จากที่มีรายงานในปัจจุบันพบว่า grapefruit ส้มโอ และทับทิม มีผลไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A ทำให้ระดับ tacrolimus ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ส่วน St. John's wort (*Hypericum perforatum*) ซึ่งเป็นสมุนไพรที่ใช้ในภาวะด้านซึมเศร้า จะมีผลไปเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A ทำให้ระดับ tacrolimus ในเลือดลดลง<sup>19</sup>

ผลไม่พึงประสงค์ของ tacrolimus ส่วนใหญ่จะคล้ายคลึงกับ cyclosporin ซึ่งเป็นยากดภูมิ calcineurin inhibitors เช่นเดียวกัน ผลไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ ผลไม่พึงประสงค์ต่อไต ซึ่งขึ้นกับขนาดยา (dose dependent) โดยจะมีผลทำให้เส้นเลือด afferent renal arteriolar หดตัว ซึ่งส่วนใหญ่จะกลับเป็นปกติเมื่อลดขนาดยานอกจากนี้แล้ว tacrolimus ยังพบผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาท เช่น มือสั่น ปวดศีรษะ ชัก เป็นต้น พบว่าความดันโลหิตสูง ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งรวมถึงการเกิดเบาหวานภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (post-transplant diabetes) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการได้รับ tacrolimus มากกว่า cyclosporin นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดมะเร็ง ได้แก่ post-transplant lympho-

proliferative disorder (PTLD) และ skin cancer<sup>20</sup>

### • Antiproliferative agents

ยาในกลุ่มนี้ที่มีการใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ได้แก่ mycophenolate mofetil (MMF), enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) และ azathioprine ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของ T-cell และ B-cell โดยยับยั้งการสังเคราะห์ purine แบบ reversible ซึ่ง MMF และ EC-MPS ทั้งสองรายการเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะได้ mycophenolic acid (MPA) เช่นเดียวกัน โดยออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงกับ T-cell และ B-cell ผ่านการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) แบบ noncompetitive reversible inhibitors ซึ่ง IMPDH เป็นเอนไซม์ที่สำคัญใน de novo pathway ของการสังเคราะห์ guanine nucleotide โดยทั้ง T cell และ B cell จะเกิดกระบวนการ cell proliferation ผ่าน de novo pathway ซึ่งแตกต่างจากเซลล์อื่น ๆ ที่สามารถใช้ salvage pathway ได้<sup>21</sup>

MPA เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพมากกว่า และมีฤทธิ์กดไขกระดูกที่น้อยกว่า azathioprine จึงเป็นยาในกลุ่ม antiproliferative ที่ใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน โดยให้ร่วมกับ tacrolimus ซึ่งการให้ MPA ร่วมกับยากดภูมิ calcineurin inhibitors ในระยะยาวจะสามารถลดขนาดยากดภูมิ calcineurin inhibitors ได้ เพื่อลดผลไม่พึงประสงค์ต่อไต โดยผลลัพธ์ในการรักษายังคงเหมือนเดิม อย่างไรก็ตาม azathioprine เป็นยาที่ปลอดภัยสามารถใช้ได้ในหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งแตกต่างจาก MPA ที่มีผลทำให้ทารกวิรูปได้ (teratogenic effects)<sup>21</sup>

### Mycophenolic acid (MPA)

Mycophenolic acid (MPA) เป็น active metabolite ของ MMF และ EC-MPS ขนาดยาโดยเฉลี่ยของ MMF ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในระยะยาวอยู่ที่ครั้งละ 500 ถึง 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดย MMF 500 และ 1,000 มิลลิกรัม มีขนาดยาสมมูลเทียบเท่ากับ EC-MPS

360 และ 720 มิลลิกรัมตามลำดับ สำหรับการติดตามระดับ MPA ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับไม่ได้เป็นแนวทางการปฏิบัติทั่วไปเนื่องจาก MPA มีค่าการดูดซึมยาสูง และมีความผันแปรของระดับยาในเลือดต่ำ<sup>9</sup>

