

เภสัชจลนศาสตร์คลินิก และมุมมองของการตรวจติดตามระดับยา mycophenolate ในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายไต

พัชราภรณ์ สุชชาดา

หน่วยวิจัยการบริบาลทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 65000

Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring Aspects of Mycophenolate in Post-Kidney Transplantation

Patcharaporn Sudchada

Pharmaceutical Care Research Unit, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

Mycophenolic acid (MPA) เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับการยืนยันแล้วว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ และใช้กันอย่างแพร่หลาย เพื่อป้องกันการปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เนื่องจาก MPA เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ดังนั้น การตรวจติดตามระดับยาในเลือดจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ต้องพิจารณา ในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา ผลการศึกษาหลายการศึกษาพบว่า ระดับยาดำสุดก่อนให้ยาครั้งต่อไป (trough concentration) มีความสัมพันธ์ในระดับต่ำ กับประสิทธิภาพและความปลอดภัย จึงอาจไม่เหมาะสมสำหรับการใช้เป็นตัวชี้วัด เมื่อเทียบกับ พื้นที่ใต้กราฟระหว่าง ความเข้มข้นของยา และเวลา (area under the drug concentrations-time curve, AUC) นอกจากนี้ MPA เป็นยาที่มีความผันแปรภายใน และระหว่างตัวบุคคลสูง ซึ่งมีหลายปัจจัยที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์คลินิกของยานี้ เช่น เชื้อชาติ เพศ การทำงานของไต การทำงานของตับ เวลาหลังการปลูกถ่ายไต อัลบูมินในกระแสเลือด โรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วม ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ และยาอื่นๆ ที่ได้รับร่วมด้วย เป็นต้น ดังนั้น การตรวจติดตามระดับยาในเลือดของ MPA จึงไม่ได้เป็นข้อแนะนำที่ต้องปฏิบัติในทุกกราย แต่อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพิษจากยา ดังนั้นการติดตามการตอบสนอง จากอาการ และอาการแสดงทางคลินิกจึงเป็นการปฏิบัติที่เหมาะสมที่สุดในปัจจุบัน สำหรับการปรับขนาดยา MPA

Mycophenolic acid (MPA) is proved to be an effective immunosuppressive agent and has been widely used in combinations with other immunosuppressive agents to prevent allograft rejection in post-kidney transplantation. Since MPA has a narrow therapeutic window, therapeutic monitoring of the drug has been an important issue. Over the past decade, numerous studies have reported that the trough concentration of MPA is less suitable than the area under the drug Concentration-time curve (AUC) as a parameter for the monitoring of MPA, due to poor relationship between the trough concentration and the efficacy and safety of the drug. Moreover, it has been noted that the pharmacokinetics of MPA has high inter- and intra-individual variabilities. Numbers of factors may have influences on MPA clinical pharmacokinetics including ethnicity, gender, renal and liver functions, time-post-transplant, serum albumin, co-morbidities, other immunosuppressive agents, and other non-immunosuppressive agents. Therefore, therapeutic drug monitoring of MPA is not routinely recommended in practice but may be beneficial in patients with high risk of immunologic response or drug toxicity. At present, monitoring through clinical responses is the best way in clinical practice.

บทนำ

ยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต เพื่อป้องกันการปฏิเสธไต (allograft rejection) ได้แก่ calcineurin inhibitors: CNI (cyclosporine และ tacrolimus) mTor inhibitors (sirolimus และ everolimus)¹⁻⁵ นอกจากนี้ยังมียาอีกชนิดหนึ่งที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ mycophenolic acid (MPA) ซึ่งอยู่ในกลุ่ม antimetabolites ยา MPA เป็นยาที่มีช่วงยาผลการรักษาแคบ (narrow therapeutic window) และมีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ ระหว่างตัวบุคคล (inter-variability) และในบุคคล (intra-variability)¹ สูง ปัจจัยหลายอย่างอาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ ของยานี้ ได้แก่ เชื้อชาติ เพศ การทำงานของไต การทำงานของตับ เวลาหลังการปลูกถ่ายไต อัลบูมินในกระแสเลือด โรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วม รวมถึง ยากดภูมิคุ้มกันอื่น และยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ²⁻²³

