

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลกระทบจากภาวะ Delay Graft Function ต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมุสในเลือดต่อขนาดยาในวันที่ 3 หลังจากปลูกถ่ายไต

เขมจิรา เยาวกุลพัฒนา และ สมฤทัย วัชรารัตน์

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ ภาวะ delay graft function อาจส่งผลกระทบต่อระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไต **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาผลกระทบจากภาวะ DGF ต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมุสในเลือดต่อขนาดยาในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต **วิธีการศึกษา** การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย 151 คน ที่ได้รับยาทาโครลิมุสในขนาด 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน 1 ครั้ง ตามด้วย 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง แล้ววัดระดับยาในเลือดก่อนรับประทานยาในวันที่ 3 **ผลการศึกษา** พบผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด DGF มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมุสในเลือดต่อขนาดยาสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด DGF [101.79 (IQR: 60.15, 132.09) เทียบกับ 64.69 (IQR: 42.85, 97.70) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน; $p = 0.008$] **วิจารณ์และสรุป** ผู้ป่วยที่เกิด DGF มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมุสในเลือดต่อขนาดยาในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด DGF อย่างมีนัยสำคัญ

Keywords: ● ทาโครลิมุส ● ระดับความเข้มข้นของยาต่ำสุดในเลือด ● การทำงานของไตที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

เวชสารแพทย์ทหารบก 2558;68:121-7.

บทนำ

ทาโครลิมุสเป็นยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitor ที่มีการใช้แพร่หลายในปัจจุบันสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เนื่องจากพบว่ายามีประสิทธิภาพสูง ความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตต่ำส่งผลให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดของไต และอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น แนวโน้มการใช้ยาทาโครลิมุสจึงเพิ่มขึ้นเป็นลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับอดีตที่ผ่านมา¹⁻⁴ ทั้งนี้ KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552 ได้แนะนำให้ใช้ยาทาโครลิมุส หรือซัยคลอสปอรินส์ก่อนหรือพร้อมกับการทำปลูกถ่ายไต ร่วมกับ antiproliferative agent และ/หรือ corticosteroid⁵

ทาโครลิมุสมีขนาดช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) เภสัชจลนศาสตร์ของยามีความผันแปรระหว่างบุคคล

และความผันแปรภายในบุคคลค่อนข้างสูง (high intra-and interindividual variation) ดังนั้นการติดตามเพื่อปรับระดับยาในเลือดจึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่สูงสุด⁶ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยต้องได้รับยาทาโครลิมุสก่อนที่จะตรวจเลือดเพื่อวัดระดับยาแล้วจึงจะสามารถปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้ จึงยังคงเป็นเรื่องท้าทายที่จะกำหนดขนาดยาทาโครลิมุสเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายในระยะเวลาย่นรวดเร็วหลังการปลูกถ่ายไต เนื่องจากมีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดต่ำกว่าระดับเป้าหมายในช่วงสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายไตมีความเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมาย⁷⁻¹⁰ ทั้งนี้การเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไตมีความสำคัญทางคลินิก กล่าวคืออาจส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตแบบเรื้อรังและทำให้เกิดการสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่ายตามมา¹¹ โดยปัจจุบันยังคงพบรายงานของการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตร้อยละ 10.4¹²

นอกจากปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทาโครลิมุสแล้วยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแต่ละรายยังมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตแตกต่างกันออกไปตามปัจจัยที่มา

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 4 มิถุนายน 2558 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 17 กรกฎาคม 2558

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ผศ. ภญ. ดร.สมฤทัย วัชรารัตน์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กทม. 10330 โทรศัพท์ 02-218-8403 E-mail: somratai.v@pharm.chula.ac.th, somrataiv@yahoo.com