ความแตกต่างระหว่าง MMF และ EC-MPS คือตำแหน่งการดูดซึมยาและชีวประสิทธิผล โดย MMF และ EC-MPS จะดูดซึมที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กตามลำดับ เมื่อ MMF เข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกเปลี่ยนสภาพเป็น MPA มีค่าชีวประสิทธิผลอยู่ที่ร้อยละ 80.7-94.0 ส่วนชีวประสิทธิผลของ EC-MPS เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วเปลี่ยนสภาพเป็น MPA มีค่าเฉลี่ยร้อยละ 72 อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการป้องกันการปฏิเสธอวัยวะของ MMF และ EC-MPS ไม่มีความแตกต่างกัน<sup>21</sup> ซึ่งการเลือกใช้ยาในทางเวชปฏิบัติมักนิยมเลือกใช้ MMF ก่อน เนื่องจากเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติและมีราคาที่ถูกกว่า EC-MPS โดยประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ส่วน EC-MPS มักเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการใช้ MMF เช่น คลื่นไส้ อาเจียน และผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลไม่พึงประสงค์ได้

อันตรกิริยาระหว่าง MMF ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ พบว่า cyclosporin จะยับยั้งกระบวนการ enterohepatic recirculation ทำให้การดูดซึมของ MMF ลดลง<sup>13</sup> และ tacrolimus จะทำให้การกำจัดของ MMF ช้าลงโดยกระบวนการเปลี่ยนสภาพของ MPA ไปเป็น mycophenolic acid glucuronide (MPAG) ทำให้การดูดซึมของ MMF เพิ่มขึ้น การให้ MMF ร่วมกับ antacid เช่น magnesium aluminium ก็ส่งผลลดการดูดซึม MMF ได้ จึงควรให้ห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง นอกจากนี้แล้วควรหลีกเลี่ยงการให้ cholestyramine ร่วมกับ MMF เนื่องจาก cholestyramine จะรบกวนกระบวนการ enterohepatic recirculation ทำให้การดูดซึมของ MMF ลดลง ซึ่งควรให้ห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง สำหรับ acyclovir และ ganciclovir อาจแย่งการขับออกกับ MPAG ผ่านกระบวนการ tubular secretion ทำให้ทั้ง MPAG และ antiviral agents สูงขึ้นในร่างกาย อาจพบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะกด

ไขกระดูกเพิ่มขึ้นได้<sup>22</sup>

ผลไม่พึงประสงค์หลักของ MPA ได้แก่ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร และภาวะกดไขกระดูก โดยพบอาการท้องเสียได้บ่อยซึ่งขึ้นกับขนาดยา และยังพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดเกร็งท้องได้ การเลือกใช้ EC-MPS แทน MMF สามารถช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้ นอกจากนี้แล้วอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น การติดเชื้อ cytomegalovirus เป็นต้น<sup>9</sup>

#### • Mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi)

ยากลุ่ม mTORi ที่มีการใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในปัจจุบันมี 2 รายการ ได้แก่ sirolimus และ everolimus โดย sirolimus เป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่ได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 1999 จากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศไทย สหรัฐอเมริกา และขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยปี ค.ศ. 2002 ส่วน everolimus ได้ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยปี ค.ศ. 2010 สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต และได้ขึ้นทะเบียนรับรองการใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับปี ค.ศ. 2013 ปัจจุบันการศึกษาด้านประสิทธิภาพเปรียบเทียบระหว่าง sirolimus และ everolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับมีอยู่อย่างจำกัด แต่การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการกดภูมิคุ้มกันระหว่าง sirolimus และ everolimus ในคนไข้ปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ได้แก่ ไต และหัวใจ พบว่ามีอัตราการปฏิเสธอวัยวะไม่แตกต่างกัน<sup>23</sup> ยากลุ่ม mTORi ทั้ง sirolimus และ everolimus ในทางปฏิบัติจะเป็นทางเลือกแทนยากลุ่ม CNIs เพื่อหลีกเลี่ยงผลไม่พึงประสงค์ต่อไต<sup>12</sup> โดยหากพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่ม mTORi แนะนำให้เริ่มหลังจากปลูกถ่ายตับไปแล้วอย่างน้อย 30 วัน เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการเกิด hepatic artery thrombosis<sup>24</sup>