ปัจจุบัน MPA มีการผลิตออกสู่ท้องตลาด ทั้งหมด 2 รูปแบบ คือ mycophenolate mofetil (MMF) และ enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS)^{11,12} โดยยา MMF 1 กรัม เทียบเท่ากับ EC-MPS 720 มิลลิกรัม ทั้งในด้านของ ระดับความเข้มข้นของ MPA, mycophenolic acid glucuronide (MPAG) และ Acyl-MPAG (AcMPAG) ในเลือด รวมถึงการยับยั้ง inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)¹ อย่างไรก็ตามยาทั้งสองรูปแบบนี้อาจมีความแตกต่างกันในมุมมองของการตรวจติดตามระดับยาในเลือด

เมื่อเทียบกับ MMF กระบวนการดูดซึมยา ในรูปแบบ EC-MPS จะช้ากว่า ทำให้ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด (maximum concentration, Cmax) มีความแตกต่างกัน และทำให้กระบวนการเกิด enterohepatic recirculation เกิดช้าลงด้วยในที่สุด อาจส่งผลให้ ระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งต่อไป (trough concentration, Ctrough) ของ MPA สูงขึ้น และมีความแตกต่างกันระหว่างตัวบุคคลสูงร่วมกับ ความแตกต่างระหว่างแต่ละบุคคลด้านเภสัชจลนศาสตร์ จึงทำให้ แนวคิดของการตรวจติดตามระดับ Ctrough สำหรับ MMF ที่เป็นปัญหาเดิมอยู่ก่อนแล้ว ยิ่งเป็นปัญหามากขึ้น สำหรับ EC-MPS²⁴ เนื่องจากไม่สามารถทำนายระดับความเข้มข้นของยา MPA เมื่อเวลาเปลี่ยนแปลงได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ และไม่สามารถนำหลักการ จำกัดการสุ่มตัวอย่าง (limit sampling) สำหรับการตรวจติดตามระดับยาในเลือด ไปใช้ได้²⁴

ยาที่ควรมีการตรวจติดตามระดับยาในเลือดนั้น ควรเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ประสิทธิภาพ และอาการข้างเคียงของยาต้องสัมพันธ์โดยตรงกับระดับยาในเลือดอย่างชัดเจน และมีความแตกต่างทางด้าน เภสัชจลนศาสตร์ ทั้งภายในและระหว่างตัวบุคคล ในปัจจุบันข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือด กับประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclosporine, tacrolimus หรือ sirolimus เป็นที่ชัดเจน ดังนั้นยาเหล่านี้จึงเหมาะที่จะทำการตรวจติดตามระดับยาในเลือด และใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามสำหรับ MPA นั้น ความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพ และความปลอดภัยกับระดับยาในเลือดยังไม่ชัดเจน รวมทั้งข้อมูลของ MPA ยังไม่เพียงพอ จึงยังเป็นข้อโต้แย้งในการกำหนดให้ตรวจติดตามระดับยาในเลือดของ MPA เป็นมาตรฐานที่ต้องปฏิบัติในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต²⁵

เภสัชจลนศาสตร์ ของ mycophenolate

MPA มีคุณสมบัติเป็น noncompetitive, selective, reversible inhibitor ของ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการสร้าง guanosine nucleotides ของวิถีแบบ *de novo*²⁶ MMF และ EC-MPS ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้มากกว่าร้อยละ 90^{2,27} หลังจาก MMF ผ่านกระบวนการ hydrolysis ในทางเดินอาหาร ได้เป็น MPA จากนั้น MPA จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เวลาตั้งแต่ได้รับยาจนถึงเวลาที่ยา มีระดับสูงสุดในเลือด Cmax คือ 1-2 ชั่วโมง (time to maximum concentration, Tmax)^{2,28} และ Tmax ของ EC-MPS จะประมาณ 4 ชั่วโมงหลังจากการรับประทาน^{29,30}