เกี่ยวข้อง ทั้งปัจจัยจากผู้บริจาคไต ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยเอง และปัจจัยจากการปลูกถ่ายอวัยวะ ปัจจัยหนึ่งที่สำคัญคือการเกิดการทำงานของไตที่ได้รับการปลูกถ่ายไตช้า (delay graft function; DGF) เนื่องจากเกิดภาวะไตอักเสบเฉียบพลันหลังจากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต^{5,13} โดยมีสมมติฐานว่าระหว่างที่เกิด DGF มีการเกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลทำให้เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตหรือเร่งให้เกิด interstitial nephritis และ tubular atrophy (IF/TA) ซึ่งจะส่งผลให้อัตราการรอดของไตลดลง¹⁴ ในปี พ.ศ. 2552 Yarlagadda และคณะ¹³ ทำ meta-analysis จาก 11 การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 4,995 คน พบว่ากลุ่มที่เกิด DGF จะมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด DGF (pool incidence ร้อยละ 49 (798/1606) และ 35 (1,149/3,389) ตามลำดับ, $p < 0.001$) และพบว่า relative risk ของการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตจากการเกิด DGF เท่ากับ 1.38 (95%CI: 1.29-1.47) และจากการศึกษาของ Kuypers และคณะ ปี พ.ศ. 2553¹⁵ ที่พบว่าในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตและได้รับยาโครลิมูสร่วมกับ mycophenolate mofetil (MMF) และ methylprednisolone ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DGF จะมีระดับยาโครลิมูสสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิด DGF แม้ว่าจะได้ยาโครลิมูสในขนาดเริ่มต้นเท่ากันคือ 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน [19.3 (Interquartile range, IQR: 15.4, 21.8) เทียบกับ 16.0 (IQR: 12.0, 20.0) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร, ตามลำดับ ($p = 0.035$)]

นอกจากนี้ ระดับยาโครลิมูสในเลือดที่สูงเกินไปอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไต (recovery) ของการทำงานของไตในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ DGF ได้ด้วย และแม้ว่าไม่ปรากฏหลักฐานว่า glomerular filtration rate มีผลกระทบต่อระดับยาโครลิมูสในเลือด แต่ก็ยังขาดการศึกษาถึงผลกระทบของ DGF ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาโครลิมูสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยซึ่งโดยทั่วไปได้รับยาโครลิมูสในขนาดเริ่มต้นต่ำกว่าขนาดยาที่รายงานไว้ในการศึกษาในประชากรผิวขาวประมาณครึ่งหนึ่ง

ข้อมูลระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาโครลิมูสในเลือดต่อขนาดยาที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับต่อวันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาโครลิมูสเป็นยาหลักร่วมกับ MMF หรือ mycophenolate sodium (EC-MPS) และ corticosteroid และผลกระทบของภาวะ DGF ต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาโครลิมูสในเลือดต่อขนาดยาที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับต่อวันจะมีประโยชน์ในการนำไปใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาโครลิมูสช่วยลดปัจจัย

เสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อหาระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาโครลิมูสในเลือดต่อขนาดยาโครลิมูสที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับต่อวันในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต
2. เพื่อเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาโครลิมูสในเลือดต่อขนาดยาโครลิมูสในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DGF และกลุ่มที่ไม่เกิด DGF

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนไตที่ได้รับการตรวจติดตามที่คลินิกปลูกถ่ายไตที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2557 ถึง เดือนมีนาคม พ.ศ. 2558

กลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ตัวอย่างในการวิจัยคือ ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกรายที่ได้รับยาโครลิมูสที่ได้รับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีและมาตรวจติดตามที่คลินิกปลูกถ่ายไตในช่วงเวลาดังกล่าวและมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้า ประกอบด้วย

- 1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- 2) ได้รับยาโครลิมูส เป็น primary prevention regimen
- 3) ได้รับ MMF หรือ EC-MPS เป็น antiproliferative agents

เกณฑ์การคัดออก ประกอบด้วย

- 1) ผู้ป่วยมีการปลูกถ่ายมากกว่าหนึ่งอวัยวะ
- 2) Hyperacute rejection
- 3) Non-functioning graft
- 4) ABO incompatibility kidney transplantation
- 5) ได้รับ anti-thymocyte globulin เป็น induction therapy
- 6) ผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาโครลิมูสโดยผ่านทางกระบวนการกระตุ้นหรือยับยั้งเมตาบอลิซึม

ของ cytochrome P450 (CYP) 3A4, 3A5 และ P-glycoprotein (P-gp) อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, nifedipine, diltiazem, ketoconazole, fluconazole, itraconazole, clotrimazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, erythromycin, protease inhibitors ยกเว้นยา methylprednisolone และ prednisolone ในสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต¹⁶