Sirolimus และ everolimus ออกฤทธิ์โดยการจับกับ FK506 binding protein (FKBP12) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนไปยับยั้ง mammalian target of rapamycin ในตำแหน่ง signal 3 ของการกระตุ้น T-cell

ส่งผลให้ T-cell ไม่เกิดการแบ่งตัว ดังรูปที่ 1 แม้ว่ายาในกลุ่ม mTORi กับ tacrolimus ออกฤทธิ์ที่โปรตีนชนิดเดียวกัน แต่เมื่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อนก็จะไปยับยั้งคนละตำแหน่งของ T-cell ทำให้เมื่อใช้ร่วมกันจะเป็นการเสริมฤทธิ์ของการกดภูมิคุ้มกัน<sup>24,25</sup>

Sirolimus มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 62 ชั่วโมง จึงให้ยาวันละ 1 ครั้ง ส่วน everolimus มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นกว่า โดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ  $28 \pm 7$  ชั่วโมง จึงให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง เช่นเดียวกับยากกลุ่ม CNIs ทั้ง sirolimus และ everolimus ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านกลุ่มเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP3A5 จึงต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาเช่นเดียวกัน รวมถึงยากกลุ่ม mTORi ได้แนะนำให้มีการติดตามระดับยาในเลือดด้วย<sup>25</sup>

ในปี ค.ศ. 2017 the International Liver Transplant Society (ILTS) ได้เผยแพร่รายงานการศึกษาทบทวนการใช้ everolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยได้ทบทวนจากวรรณกรรมต่าง ๆ มากกว่า 20 งานวิจัยและความเห็นของผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการใช้ ได้สรุปเกี่ยวกับการใช้ everolimus ในผู้ป่วยเปลี่ยนตับว่าใช้เป็น sparing immunosuppressive therapy ในผู้ป่วยที่มีผลไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยากกลุ่ม CNIs รวมถึงใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเนื่องจากมะเร็งตับ นอกจากนี้แล้วยังแนะนำว่าไม่ควรหยุด tacrolimus จนกว่าจะได้ everolimus trough level อย่างน้อย 3 ng/mL<sup>24</sup> โดยระดับ everolimus เป้าหมายในเลือดที่แนะนำคือ 3–8 ng/mL<sup>25</sup> สำหรับการให้ tacrolimus ร่วมกับ everolimus จะต้องการระดับยาเป้าหมายในเลือดทั้ง 2 รายการที่ 3–5 ng/mL<sup>12</sup>

ผลไม่พึงประสงค์ของ mTORi ทั้ง sirolimus และ everolimus คล้ายคลึงกัน ที่พบบ่อยได้แก่ มีแผลในช่องปาก แผลหายช้า ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง เกิดเลือดต่ำ เป็นต้น<sup>26</sup>