เมื่อ MPA ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด จะผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) ที่เซลล์เยื่อทางเดินอาหาร ตับ และไตได้เป็น mycophenolic acid glucuronide (MPAG) ซึ่งเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (inactive metabolite) และ acyl-MPAG ซึ่งบทบาทของ acyl-MPAG ยังไม่แน่ชัด สำหรับ MPAG ประมาณร้อยละ 40 (ร้อยละ 10-60) จะถูกขับออกทางน้ำดี โดยโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการขนส่ง เรียกว่า multidrug resistance-associated protein 2 (MRP-2 หรือ ABC2) หลังจากนั้นจะถูกสลายหมู่ glucuronide ออกโดยแบคทีเรียในลำไส้ และถูกดูดกลับเข้าสู่กระเลือดอีกครั้งหนึ่ง เรียกกระบวนการนี้ว่า enterohepatic recirculation MPAG และ acyl-MPAG ถูกขับออกจากร่างกายโดยกระบวนการ

tubular secretion ผ่านโปรตีน MRP-2 ทำให้ MPA ประมาณร้อยละ 95 ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของ glucuronide metabolite นอกจากนี้ MPA และ MPAG จับกับ albumin ประมาณร้อยละ 97 และ 82 ตามลำดับ ดังนั้น protein binding จึงมีความสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าวด้วย¹

ปัจจัยที่มีผลต่อความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ ของ MPA มีความแตกต่างกันภายในตัวบุคคล (within-subject variability) และระหว่างบุคคล (between-subject variability) สูง²⁻²³ ซึ่งอาจเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่

ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต AUC ของ MPA ในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายไต จะต่ำกว่า AUC ของ MPA ในช่วง 1-6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตประมาณ ร้อยละ 30-50 การเพิ่ม AUC ของ MPA เมื่อเวลาผ่านไป อาจเนื่องจากหลายปัจจัย เช่น การลดลงของขนาด steroids, cyclosporine หรือ tacrolimus รวมถึงการที่ไตทำงานดีขึ้น ทำให้ระดับอัลบูมินในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น MPA อิสระ (Free fraction ของ MPA) จึงลดระดับลง ส่งผลให้ เมตาบอลิซึมของ MPA ลดลง ทำให้ความเข้มข้นของ MPA โดยรวมในเลือดสูงขึ้น เป็นต้น²⁻⁵

การทำงานของไต หากผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง ทำให้การขับออกของ MPAG ลดลง ในผู้ป่วยที่มี GFR < 25 mL/min นั้น ระดับของ MPAG จะสะสมมากกว่าปกติถึง 3-6 เท่า ซึ่ง MPAG ที่สูงขึ้นจะไปแข่งขัน และแทนที่ MPA ที่ binding sites ของ albumin ในเลือด นอกจากนี้ภาวะ uremia มีผลลดการจับของ MPA กับ albumin เช่นเดียวกัน ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ MPAG ร่วมกับ ภาวะ uremia จะทำให้ MPA อิสระ (free fraction) เพิ่มมากขึ้น ซึ่งในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติระดับ MPA อิสระ จะเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 1-2.5 แต่หากผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง ระดับ MPA อิสระ จะเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 7 หรือมากกว่า ดังนั้นจึงควรระวังการแปลผล ค่าความเข้มข้นของ MPA ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง^{1,6-8}

การทำงานของตับ จากรายงานการศึกษา MMF แบบให้ครั้งเดียวในผู้ป่วยที่มีภาวะ compensated alcoholic cirrhosis พบว่า ภาวะ cirrhosis ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA หรือ MPAG อาจสามารถอธิบายได้จากการเพิ่ม renal glucuronidation เพื่อชดเชยการลดลงของ MPA glucuronidation ที่ตับ ในปัจจุบันบริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ

ตับบกพร่อง เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดถึงผลกระทบที่เกิดขึ้น^{11,12}

อาหาร โดยเฉพาะอาหารไขมันสูง ไม่มีผลต่อ AUC แต่มีผลต่อ Cmax ของ MPA โดยมีผลลดลงร้อยละ 30-40 ดังนั้นเพื่อลดความผันแปรของการดูดซึม จึงควรรับประทานยาในเวลาท้องว่าง แต่ในระยะยาวหากผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารจากยา อาจให้ยาพร้อมอาหารได้^{11,12}