- 7) ผู้ป่วย active liver disease หรือ hypoalbuminemia (serum albumin < 3 gm/dL)
- 8) ผู้ป่วยที่มีการปรับขนาดยาทาโครลิมัสหลังจากได้รับ loading dose ก่อนได้รับการเจาะเลือดในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต
- 9) ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาทาโครลิมัสขนาดเดิมติดต่อกันอย่างน้อย 3 dose ในสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต
- 10) ผู้ป่วยที่รับประทานยาผิดหรือรับประทานยาไม่ต่อเนื่อง (จากข้อมูลในเวชระเบียน)
- 11) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้จากเวชระเบียน

Immunosuppressive drug regimen

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาทาโครลิมัส 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ก่อนได้รับการปลูกถ่ายไต 2 ชั่วโมง (วันที่ 0) ตามด้วย 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้งร่วมกับ MMF หรือ EC-MPS และ corticosteroids ทำการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมัสในเลือดครั้งแรกในตอนเช้าวันที่ 3 หลังจากปลูกถ่ายไต ก่อนปรับขนาดยาทาโครลิมัส

ผู้ป่วยที่ได้รับ Induction therapy ได้รับ basiliximab 20 มิลลิกรัมก่อนปลูกถ่ายไต (วันที่ 0) และวันที่ 4 หลังปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ MMF หรือ EC-MPS และ corticosteroids ในวันที่เริ่มการปลูกถ่ายไต แนวทางการให้ corticosteroids ประกอบด้วย methylprednisolone 1,000 มิลลิกรัม intravenous bolus วันที่ 0, 500 มิลลิกรัม วันที่ 1, 250 มิลลิกรัม วันที่ 2, 125 มิลลิกรัม วันที่ 3

คำจำกัดความในการวิจัย

1. ระดับความเข้มข้นของยาต่ำสุดในเลือด หมายถึง ระดับความเข้มข้นของยาที่วัดก่อนที่รับประทานยามื้อเช้า (12 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาทาโครลิมัสมื้อเย็นของวันก่อนหน้า)

2. วันที่ 0 หมายถึง วันที่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต
3. วันที่ 3 หมายถึง วันที่ 3 หลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งผู้ป่วยได้รับการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมัสครั้งแรก หลังจากได้รับยาทาโครลิมัส loading dose 1 ครั้ง ในวันผ่าตัดตามด้วย maintenance dose ในขนาดคงที่
4. DGF หมายถึง ผู้ป่วยได้รับการทำ dialysis ใน 7 วันแรก หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง จากฐานข้อมูลเวชระเบียนและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
2. รวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามที่คลินิกปลูกถ่ายไตในช่วงเวลาที่กำหนด โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา ผลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ขนาดยารวมถึงเก็บข้อมูลอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาทาโครลิมัส และข้อมูลการเกิด DGF จากเวชระเบียน
3. รวบรวมข้อมูลระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมัสในเลือด ซึ่งวัดใน whole blood โดยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) method with ARCHITECT system® i2000SR (Abbott, Abbott Diagnostic, USA)¹⁷
4. วิเคราะห์ข้อมูล
5. อภิปรายผลและสรุปผล

การวิเคราะห์ข้อมูล

การทดสอบสมมติฐานในการวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ค่า 0.05 (2-tail) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป IBM SPSS statistics 22 (IBM Corp., Bangkok, Thailand) ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงข้อมูลเป็นความถี่ และร้อยละ ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายแบบปกติแสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิตและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายไม่ปกติแสดงข้อมูลเป็นค่ามัธยฐานและ interquartile range (IQR; โดยแสดงค่า 1st quartile, 3rd quartile) และเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณโดยใช้ Mann-Whitney U test

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยทั้งหมดที่มารับบริการในช่วงเวลาดังกล่าว 171 คน

เป็นผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์คัดเลือกจำนวน 151 คน ในจำนวนนี้เป็นชาย 98 คน (ร้อยละ 64.9) อายุเฉลี่ย ณ วันที่ทำการปลูกถ่ายไตประมาณ 42.6 ปี สาเหตุส่วนใหญ่ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายยังไม่ทราบแน่ชัด และพบว่าผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาร้อยละ 17.2 เกิด DGF ดังแสดงในตารางที่ 1

ในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตซึ่งเป็นวันที่มีการติดตามวัดระดับยาทาโครลิมุสครั้งแรกหลังจากผู้ป่วยได้รับยาโครลิมุส loading dose 1 ครั้งตามด้วย maintenance dose ในขนาดคงที่พบว่าค่ามัธยฐานระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมุสในเลือด

เท่ากับ 6.1 (IQR: 4.0, 9.3) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐานของระดับความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับ 68.04 (IQR: 43.73, 105.24) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DGF มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด DGF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [มัธยฐาน 101.79 (IQR: 60.15, 132.09) เทียบกับ 64.69 (IQR: 42.85, 97.70) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, ตามลำดับ (p = 0.008)] ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	n = 151
เพศชาย: จำนวน (ร้อยละ)	98 (64.9)
อายุ ณ วันที่ทำการปลูกถ่ายไต: ปี (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	42.55 $\pm$ 11.28
น้ำหนักตัว: กิโลกรัม (มัธยฐาน (interquartile range))	56.3 (50.2, 65.0)
ดัชนีมวลกาย: กิโลกรัม/เมตร ² [มัธยฐาน (interquartile range)]	21.43 (19.12, 23.54)
Previous kidney transplant: จำนวน (ร้อยละ)	3 (2.0)
สาเหตุของภาวะไตวายขั้นสุดท้าย: จำนวน (ร้อยละ)	
ไม่ทราบสาเหตุ	94 (62.3)
Chronic Glomerulonephritis	17 (11.3)
Immunoglobulin A nephropathy	13 (8.6)
Diabetic mellitus	5 (3.3)
Hypertension	4 (2.6)
Lupus nephritis	4 (2.6)
Polycystic kidney disease	2 (1.3)
Others	12 (8.0)
จำนวน Human leukocyte antigen mismatch: [มัธยฐาน (interquartile range)]	3 (2, 4)
จำนวนผู้ป่วยที่มี Panel reactive antibody มากกว่าร้อยละ 20: จำนวน (ร้อยละ)	25 (16.6)
ผู้บริจาคที่มีชีวิต: จำนวน (ร้อยละ)	94 (62.3)
อายุของผู้บริจาคไต: ปี (มัธยฐาน (interquartile range))	42.00 (31.75, 49.00)
การใช้ยา Anti-interleukin 2: จำนวน (ร้อยละ)	93 (61.6)
การใช้ยา Mycophenolate mofetil: จำนวน (ร้อยละ)	129 (85.4)
การใช้ยา Mycophenolate sodium: จำนวน (ร้อยละ)	22 (14.6)
การใช้ยา Corticosteroid: จำนวน (ร้อยละ)	151 (100.0)
Cold ischemic time: ชั่วโมง (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ^a	20.08 $\pm$ 5.03
Expanded criteria donor: จำนวน (ร้อยละ) ^b	11 (19.3)
Delay graft function: จำนวน (ร้อยละ)	26 (17.2)
ซีโมโกลบิน: กรัมต่อเดซิลิตร (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	11.4 $\pm$ 1.8
อัลบูมิน: กรัมต่อเดซิลิตร (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	39.9 $\pm$ 5.5
Aspartate aminotransferase: U/L [มัธยฐาน (interquartile range)]	17.5 (14.0, 25.0)
Alanine aminotransferase: U/L [มัธยฐาน (interquartile range)]	29.0 (24.8, 37.0)

หมายเหตุ ^aCold ischemia time วิเคราะห์จากผู้บริจาคที่เสียชีวิต, ^bExpanded criteria donor หมายถึง ผู้บริจาคไตที่สมองตายเมื่ออายุ 60 ปีขึ้นไป หรือ ผู้บริจาคไตสมองตายเมื่ออายุ 50 ปีขึ้นไปที่มีคุณสมบัติอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อต่อไปนี้คือ มีประวัติเป็นความดันโลหิตสูง, terminal serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, เสียชีวิตจาก cerebrovascular accident

ตารางที่ 2 ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมุสในเลือดและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน ในวันที่ 3 หลังการปลูกถ่ายไต^a

