



ผลการติดตามระดับยา Tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย

จุฬามาศ ท้วมเสม¹, วิชญภัทร ธรานนท์^{1*}, พงษ์ภพ อินทรประสงค์², ณัฐพล อาภรณ์สุจริตกุล³,
อากัสณี โสภณสถุญ์สุข²

¹ งานเภสัชกรรมคลินิก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ กรุงเทพมหานคร

² สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

³ สาขาวิชาศัลยศาสตร์หลอดเลือดและปลูกถ่ายอวัยวะ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

* ติดต่อผู้พิมพ์: vichapat.t@gmail.com

บทคัดย่อ

Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูงที่ใช้ป้องกันการปฏิเสธตับในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ แต่เนื่องจากยามีดัชนีการรักษาแคบและมีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สูง จึงมีความจำเป็นต้องติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดเพื่อให้ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับได้รับขนาดยาที่เหมาะสม รวมทั้งมีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษาเป้าหมาย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรายงานแบบแผนการใช้ยา และรายงานผลการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยในช่วง 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ เพื่อนำผลการศึกษามาพัฒนาระบบการบริบาลทางเภสัชกรรมและวิธีการติดตามระดับยา tacrolimus ให้ดียิ่งขึ้น การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาชนิดย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลังเป็นระยะเวลา 12 ปี 3 เดือน จากการศึกษาพบว่าแบบแผนการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับหลักประกอบด้วย immediate-release tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil และ prednisolone โดยผู้ป่วยจะได้รับยา tacrolimus ครั้งแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับวันที่ 2 ด้วยขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นเฉลี่ย 3.16 มิลลิกรัมต่อวัน (0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) จากนั้นแพทย์จะพิจารณาขนาดยา tacrolimus ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายจากระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดและปรับขนาดยา tacrolimus เพื่อให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมาย การศึกษานี้ติดตามระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดจำนวน 2,298 ครั้ง จากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 61 ราย โดยพบว่าระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดอยู่ในช่วงการรักษาเป้าหมายร้อยละ 14.32 – 24.82 ในระยะเวลา 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ ในช่วง 7 วันภายหลังการปลูกถ่ายตับ ระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดจะมีค่าสัมประสิทธิ์ของความผันแปรสูงที่สุด (Coefficient of variation เท่ากับ 56.79%) และค่าสัมประสิทธิ์ของความผันแปรดังกล่าวจะลดลงภายหลังการปลูกถ่ายตับไปแล้ว 3 เดือน การติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจึงมีความสำคัญซึ่งจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะปฏิเสธตับในช่วง 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอาจมีอาการทางคลินิกไม่คงที่ และระดับยา tacrolimus มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สูง

คำสำคัญ: การติดตามระดับยาในเลือด, tacrolimus, ผู้ป่วย, ปลูกถ่ายตับ, ไทย

รับต้นฉบับ: 20 สิงหาคม 2565; แก้ไข: 27 ตุลาคม 2565; ตอรับตีพิมพ์: 30 ตุลาคม 2565

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF TACROLIMUS IN THAI LIVER TRANSPLANT PATIENTS

Jutamas Tuamsem¹, Vichapat Tharanon^{1,*}, Pongphob Intaraprasong²,
Nuttapon Arpornsujaritkun³, Abhasnee Sobhonslidsuk²

¹ Clinical Pharmacy Section, Pharmacy Division, Ramathibodi Hospital, Bangkok

² Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok

³ Division of Vascular and Transplantation Surgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok

* Corresponding author: vichapatt@gmail.com

ABSTRACT

Tacrolimus, despite being a highly effective immunosuppressant used to prevent allograft rejection in liver transplantation, has a narrow therapeutic index with a high level of pharmacokinetic variability. Therefore, therapeutic drug monitoring of tacrolimus is essential in order to warrant any intervention required to optimize the tacrolimus doses and the therapeutic drug levels. By reporting the tacrolimus regimens and the result of the therapeutic drug monitoring of tacrolimus during the first 6 months after liver transplantation in Thai patients, this study aims to develop and improve the pharmaceutical care processes, including the better therapeutic drug monitoring in liver transplant patients. The descriptive retrospective study is based on the data collected over the past 12 years 3 months from liver transplant patients at Ramathibodi Hospital. The data indicates that immediate-release tacrolimus, together with mycophenolate mofetil and prednisolone, constituted the main immunosuppressive regimen prescribed in these Thai liver transplant patients. The average initial tacrolimus dose was 3.16 mg/day (0.05 mg/kg/day) which mostly started at the second day after the operation, and then the tacrolimus doses would be carefully adjusted according to the trough tacrolimus levels to achieve the tacrolimus target levels in each transplantation period. A total of 2,298 trough tacrolimus levels from 61 recipients receiving oral immediate-release tacrolimus were analyzed. Furthermore, the study shows that there was 14.32 – 24.82 % of tacrolimus levels in therapeutic ranges. The highest coefficient of variation (%CV) of trough tacrolimus levels was 56.79% which was found during the first 7 days following the liver transplantation. The coefficient of variation subsequently declined after 3 months of the transplantation. The therapeutic drug monitoring of tacrolimus is therefore crucial to providing the optimal individual tacrolimus doses and to maintaining therapeutic target levels, especially during the first 6 months post-transplantation in which the patients are at high risk of graft rejection due to unstable clinical manifestations and unsteady tacrolimus levels.