## • Corticosteroids

### Prednisolone

Prednisolone เป็นยากกลุ่ม oral corticosteroids

ที่นิยมใช้ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับในระยะ maintenance therapy ออกฤทธิ์โดยการจับกับ nuclear factor-KB (NF-KB) และ activator protein 1 (AP-1) ใน nucleus ของ T-cell ซึ่งเป็น transcription factors ส่งผลต่อการสร้าง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น interleukin-1, interleukin-6 จึงมีผลด้านการอักเสบและปรับภูมิคุ้มกันโดยลดการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวไปยังอวัยวะที่ปลูกถ่าย<sup>10</sup> การให้ยาจะเริ่มพิจารณาให้ในขนาดสูง จากนั้นค่อย ๆ ลดขนาดยาลง จนกระทั่งสามารถงดได้ในผู้ป่วยบางรายหลังจากปลูกถ่ายตับไปแล้ว 3 – 6 เดือน แต่ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจากสาเหตุ autoimmune disease แพทย์จะพิจารณาให้ขนาดต่ำต่อเนื่องไปตลอดชีวิต<sup>27</sup> สำหรับในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเนื่องจากไวรัสตับอักเสบชนิดซี การได้ยากกลุ่ม corticosteroids ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานอาจจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด reactivation ของไวรัสได้<sup>28</sup>

ผลไม่พึงประสงค์ของ prednisolone ที่สำคัญได้แก่ ภาวะยาลดการเผาผลาญอาหาร ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ความดันโลหิตสูง เป็นต้น<sup>26</sup>

## • ยากดภูมิคุ้มกันชนิดใหม่

ยากดภูมิคุ้มกันชนิดใหม่ที่ค้นพบส่วนมากประสบความสำเร็จในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ เช่น tofacitinib (กลุ่ม Janus kinase-3 inhibitors), sotrastaurin (กลุ่ม protein kinase C inhibitors), efalizumab, alefacept, belatacept และ voclosporin ซึ่งทั้งหมดไม่ประสบความสำเร็จในการศึกษาทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ทั้งนี้แนวทางในอนาคตสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจะเป็นการใช้เซลล์บำบัด (cell therapy) เช่น การใช้ dendritic cells, mesenchymal stem cells, macrophages และ regulatory T-cell ซึ่งข้อดีของการใช้เซลล์บำบัดคือทำให้ระบบภูมิคุ้มกันร่างกายที่จะไปกระตุ้นการทำลายอวัยวะที่ทำการปลูกถ่ายถูกกระตุ้นลดลง (downregulate) รวมถึงยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันไปยังตับใหม่ ทำให้ร่างกายเกิด

immune tolerance อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการใช้เซลล์บำบัดในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอยู่ระหว่างการศึกษาคงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในอนาคต<sup>9</sup>

## อภิปราย

การให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับใช้หลักการเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น เช่น ไต หัวใจ เป็นต้น คือ ให้ยาาร่วมกันหลายชนิดที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน แต่โดยภาพรวมของการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับระยะยาวจะทำให้จำนวนชนิดของยา รวมถึงขนาดยา เป้าหมายระดับยาที่ต้องการน้อยกว่าการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น เรียกได้ว่ามี immunologically privileged organ แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มยาหลักที่ใช้ ได้แก่ กลุ่ม calcineurin inhibitors หรือ mTORi ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านกลุ่มเอนไซม์ CYP 3A4/A5 จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้มาก ซึ่งในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่จะได้รับยารักษาโรคร่วมหลายชนิดอยู่เดิม จึงมีโอกาสเกิดปัญหาจากการใช้ยาได้

เภสัชกรจึงมีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ารับการปลูกถ่ายตับ (admit for ortho-topic liver transplant) ติดตามผู้ป่วยขณะเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจนกระทั่งจำหน่ายกลับบ้านและมาตรวจติดตามนัดต่อเนื่องที่คลินิกผู้ป่วยนอกหลังปลูกถ่ายตับ (post-liver transplant clinic) โดยเภสัชกรมีหน้าที่ในการค้นหา ประเมินแก้ไข และป้องกันปัญหาจากการใช้ยารวมถึงให้ข้อมูลสารสนเทศด้านยาแก่ทีมสหสาขาวิชาชีพ และประสานรายการยาผู้ป่วย (medication reconciliation) ซึ่งหากพบปัญหาจากการใช้ยา เภสัชกรจะแจ้งแพทย์ผู้เกี่ยวข้องรับทราบ เพื่อให้แพทย์พิจารณาต่อไป ปัญหาจากการใช้ยาที่พบบ่อยได้แก่ปัญหาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีผลต่อระดับยากดภูมิคุ้มกันในเลือด เภสัชกรจะสืบค้นข้อมูลด้านผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยามีผลไปเพิ่มหรือลดระดับยากดภูมิคุ้มกันในเลือด ระยะเวลาเริ่มต้นในการเกิดอันตรกิริยา ระยะเวลาที่ระดับยาคงที่ (steady state)