	ทั้งหมด (n = 151)	กลุ่มที่ไม่เกิด DGF (n = 125)	กลุ่มที่เกิด DGF (n = 26)	p-value ^b
ขนาดยาทาโครลิมุส: มิลลิกรัม/วัน	5.0 (4.0, 6.0)	5.0 (4.0, 6.0)	5.0 (4.0, 6.0)	0.824
ขนาดยาทาโครลิมุส: มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	0.091 (0.081, 0.098)	0.093 (0.084, 0.099)	0.083 (0.072, 0.088)	0.001
ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมุสในเลือด: นาโนกรัม/มิลลิลิตร	6.1 (4.0, 9.3)	5.9 (3.9, 8.4)	8.1 (4.3, 11.8)	0.072
ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมุสในเลือดต่อขนาดยา ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน: นาโนกรัม/มิลลิลิตร ต่อ มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/วัน	68.04 (43.73, 105.24)	64.69 (42.85, 97.70)	101.79 (60.15, 132.09)	0.008

DGF: Delay graft function; ^aแสดงข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (interquartile range); ^bเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะ DGF; Mann-Whitney U test

วิจารณ์

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 151 คน ได้รับสูตรยากดภูมิคุ้มกัน คือ ทาโครลิมุสร่วมกับ MMF หรือ EC-MPS และ corticosteroid ซึ่งเป็นสูตรที่นิยมใช้ในประเทศไทยในปัจจุบัน เนื่องจากพบอุบัติการณ์อัตราการรอดของไตสูงถึงร้อยละ 90-95 และพบการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตต่ำคือร้อยละ 10-20 ในระยะ 1 ปีแรกหลังปลูกถ่ายไต¹⁸ และจากรายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2556 ของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย¹⁹ ได้รายงานไว้ว่า ในปี พ.ศ. 2556 ทาโครลิมุสเป็นยาที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับในวันที่ออกจากโรงพยาบาลมากที่สุดคือร้อยละ 79.6 นอกจากนี้จากรายงานยังพบว่าผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตในปี พ.ศ. 2556 มีอัตราการรอดของไตร้อยละ 93.8 และมีอัตราการรอดชีวิตสูงถึงร้อยละ 96.9 ใน 1 ปีแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

การศึกษานี้พบว่าค่ามัธยฐานของระดับความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสในวันที่ 3 หลังการได้รับการปลูกถ่ายไตเท่ากับ 68.04 (IQR: 43.73, 105.24) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิด DGF และกลุ่มที่เกิด DGF พบว่ากลุ่มที่เกิด DGF มีค่ามัธยฐานของระดับความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสเป็น 2 เท่าของกลุ่มที่ไม่เกิด DGF โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DGF มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิด DGF [101.79 (IQR: 60.15, 132.09) เทียบกับ 64.69 (IQR: 42.85, 97.70) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ตามลำดับ (p = 0.008)] สอดคล้องกับการศึกษาของ Kuypers และ

คณะ ที่รายงานว่าในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DGF จะมีระดับยาทาโครลิมุสสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิด DGF โดยมีขนาดยาทาโครลิมุสเริ่มต้นไม่ต่างกัน ทั้งนี้ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงกลไกที่ DGF ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของทาโครลิมุส แต่มีข้อสันนิษฐานว่า อาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการทำงานร่วมกันของ P-gp และ CYP3A ที่เปลี่ยนแปลงไป ซึ่ง P-gp และ CYP3A มีบทบาทสำคัญในการเมตาบอลิซึมยาทาโครลิมุส¹⁵ อย่างไรก็ดีตามหากสามารถแก้ไขให้ไตที่ปลูกถ่ายสามารถกลับมาทำงานเป็นปกติได้ DGF ก็ไม่น่าจะส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดของไตในระยะยาว²⁰

ผลการศึกษานี้ได้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการวางแผนติดตามวัดระดับยาในผู้ป่วยที่ได้รับทาโครลิมุสเป็นยาหลัก และได้รับร่วมกับ MMF หรือ EC-MPS และ corticosteroid หลังการปลูกถ่ายไต โดยแนะนำให้ติดตามวัดระดับยาทาโครลิมุสอย่างใกล้ชิดในช่วงสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไตโดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DGF เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดในวันที่ 3 สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด DGF หากให้ยาในขนาดเริ่มต้นที่เท่ากันเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