Keywords: therapeutic drug monitoring, tacrolimus, patients, liver transplantation, Thai

Received: 20 August 2022; Revised: 27 October 2022; Accepted: 30 October 2022

บทนำ

การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) เป็นวิธีการรักษาที่สำคัญสำหรับผู้ป่วยตับวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน และผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรกที่มีภาวะ decompensated cirrhosis โดยประเทศไทยเริ่มการผ่าตัดปลูกถ่ายตับครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2530¹ จากสถิติการปลูกถ่ายตับของประเทศไทยในช่วง พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยผู้ใหญ่ได้รับการปลูกถ่ายตับรวมทั้งสิ้น 431 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจากโรงพยาบาลรามธิบดีร้อยละ 6.5 ของจำนวนผู้ป่วยปลูกถ่ายตับผู้ใหญ่ทั่วประเทศ คิดเป็นค่าเฉลี่ยปีละ 5.6 ราย ในช่วงเวลาดังกล่าว²

Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitors ที่มีประสิทธิภาพสูง จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อหุ้มพบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับยา tacrolimus จะมีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่า (RR 0.85, 95% CI 0.73 – 0.99) เกิดภาวะปฏิเสธตับในปีแรกต่ำกว่า (RR 0.73, 95% CI 0.61 – 0.86) รวมถึงเกิดภาวะปฏิเสธตับจากการดื้อยาเฉลี่ยรายด้นน้อยกว่า (RR 0.54, 95% CI 0.47 – 0.74) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับยา cyclosporin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³ สูตรยากดภูมิคุ้มกันมาตรฐานจึงประกอบด้วย tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันหลัก ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม antiproliferative agents (mycophenolic acid หรือ mycophenolate mofetil) และ corticosteroids ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีระดับยา tacrolimus อยู่ในช่วงการรักษาจะได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา ส่งผลผลลัพธ์ที่ดีต่อผู้ป่วยและตับที่ได้รับการปลูกถ่าย⁴ tacrolimus จึงเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับของ European Association for the Study of the Liver⁵ และสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย⁶ อย่างไรก็ตาม การปรับขนาดยา tacrolimus ให้ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาอาจทำได้ยาก เนื่องจาก tacrolimus เป็นยาที่มี

ดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลและภายในบุคคลสูง (high inter and intra-variability in pharmacokinetics)⁷ ทำให้ระดับยาได้รับผลกระทบจากยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วม เนื่องจาก tacrolimus ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก (98-99%) ดังนั้นยาที่มีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น rifampicin, carbamazepine, phenytoin หรือยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น amiodarone, clarithromycin, diltiazem, fluconazole, omeprazole, voriconazole จะมีผลต่อระดับยา tacrolimus ได้ คุณสมบัติของ tacrolimus มักจะกระจายตัวอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่ และขจัดออกจากร่างกายผ่านทางน้ำดี ปัจจัยทางคลินิกเช่น ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) และระดับบิลิรูบินทั้งหมด (total bilirubin) ที่เปลี่ยนแปลงไปจึงมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในเรื่องการขจัดยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย⁸

การติดตามระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring, TDM) เป็นการวัดความเข้มข้นของยาในเลือด เพื่อให้แพทย์สามารถปรับขนาดยาให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสมในแต่ละบุคคล ถือเป็นมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ^{5,6} ดังนั้นผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจึงจำเป็นต้องได้รับการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อนำข้อมูลระดับยาดังกล่าวมาใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และเหมาะสมแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ⁹ Touw DJ และคณะทบทวนการศึกษาอย่างเป็นระบบถึงต้นทุนประสิทธิผลของการติดตามระดับยาในเลือดพบว่า การติดตามระดับยาในเลือดสามารถลดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ลดอัตราการเสียชีวิต มีความคุ้มค่าในการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลได้¹⁰ ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี พ.ศ. 2559 ที่กำหนดให้มีการ

ติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอย่างสม่ำเสมอ

เมื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ข้อมูลการติดตามระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับยังมีจำกัด และยังไม่มีการรายงานในชาวไทยมาก่อน ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาแบบแผนการใช้ยา และผลการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยในช่วง 6 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายเพื่อนำผลการศึกษามาพัฒนาแบบแผนการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับของโรงพยาบาล และเผยแพร่แนวทางการติดตามระดับยา tacrolimus ที่ปฏิบัติจริงในคลินิกปฏิบัติสำหรับเภสัชกรที่สนใจ โดยมีเป้าหมายสำคัญเพื่อให้ขนาดยา tacrolimus เข้าสู่ช่วงการรักษาเป้าหมายตั้งแต่ช่วงแรกภายหลังการผ่าตัด เพื่อผลลัพธ์ของการรักษาที่ดี

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาชนิดย้อนหลัง (descriptive retrospective study) ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่เข้ารับการผ่าตัด ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2565 การวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ MURA2021/629 โดยกำหนด เกณฑ์การคัดเลือกเข้าดังนี้ (1) ผู้ป่วยอายุ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป (2) ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับแบบนำตับใหม่ใส่ลงไปที่เดิม (orthotopic liver transplantation, OLT) (3) ได้รับยา tacrolimus ชนิดรับประทานในรูปแบบปลดปล่อยทันที (ชื่อการค้า Prograf®) (4) มีผลรายงานความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลในช่วงที่ทำการศึกษา และเกณฑ์การคัดเลือกออก คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่า 1 ชนิด

ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ แบบแผนการใช้ยา tacrolimus และยาควบคุมภูมิคุ้มกันอื่น ขนาดยา และระดับยา tacrolimus ในเลือด ค่าทางห้องปฏิบัติการที่

แพทย์ใช้ติดตามอาการทางคลินิก อาการไม่พึงประสงค์จากยา ปฏิกริยาระหว่างยา โดยบันทึกข้อมูลในแบบเก็บข้อมูลเพื่อนำมาวิเคราะห์ และนำเสนอข้อมูลต่อไป โดยกำหนดช่วงเวลาของการศึกษาในช่วง 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ

การติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือด

ภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยจะเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะและจะได้รับประทานยา tacrolimus ทุก 12 ชั่วโมง โดยกำหนดเวลารับประทานยา tacrolimus ก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง ซึ่งตรงกับเวลา 7.00 น. และ 19.00 น.

ในช่วงที่ผู้ป่วยรักษาตัวในหอผู้ป่วย แพทย์จะพิจารณาเจาะวัดระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือด (trough tacrolimus concentrations) คือ ช่วงก่อนรับประทานยา tacrolimus มื้อเช้า 30 นาที (เวลา 6.30 น.) ภายหลังผู้ป่วยกลับบ้านแล้ว แพทย์จะนัดให้ผู้ป่วยมาติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดในแผนกผู้ป่วยนอก โดยผู้ป่วยต้องมาเจาะวัดระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือด คือ ช่วงก่อนถึงเวลารับประทานยา tacrolimus มื้อเช้า ภายหลังการเจาะระดับยาแล้ว ผู้ป่วยสามารถรับประทานยา 7.00 น. ได้ตามปกติ ดังนั้นผู้ป่วยจึงต้องนำยาควบคุมภูมิคุ้มกันติดตัวมาทุกครั้งในวันนัดพบแพทย์และการติดตามระดับยา ซึ่งวิธีการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยดังกล่าว เภสัชกรจำเป็นต้องให้ความรู้และตรวจสอบความเข้าใจของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับก่อนผู้ป่วยกลับบ้าน

การวิเคราะห์ข้อมูลการวิจัย

วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และระดับยา tacrolimus ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2016 และโปรแกรม Statistical Package for Social Science: SPSS version 22.0 (SPSS CO.,Ltd, Bangkok Thailand) บรรยายข้อมูลการวิจัยด้วยสถิติเชิงพรรณนา ดังนี้