Dialysis ระหว่างการทำ hemodialysis ความเข้มข้นของ MPA ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ความเข้มข้นของ MPAG จะลดลง โดยเฉพาะในรายที่มีความเข้มข้นของ MPAG สูงอยู่ก่อนหน้าแล้ว อย่างไรก็ตามบริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ไม่ต้องปรับขนาด ของ MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย hemodialysis¹¹⁻¹³

เชื้อชาติ ผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติอเมริกันผิวดำ มีอัตราการเกิดการปฏิเสธไตอย่างเฉียบพลันมากกว่าชาวคอเคเซียน¹⁴ แต่จากการศึกษาของการให้ MMF นั้นพบว่า AUC ของ MPA และ AUC ของ MPAG ของทั้งสองเชื้อชาติไม่แตกต่างกัน¹⁵ ซึ่งผลตรงข้ามกับการศึกษาหนึ่งของผู้เขียนและคณะเมื่อไม่นานนี้พบว่า Clearance ของ MPA ใน เชื้อชาติอเมริกันผิวดำ เร็วกว่าชาวคอเคเซียน¹⁶ แต่สำหรับ MPS ยังไม่มีข้อมูลสรุปที่แน่ชัด นอกจากนี้บทบาทของความแตกต่างในด้านพันธุกรรมของเอนไซม์ UGT และหน้าที่ของ MRP-2 อาจมีส่วนเกี่ยวข้อง ซึ่งยังต้องทำการศึกษาต่อไป¹

เพศ ผลการศึกษาจากบางการศึกษาแสดงถึงความแตกต่างระหว่างเพศ โดยเพศชายมีอัตราส่วนระหว่าง MPAG: MPA สูงกว่าเพศหญิง ประมาณ ร้อยละ 50 อาจเกิดจาก MPA glucuronidation ในเพศชายเร็วกว่าในหญิง เพราะอาจเกิดการแข่งขันระหว่าง MPA และ estrogen ในการจับกับ UGT จึงทำให้อัตราการเมตาบอลิซึมในเพศหญิงลดต่ำลง¹⁷ แต่บางการศึกษาก็ไม่พบความแตกต่างของ MPA และ MPAG ในทั้งสองเพศ¹

โรคร่วม ภาวะโรคร่วมอาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย ในผู้ป่วย cystic fibrosis หรือ ผู้ป่วย emphysema ต้องเพิ่มขนาดยาประมาณร้อยละ 30 ของ ขนาดรักษาสำหรับผู้ป่วยทั่วไป เพื่อให้ได้ระดับความเข้มข้นถึงระดับการรักษา ในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางเดินอาหารอาจทำให้การดูดซึมยาลดลง หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาที่ตับอาจรบกวนกระบวนการ enterohepatic recycling ได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วย cystic fibrosis หรือผู้ป่วยโรคอื่นที่มี albumin ต่ำ ทำให้เพิ่มการขับยาที่อยู่ในรูปอิสระ (free drug) นอกจากนี้ระดับ bilirubin ที่สูงขึ้นอาจไปแทนที่ MPA ที่ albumin binding sites ได้¹⁸

ยาที่ได้รับร่วมด้วย

ยากดภูมิคุ้มกันอื่น ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยเช่น glucocorticoids และ calcineurin inhibitors อาจมีผลต่อระดับยา MPA ในเลือดของผู้ป่วย มีรายงานชัดเจนว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมกับ mycophenolate Cyclosporine มีผลลด ระดับ MPA ได้ร้อยละ 30-40 และเพิ่มระดับ MPAG เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus หรือ sirolimus¹⁹ กลไกที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากการที่ cyclosporine ยับยั้งการทำงานของ MRP-2 ซึ่ง MRP-2 ทำหน้าที่ในการขนส่ง MPAG ออกทางน้ำดี ทำให้ลดการเกิดกระบวนการ enterohepatic recirculation ทำให้การเปลี่ยน MPAG เป็น MPA เพื่อถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดลดลง²⁰ หากผู้ป่วยหยุด cyclosporine ระดับความเข้มข้นของ MPA ในเลือดอาจเพิ่มขึ้นถึง ร้อยละ 50-100¹ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine อาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดของ MPA หรือหากมีการเปลี่ยนยาจาก cyclosporine ไปเป็นยา tacrolimus หรือ sirolimus อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา MPA ลง