จากนั้นเภสัชกรจะประเมินข้อมูลและให้คำแนะนำแก่แพทย์ในการปรับขนาดยากดภูมิคุ้มกันอย่างเหมาะสม ปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เภสัชกรจะพิจารณาอาการที่เกิดขึ้นว่าสอดคล้องกับยาที่ผู้ป่วยได้รับหรือไม่ และปรึกษาแพทย์เพื่อแก้ไขปัญหาที่พบอย่างเหมาะสม ปัญหาความร่วมมือในการรับประทานยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งความร่วมมือในการรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน เภสัชกรจะทำการติดตามความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง การลืมรับประทานยาหรือการรับประทานยาคลาดเคลื่อนบ่อยจะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะปฏิเสธตับ ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาจะส่งผลให้เกิดภาวะตับวายและเสียชีวิตตามมาได้

ดังนั้น เภสัชกรจึงมีหน้าที่ในด้านการให้ความรู้และคำแนะนำเรื่องยากดภูมิคุ้มกัน ยารักษาโรคร่วมต่าง ๆ อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจจะเกิดขึ้น วิธีการติดตามระดับยากดภูมิคุ้มกันในกระแสเลือด และอธิบายให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญของความร่วมมือในการรับประทานยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการปฏิเสธตับ ทำให้ตับที่ปลูกถ่ายทำงานได้อย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตได้อย่างปกติและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

## บทสรุป

การปลูกถ่ายตับเป็นการผ่าตัดช่วยชีวิตผู้ป่วยตับวายระยะสุดท้ายเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ชีวิตต่อได้ ถึงแม้ว่าการปลูกถ่ายตับมีความเสี่ยงต่อการปฏิเสธอวัยวะที่น้อยกว่าการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ แต่ผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิตเพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะ ความร่วมมือในการรับประทานยาจึงเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่ง โดยยาหลักที่พิจารณาเลือกใช้ในปัจจุบันจะประกอบไปด้วย tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil หรือ enteric-coated mycophenolate sodium และ prednisolone โดย prednisolone สามารถงดในผู้ป่วยบางรายได้ รวมถึงมีการพิจารณาใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม mTORi เช่น sirolimus หรือ everolimus เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่มีผลไม่พึงประสงค์ต่อไต หรือการเกิดมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับยากดภูมิคุ้มกัน CNIs

ซึ่งยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับจะต้องพิจารณาให้อยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสม ยากดภูมิคุ้มกันบางชนิดเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ได้แก่ cyclosporin, tacrolimus, sirolimus และ everolimus จะมีการติดตามระดับยาอย่างต่อเนื่องให้อยู่ในช่วงการรักษาเพื่อลดความเสี่ยงของการปฏิเสธอวัยวะหรือการติดเชื้อแทรกซ้อนหากระดับยาดำหรือสูงเกินไป นอกจากนี้แล้วยังต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแบบไม่ตั้งใจ เนื่องจากยากลุ่ม