สรุป

ในวันที่ 3 หลังการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับทาโครลิมุสเป็นยาหลักตั้งแต่วินาทีแรกพร้อมกับ MMF หรือ

EC-MPS และ corticosteroid มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาทาโครลิมุสในเลือดต่อขนาดยาทาโครลิมุสที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับต่อวันอยู่ในช่วงกว้าง โดยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 68.04 (IQR: 43.73, 105.24) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรต่อมิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หากให้ยาทาโครลิมุสในขนาดเริ่มต้นที่เท่ากัน ผู้ป่วยที่เกิด DGF จะมีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดในวันที่ 3 สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด DGF

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ คณะอาจารย์ แพทย์ ภาสกร พยาบาลและเจ้าหน้าที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้ให้ความช่วยเหลือจนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนจาก "ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช"

เอกสารอ้างอิง

- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;6:1111-31.
- Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810.
- Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1999;318:1104-7.
- Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): A comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplant* 1999;13:209-20.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1-168.
- Ihara H, Shinkuma D, Ihikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients importance of trough level as a practical indicator. *Int J Urol* 1995;2:151-5.
- Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, Vanrenterghem Y, Donck J, Heeman U, et al. Low systemic exposure to tacrolimus correlates with acute rejection. *Transplant Proc* 1999;31:296-8.
- O'Seaghdha CM, McQuillan R, Moran AM, Lavin P, Dorman A, O'Kelly P, et al. Higher tacrolimus trough levels on days 2-5 post-renal transplant are associated with reduced rates of acute rejection. *Clinical transplant* 2009;23:462-8.
- Borobia AM, Romero I, Jimenez C, Gil F, Ramirez E, Gracia RD, et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection. *Ther Drug Monit* 2009;31:436-42.
- Staatz C, Taylor P, Tett S. Low tacrolimus concentration and increase risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1672-9.
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Pugh JD, Leichtman AB, et al. Increase impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 2000;70:1098-100.
- Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, Weimar W, Ekberg H, Kaplan B, et al. Tacrolimus predose concentrations do not predict the risk of acute rejection after renal transplantation: a pooled analysis from three randomized-controlled clinical trials. *Am J Transplant* 2013;13:1253-61.
- Yarlagadda SG, Coca SG, Jr RNF, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1039-47.
- Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *The Lancet* 2004;364:1814-27.
- Kuypers DRJ, de Jonge H, Naesens M, Vanrenterghem Y. A prospective, open-label, observational clinical cohort study of the association between delayed renal allograft function, tacrolimus exposure, and CYP3A5 genotype in adult recipients. *Clin Ther* 2010;32:2012-23.
- Tatro DS. Drug interaction facts. United States of America: Wolters Kluwer Health, 2013.
- Abbott Laboratories. Architect System: tacrolimus [manufacturer's information]. United State of America.
- Danovitch GM. Immunosuppression medications and protocols for kidney transplantation. In: Danovitch GM, (ed.). *Handbook of kidney transplantation*. 5th ed. 77-126.
- รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2556. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย.
- Chatziantoniou C, Dussaule JC. Is kidney injury a reversible process? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:76-81.

Impact of Delay Graft Function on Dose Normalized Tacrolimus Trough Concentration on Day 3 Post-kidney Transplantation

Khemjira Yaowakulpatana and Somratai Vadcharavivad

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

Abstract: Delayed graft function may influence tacrolimus concentration early after kidney transplantation.

Objective: To determine the impact of DGF on dose-normalized concentration of tacrolimus on day 3 after kidney transplantation. **Methods:** A retrospective study in 151 Thai kidney transplant recipients who received tacrolimus 0.1 mg/kg single dose, then 0.05 mg/kg every 12 hours. Whole blood concentration of tacrolimus was measured before the morning dose of day 3. **Results:** Patients with DGF had higher dose-normalized trough concentration of tacrolimus than those without DGF [101.79 (IQR: 60.15, 132.09) vs. 64.69 (IQR: 42.85, 97.70) ng/ml per mg/kg/day; $p = 0.008$]. **Conclusion:** On day 3 post-kidney transplantation, patients with DGF had significance higher dose-normalized trough concentration of tacrolimus than those without DGF.

Keywords: ● Tacrolimus ● Trough concentration ● Delay graft function

RTA Med J 2015;68:121-7.