Corticosteroids และ rifampicin มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducers อาจมีผลลดระดับ MPA ในเลือดได้เช่นกัน โดยเพิ่มการสร้างเอนไซม์ UGT ซึ่ง UGT เป็น เอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเมตาบอลิซึม MPA เป็น MPAG นอกจากนี้อาจมีผลต่อการเพิ่มการทำงานของตัวขนส่ง MRP-2 ซึ่งทำหน้าที่ในการพา MPAG ขับออกทางน้ำดี และไต^{21,22}

Sevelamer เป็นยาที่ใช้ในการดักจับฟอสเฟตในทางเดินอาหาร ซึ่งจากการศึกษาพบว่าหากให้ยานี้ร่วมกับ MPA จะทำให้ระดับ MPA ในเลือดลดลงถึงร้อยละ 25²³

โดยที่ sevelamer จะรบกวนการดูดซึม และกระบวนการ enterohepatic recirculation ของ MPA นอกจากนี้ cholestyramine antacids, iron และ calcium อาจมีผลลดระดับ MPA ในเลือด โดยอาจลดการดูดซึมของ MPA เข้าสู่กระแสเลือด¹

การตรวจติดตามระดับยาในเลือด (Therapeutic drug monitoring)

ในปัจจุบันการตรวจติดตามระดับยาในเลือด ของ MPA ยังเป็นข้อโต้แย้งถึงประโยชน์ทางคลินิก จากการศึกษาที่ผ่านมา ความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับยาต่ำสุด (trough concentration, Ctough) และการเกิดการปฏิเสธไต อยู่ในระดับต่ำ เมื่อเทียบกับ พื้นที่ใต้กราฟ ระหว่าง ความเข้มข้นของยาและเวลา (area under the drug concentrations-time curve, AUC) นอกจากนี้ความสัมพันธ์ของระดับ MPA ในเลือด และผลลัพธ์ทางคลินิกยังไม่ชัดเจน ทั้งในด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัย แม้ว่าปัจจุบันจะมีการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของ MPA บ้างแล้ว แต่ก็ยังมีข้อถกเถียงเกี่ยวกับระดับยาเป้าหมายที่เหมาะสม ซึ่งต้องพิจารณาถึงยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย รวมถึงความแตกต่างระหว่างบุคคล และปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ทำให้การตรวจติดตามระดับยาในเลือดของ MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ยังไม่ถูกกำหนดให้เป็นสิ่งที่ต้องปฏิบัติทางคลินิกในผู้ป่วยทุกราย แต่อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพิษจากยา หรือได้รับยาไม่ถึงระดับรักษา (ตารางที่ 1)³⁰

ตารางที่ 1 กลุ่มเป้าหมายที่ควรได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือด ของ MPA

- ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดร่วมกัน
- ผู้ป่วยที่มีการเริ่มยากกลุ่ม CNI ซ้ำ หรือ มีการลดขนาดยา CNI
- ผู้ป่วยที่ได้ถอนยากกลุ่ม CNI หรือ เปลี่ยนชนิดของยากกลุ่ม CNI
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน
- ผู้ป่วยที่มีการเริ่มการทำงานของไตที่ได้รับการปลูกถ่ายซ้ำ (Delayed graft function)
- ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับ ไต และ ทางเดินอาหาร
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ cystic fibrosis
- ผู้ป่วยที่มีปัญหา อันตรกิริยาระหว่างยา
- ผู้ป่วยที่ขาดความร่วมมือในการใช้ยา