CNIs และ mTORi ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านกลุ่มเอนไซม์ CYP 3A4/A5 จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้สูง ดังนั้นเภสัชกรจึงมีบทบาทที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพในด้านการให้บริบาลทางเภสัชกรรมเพื่อให้ผู้ป่วยได้ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา รวมถึงได้ผลลัพธ์ในการรักษาทั้งในด้านอัตราการรอดของอวัยวะและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Shukla A, Vadeyar H, Rela M, Shah S. Liver transplantation: east versus west. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(3):243-53. doi: 10.1016/j.jceh.2013.08.004.
2. Rana A, Ackah RL, Webb GJ, Halazun KJ, Vierling JM, Liu H, et al. No gains in long-term survival after liver transplantation over the past three decades. *Ann Surg.* 2019;269(1):20-7. doi: 10.1097/SLA.00000000000002650.
3. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2018;102(5):727-43. doi: 10.1097/TP.0000000000002147.
4. Zaydfudim VM, Pelletier SJ. Towards steroid-free immunosuppression after liver transplantation. *Gut Liver.* 2016;10(4):495-6. doi: 10.5009/gnl16204.
5. Kim DG, Kim SH, Hwang S, Hong SK, Ryu JH, Kim BW, et al. Safety of tacrolimus monotherapy within 12 months after liver transplantation in the era of reduced tacrolimus and mycophenolate mofetil: national registry study. *J Clin Med.* 2022;11(10):2806. doi: 10.3390/jcm11102806.
6. Klintmalm GB, Nashan B. The role of mTOR inhibitors in liver transplantation: reviewing the evidence. *J Transplant.* 2014;2014:845438. doi: 10.1155/2014/845438.
7. Cvetkovski F, Hexham JM, Berglund E. Strategies for liver transplantation tolerance. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2253. doi: 10.3390/ijms22052253.
8. Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD007606. doi: 10.1002/14651858.CD007606.pub4.
9. Panackel C, Mathew JF, Fawas N M, Jacob M. Immunosuppressive drugs in liver transplant: an insight. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(6):1557-71. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.007.
10. Meneghini M, Bestard O, Grinyo JM. Immunosuppressive drugs modes of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021;54-55:101757. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101757.
11. Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(34):4225-33. doi: 10.3748/wjg.15.4225.
12. Kourkoumpetis T, Levitsky J. Immunosuppressive drug levels in liver transplant recipients: impact in decision making. *Semin Liver Dis.* 2019;39(4):414-21. doi: 10.1055/s-0039-1688443.
13. Monostory K. Metabolic drug interactions with immunosuppressants. In: Tsoulfas G, editor. *Organ donation and transplantation - current status and future challenges.* London: IntechOpen Limited; 2018. doi: 10.5772/intechopen.74524.