1. ข้อมูลเชิงลักษณะ บรรยายในรูปแบบ ความถี่ ร้อยละ

2. ข้อมูลต่อเนื่อง เบื้องต้นพิจารณาการกระจายตัวของข้อมูลโดยการทดสอบ normality test ด้วยค่าสถิติ Kolmogorov-Smirnov test ข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ จะบรรยายในรูปแบบค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบเบ้จะบรรยายในรูปแบบค่ามัธยฐาน และพิสัยควอไทล์

การตรวจวิเคราะห์ระดับยา tacrolimus ในเลือด

การวิเคราะห์ระดับยา tacrolimus ในเลือด (whole blood) มีขั้นตอน ดังนี้ เก็บเลือดปริมาตร 3 – 5 มิลลิลิตรในหลอดเก็บเลือดชนิด EDTA จากนั้นวิเคราะห์ด้วยเครื่อง ARCHITECT system® i20000SR (บริษัท Abbott Laboratories Diagnostic, USA) ซึ่งวิเคราะห์ด้วยวิธี chemiluminescent microparticle enzyme immunoassay (CMIA) และมีการตรวจความน่าเชื่อถือคือ ความไว (sensitivity) อยู่ในช่วง 0.8 – 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ความแม่นยำ (precision) มีสัมประสิทธิ์ความผันแปร (coefficient of variation, CV) ของระดับยา tacrolimus ไม่เกินร้อยละ 10 ทั้ง within run precision และ between run precision และความถูกต้องมีค่าเฉลี่ยร้อยละการคืนกลับ (mean recovery) เท่ากับ 90 – 100¹¹ สำหรับการตรวจวัดและรายงานผลความเข้มข้นยา tacrolimus จะรายงานเป็น parent compound tacrolimus เพื่อให้สะดวกต่อการนำไปใช้ในทางคลินิกปฏิบัติ

การวิเคราะห์ความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus (intrapatient variability in pharmacokinetics of tacrolimus)

การศึกษานี้วิเคราะห์ความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ด้วยค่าสัมประสิทธิ์ของความผันแปร หรือร้อยละของ coefficient of variation (%CV) ของระดับยา tacrolimus ต่ำสุด ในเลือดตามสมการนี้

ค่าสัมประสิทธิ์ของความผันแปร = coefficient of variation (%CV)	=	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ของ ระดับยา tacrolimus ต่ำสุด x 100 ค่าเฉลี่ย (mean) ของระดับยา tacrolimus ต่ำสุด
--	---	--

โดยวิเคราะห์ความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดตามช่วงเวลาหลังการปลูกถ่ายตับ ดังแสดงในตารางที่ 3 จากจำนวนระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดทั้งหมด 2,298 จุด

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

โรงพยาบาลรามาริบัติให้การผ่าตัดปลูกถ่ายตับประเภทนำตับใหม่ใส่ลงไปทดแทน (orthotopic liver transplantation, OLT) จากผู้บริจาค ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2565 แก่ผู้ป่วยจำนวน 61 ราย โดยผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 70) มีอายุเฉลี่ย 54 ปี (พิสัย 21 – 65 ปี) มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 65 กิโลกรัม (พิสัย 45 – 92 กิโลกรัม) ผู้ป่วยที่รอผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้รับการประเมินค่าการทำงานของตับด้วยค่า child-pugh score พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 46 มีค่า child-pugh score อยู่ใน class B ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยโรคตับจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 2 ปีเป็นร้อยละ 81 และ 57 ตามลำดับ ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับของผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีมากที่สุด รองลงมาคือ โรคตับอักเสบเรื้อรังจากสุรา และโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี โดยโรคร่วมของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่พบมากที่สุด คือ โรคเบาหวาน และความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยบางรายมีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย จากการศึกษาพบผู้ป่วยจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 34) มีมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma, HCC) ร่วมด้วย โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับแสดงในตารางที่ 1

แบบแผนการใช้ยา tacrolimus และยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย

ยากดภูมิคุ้มกันเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะโดยเฉพาะในช่วงแรกของการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อ

ภูมิคุ้มกันและป้องกันการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะ การให้ยากดภูมิคุ้มกันภายหลังการปลูกถ่ายตับ สามารถแบ่งระยะได้เป็น 2 ช่วง คือ ช่วง induction immunosuppression