CNI; calcineurin inhibitors

เมื่อพิจารณาถึงความสัมพันธ์ ระหว่าง MPA exposure และการเกิด acute rejection จากการศึกษที่ผ่านมา พบว่า ระดับ MPA exposure (AUC_{12h} หรือ Ctrough) มีความสัมพันธ์กับการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน (acute rejection) ในช่วง 3 เดือนแรกหลังการได้รับการปลูกถ่ายไต แต่หลัง 3 เดือนนั้นความสัมพันธ์ยังไม่ชัดเจน ซึ่งมีปัจจัยหลายอย่าง ที่อาจมีผลต่อระดับยาในเลือด โดยเฉพาะยากดภูมิคุ้มกันอื่น ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย นอกจากนี้การเกิดพิษจาก MPA ที่สำคัญ และพบบ่อยคืออาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร และระบบเลือด จากการศึกษที่ผ่านมา พบว่า ความสัมพันธ์ระหว่าง MPA exposure และการเกิดอาการข้างเคียงเหล่านี้อยู่ในระดับที่ต่ำ และผลการศึกษาที่ได้ นั้นไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน และในการศึกษาแบบ prospective, randomized 3 การศึกษาเมื่อไม่นานมานี้^{25,31,32} พบว่าในช่วง 1 ปี แรกหลังการปลูกถ่ายไต MPA Ctrough หรือ AUC ไม่มีความสัมพันธ์กับอาการข้างเคียงที่เกิดจากการได้รับ MMF อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ที่แท้จริงระหว่าง MPA exposure และการเกิดอาการข้างเคียง ในการศึกษาเหล่านี้ อาจถูกบดบังด้วยปัจจัยอื่นๆ เช่น การให้คำนิยามของการเกิดอาการข้างเคียง อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นอาจมาจากสาเหตุอื่น ยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย ระยะเวลาของการตรวจวัดระดับยา และเวลาที่อาการข้างเคียงเกิดขึ้น วิธีวิเคราะห์ระดับยาในเลือด อาการข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกันอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย เป็นต้น³⁰ เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับระดับยาสูงสุดที่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากยานั้นยังไม่ชัดเจน³³ จึงส่งผลให้ระดับ MPA เป้าหมายในปัจจุบันนั้น ถูกกำหนดไว้ที่ AUC 30-60 mg•h/L และระดับ Ctrough ของ MPA ≥ 1.3 mg/L ในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย และ ≥ 1.9 mg/L ในผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus ร่วมด้วย ซึ่งระดับ MPA Ctrough นี้ คำนวณมาจากค่า AUC ภายใต้สมมติฐานว่า ผู้ป่วยอย่างน้อย ร้อยละ 80 มี AUC ≥ 30 mg•h/L³⁴ นอกจากนี้บางการศึกษาเสนอ MPA Ctrough ในช่วง 1.5-3.0 mg/L^{32,35-37} และผลการศึกษาจากหลายการศึกษาพบว่า AUC MPA < 45 mg•h/L มีความเสี่ยงต่อการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันสูง^{38,39} แต่ระดับยาเป้าหมายดังกล่าวข้างต้นนั้นเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านภูมิคุ้มกันต่ำถึงปานกลาง แต่หากผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านภูมิคุ้มกันสูง หรือผู้ป่วยที่ได้มีการถนอมยากดภูมิ calcineurin inhibitors หรือ corticosteroids ไปแล้ว ระดับยาเป้าหมายของ MPA อาจต้องเพิ่มสูงขึ้น²⁵ นอกจากนี้การศึกษางานบางการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus หากระดับ MPA Ctrough > 2 mg/L^{40,41} จะมี

ความสัมพันธ์กับการเกิด leucopenia และผู้ป่วยที่ได้รับ MPA เดียวๆ และมี MPA Ctrough > 5 mg/L มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการข้างเคียงต่างๆ จากยา⁴² ดังนั้นในช่วง 1 ปี แรกหลังการปลูกถ่ายไต ควรรักษาระดับ MPA Ctrough ให้ ≥ 1 mg/L และหลังจากนั้นควรรักษาระดับให้ต่ำกว่า 3.5 mg/L เพื่อลด และป้องกันอาการข้างเคียงจากยาที่อาจเกิดขึ้น³⁰