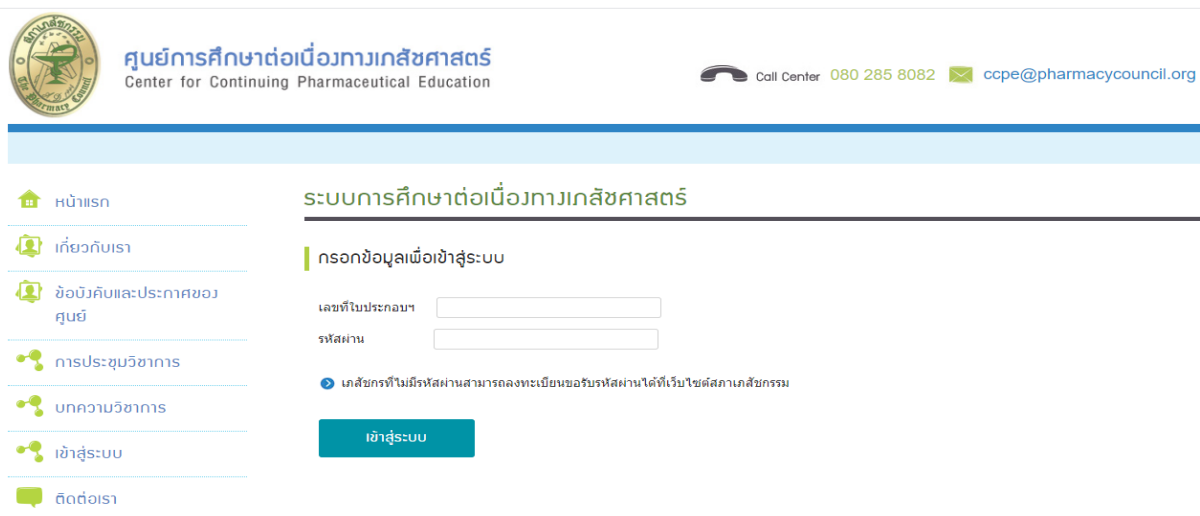
14. Schrem H, Lück R, Becker T, Nashan B, Klempnauer J. Update on liver transplantation using cyclosporine. *Transplant Proc.* 2004;36(9):2525-31. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.023.
15. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;46-47:101681. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101681.
16. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(10):623-53. doi: 10.2165/00003088-200443100-00001.
17. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1578-85. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01360.x.
18. Brunet M, Van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report. *Ther Drug Monit.* 2019;41(3):261-307. doi: 10.1097/FTD.0000000000000640.
19. Wicks SM, Lawal TO, Raut NA, Mahady GB. Chapter 28 - Interactions of commonly used prescription drugs with food and beverages. In: Bagchi D, editor. *Sustained energy for enhanced human functions and activity.* Academic Press - Elsevier; 2017. p. 465-77. doi: 10.1016/B978-0-12-805413-0.00028-4.
20. Mehtani R, Saigal S. Long term complications of immunosuppression post liver transplant. *J Clin Exp Hepatol.* 2023;13(6):1103-15. doi: 10.1016/j.jceh.2023.06.007.
21. Ferreira PCL, Thiesen FV, Pereira AG, Zimmer AR, Fröhlich PE. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Transplant.* 2020;34(8):e13997. doi: 10.1111/ctr.13997.
22. Alvarez-Elias AC, Yoo EC, Todorova EK, Singh RN, Filler G. A retrospective study on mycophenolic acid drug interactions: effect of prednisone, sirolimus, and tacrolimus with MPA. *Ther Drug Monit.* 2017;39(3):220-8. doi: 10.1097/FTD.0000000000000403.
23. Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(7):1055-70. doi: 10.1517/14740338.2015.1040388.
24. De Simone P, Fagioli S, Cescon M, De Carlis L, Tisone G, Volpes R, et al. Use of everolimus in liver transplantation: recommendations from a working group. *Transplantation.* 2017;101(2):239-51. doi: 10.1097/TP.0000000000001438.
25. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol.* 2014;31(1):22-32. doi: 10.1016/j.trim.2014.05.002.
26. Noble J, Terrec F, Malvezzi P, Rostaing L. Adverse effects of immunosuppression after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021;54-55:101762. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101762.
27. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl.* 2008;14(9):1281-6. doi: 10.1002/lt.21525.
28. Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, Netto GJ, Washburn K, Rudich SM, et al. A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Liver Transpl.* 2011;17(12):1394-403. doi: 10.1002/lt.22417.

## คำชี้แจง

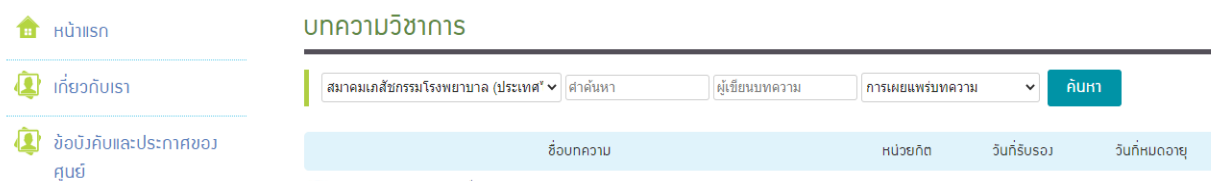
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล  
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ในเว็บไซต์  
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม [www.ccpe.pharmacycouncil.org](http://www.ccpe.pharmacycouncil.org) โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ  
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง  
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่  
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูล  
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน  
เกณฑ์