การตรวจติดตามระดับยาในเลือดโดย การวัด free-MPA หรือ free-metabolite ก็เป็นอีกแนวทางหนึ่งที่มีความเป็นไปได้ มีการศึกษานำร่องรายงานว่า AUC ของ MPA อิสระ (free-MPA) มีความสัมพันธ์กับอาการข้างเคียงทางระบบเลือด (hematological toxicity) ดังนั้นการตรวจติดตามระดับ free-MPA อาจเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่มี albumin ต่ำ และ/หรือ มีการทำงานของไตบกพร่อง ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะมี free-MPA สูงขึ้นกว่าปกติ สำหรับเมตาบอไลต์ ของ MPA ได้แก่ acyl-glucuronide เป็น active metabolite ของ MPA นั้นมีรายงานว่าอาจมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดพิษจาก MPA แต่อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ยังไม่ชัดเจน ดังนั้น จึงต้องมีการศึกษาต่อไปถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว⁴³

สรุป

Mycophenolic acid เป็นยาหลัก ร่วมกับยากดภูมิ calcineurin inhibitors หรือ mTor inhibitors และ/หรือ corticosteroids ใช้ในการป้องกันการเกิดการปฏิเสธไต ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ที่ได้รับการยอมรับในประสิทธิภาพอย่างกว้างขวาง แต่ความเข้าใจถึงระดับ MPA ในเลือด และผลลัพธ์ทางคลินิกนั้นยังไม่ชัดเจน และยังไม่มีหลักฐานที่แน่ชัดถึงประโยชน์ของการตรวจติดตามระดับยาในเลือด ดังนั้นแนวทางการใช้ยา MPA ในปัจจุบันต้องสังเกตจากอาการ และอาการแสดงของผู้ป่วยเป็นหลัก การประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการเกิดการปฏิเสธไต และการเกิดพิษจากยา ทั้งโดยการตรวจทางกายภาพและการตรวจติดตามค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จึงถือเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. Clin Pharmacokinet 2007; 46:13-58.
2. Staatz CE, Duffull SB, Kiberd B, Fraser AD, Tett SE. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid during the first week after renal transplantation. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61:507-16.

3. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34:429-55.
4. Weber LT, Hoecker B, Armstrong VW, Oellerich M, Ton-shoff B. Long-term pharmacokinetics of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients over 3 years post-transplant. *Ther Drug Monit* 2008; 30:570-75.
5. Hale MD, Nicholls AD, Hene R, Hené R, Hoitsma A, Squifflet JP, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharm Ther* 1998; 64:672-83.
6. Meier-Kriesche HU, Shaw LM, Korecka M, Kaplan B. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal insufficiency. *Ther Drug Monit* 2000; 22:27-30.
7. van Hest RM, Mathot RA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: A population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 871-80.
8. Naesens M, de Looor H, Vanrenterghem Y, Kuypers D. The impact of renal allograft function on exposure and elimination of mycophenolic acid (MPA) and its metabolite MPA 7-O-glucuronide. *Transplantation* 2007; 84:362-73.
9. Parker G, Bullingham R, Kamm B, Hale M. Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in volunteer subjects with varying degrees of hepatic oxidative impairment. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:332-44.
10. Jain AB, Hamad I, Zuckerman S, et al. Effect of t-tube clamping on the pharmacokinetics of mycophenolic acid in liver trans-plant patients on oral therapy of mycophenolate mofetil. *Live Transpl Surg* 1999; 5:101-6.
11. Roche Pharmaceuticals. Cell Cept®: complete product information [online]. Available from URL: <http://www.rocheusa.com/products/cellcept> [Accessed 2007 January 19]
12. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Myfortic: prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/myfortic.pdf> [Accessed 2007 February 8]
13. Shaw LM, Mick R, Nowak I, korecka M, Brayman KL. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients with delayed graft function. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:268-75.
14. Neylan JF. Immunosuppressive therapy in high-risk transplant patients: dose-dependent efficacy of mycophenolate mofetil in African-American renal allograft recipients. *US Renal Trans-plant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation* 1997; 64:1277-82.
15. Shaw LM, Korecka M, Aradhye S, Grossman R, Bayer L, Innes C, et al. Mycophenolic acid area under the curve values in African American and Caucasian renal transplant patients are comparable. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:624-33.
16. Tornatore KM, Sudchada P, Dole K, Difrancesco R, Leca N, Gundroo AC, et al. Mycophenolic acid pharmacokinetics during maintenance immunosuppression in African American and Caucasian renal transplant recipients. *J Clin Pharmacol* 2011; 51:1213-22.
17. Morissette P, Albert C, Busque S, St-Louis G, Vinet B. In vivo higher glucuronidation of mycophenolic acid in male than in female recipients of a cadaveric kidney allograft and under immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit* 2001; 23:520-5.
18. Gerbase MW, Fathi M, Spiliopoulos A, Rochat T, Nicod LP. Pharmacokinetics of mycophenolic acid associated with calcineurin inhibitors: long-term monitoring in stable lung recipients with and with- out cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22:587-90
19. Grinyo JM, Ekberg H, Mamelok RD, Oppenheimer F, Sánchez-Plumed J, Gentil MA, et al. The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: The Symphony pharmacokinetic substudy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2269-76.
20. Kobayashi M, Saitoh H, Kobayashi M, Tadano K, Takahashi Y, Hirano T. Cyclosporin A, but not tacrolimus, inhibits the biliary excretion of mycophenolic acid glucuronide possibly mediated by multidrug resistance-associated protein 2 in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309:1029-35.
21. Lam S, Partovi N, Ting LS, Ensom MH. Corticosteroid interactions with cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate and sirolimus: Fact or fiction? *Ann Pharmacother* 2008; 42:1037-47.
22. Kuypers D, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y. Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampicin: Possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:81-8.

23. Pieper AK, Buhle F, Bauer S, Mai I, Budde K, Haffner D, Neumayer HH, Querfeld U. The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2630-3.
24. de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2009; 31:416-35.
25. Le Meur Y, Buchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7:2496-503.
26. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2005; 14 (Suppl1):s2-8.
27. Arns W, Breuer S, Choudhury S, Taccard G, Lee J, Binder V, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 2005; 19:199-206.
28. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:315-24.
29. Budde K, Bauer S, Hambach P, Hahn U, Röblitz H, Mai I, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant patients. *Am J Transplant* 2007; 7:888-98.
30. Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82:1413-18.
30. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:341-58.
31. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: The fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation* 2008; 86:1043-51.
32. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw LM, Angelis M, et al. Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: The Opticcept trial. *Am J Transplant* 2009; 9:1607-19.
33. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68:261-66.
34. van Gelder TM, Le Meur YM, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006; 28:145-54.
35. Hazzan M, Labalette M, Copin MC, Glowacki F, Provôt F, Pruv FR, et al. Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: Results from a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2509-16.
36. Kuypers D, Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, Vincenti F, Snell P, et al. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of ciclosporine in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48:329-41.
37. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, et al. Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: Association with acute rejection and toxicity. *Am J Transplant* 2006; 6:121-8.
38. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Arns W, et al. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid 2010; 89:595-9.
39. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. Clinical efficacy and toxicity profile of tacrolimus and mycophenolic acid in relation to combined long-term pharmacokinetics in de novo renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:434-47.
40. Tredger JM, Brown NW, Adams JE, Gonde CE, Dhawan A, Rela M, et al. Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: Towards a therapeutic range. *Liver Transplant* 2004; 10:492-502.
41. Hao C, Anwei M, Bing C, Baiyong S, Weixia Z, Chuan S, et al. Monitoring mycophenolic acid pharmacokinetic parameters in liver transplant recipients: Prediction of occurrence of leukopenia. *Liver Transplant* 2008; 14:1165-73.

42. Orlando G, Baiocchi L, Cardillo A, et al. Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNi-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension. *Liver Transplant* 2007; 13:46-54.
43. de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2009; 31:416-35.