และช่วง maintenance immunosuppression โดยแบบแผนการให้ยา และผลการติดตามระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยสามารถศึกษาได้จากตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ (จำนวน 61 ราย)	ผลการศึกษา
เพศ จำนวน (ร้อยละ)	
- ชาย	43 (70)
- หญิง	18 (30)
อายุ, ปี (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	54 $\pm$ 11.14
น้ำหนัก ณ วันปลูกถ่ายตับ, กิโลกรัม (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	65 $\pm$ 11.79
ดัชนีมวลกาย, กิโลกรัม/เมตร ² (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	24.33 $\pm$ 3.69
ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับ จำนวน (ร้อยละ)	
- decompensated cirrhosis	32 (52.5)
- hepatocellular carcinoma with decompensated cirrhosis	22 (36)
- hepatocellular carcinoma	7 (11.5)
สาเหตุของโรคตับ จำนวน, (ร้อยละ)	
- ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี	25 (40.9)
- ตับอักเสบเรื้อรังจากสุรา	9 (14.8)
- ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี	8 (13.1)
- ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี และสุรา	7 (11.4)
- ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี และบี	2 (3.3)
- ตับอักเสบเรื้อรังจาก autoimmune	3 (4.9)
- โรคท่อน้ำดีอุดตันเรื้อรัง	2 (3.3)
- โรคตับชนิดอื่น ๆ	5 (8.2)
โรคร่วมของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ จำนวน, (ร้อยละ)	
- เบาหวาน	10 (23.3)
- ความดันโลหิตสูง	5 (11.6)
- โรคไตเรื้อรัง	4 (9.3)
- เบาหวาน ร่วมกับ ความดันโลหิตสูง	15 (34.9)
- เบาหวาน ร่วมกับ โรคไตเรื้อรัง	7 (16.3)
- ความดันโลหิตสูง ร่วมกับ โรคไตเรื้อรัง	1 (2.3)
- ความดันโลหิตสูง ร่วมกับ hepatorenal syndrome	1 (2.3)

จากการศึกษาแบบแผนการให้ยา tacrolimus และยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่จะได้รับยา methylprednisolone 1,000 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่าย

ตับเพื่อกดภูมิคุ้มกันในช่วง induction phase ต่อมาจะได้รับยา prednisolone เป็นยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อเนื่องเพื่อกดภูมิคุ้มกัน สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่องก่อนการปลูกถ่ายตับ แพทย์จะ

พิจารณาใช้ยา basiliximab ทางหลอดเลือดดำ ณ วันที่ ผ่าตัดปลูกถ่ายตับ และวันที่ 4 ภายหลังปลูกถ่ายตับ ร่วมกับmethylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ ในช่วง induction phase เพื่อชะลอการเริ่มต้นให้ยา tacrolimus ชนิดรับประทาน³ เนื่องจากยาไม่มีผลพิษต่อไตได้

ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่จะเริ่มได้รับยา tacrolimus ชนิดรับประทานเพื่อกดภูมิคุ้มกันในช่วง maintenance phase ภายหลังการปลูกถ่ายตับวันที่ 2 (post-operative day 2) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับยา tacrolimus แบ่งให้รับประทานทุก 12 ชั่วโมง ก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง โดยเวลาที่เหมาะสมในการรับประทาน คือ เวลา 7.00 น. และ 19.00 น. จากการศึกษาพบว่า ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นที่แพทย์สั่งใช้ส่วนใหญ่ คือ tacrolimus ขนาด 1 มิลลิกรัม ณ มื้อแรก มีขนาดยา tacrolimus เฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับวันแรก คือ 3.16 มิลลิกรัม ต่อวัน (พิสัย 1 – 6 มิลลิกรัมต่อวัน) หากคำนวณขนาดยา tacrolimus เฉลี่ยต่อน้ำหนักตัว คิดเป็น 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (พิสัย 0.02 – 0.09 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) เมื่อติดตามขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในการศึกษานี้พบว่า ขนาดยา tacrolimus ถูกเพิ่มขนาดขึ้นทีละน้อยตามวัน ภายหลังการปลูกถ่ายตับ โดยวันที่ 8 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ ขนาดยา tacrolimus เฉลี่ยมีค่า 4.85 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับทุกรายได้รับสูตรยาควบคุมคุ้มกันในช่วง maintenance phase และเป็นสูตรยาเดียวกันกับช่วงที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับได้รับภายหลังการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะพักรักษาตัวในโรงพยาบาล เฉลี่ย 20 วัน โดยสูตรยาควบคุมคุ้มกันประกอบด้วย ยาจำนวน 3 ชนิดร่วมกัน คือ tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil และ prednisolone

ผลการติดตามระดับยา tacrolimus

ผลการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยพบว่าในช่วง 1 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับ ความถี่ในการตรวจติดตามระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจะสูงที่สุด ประมาณ 1,117 ครั้ง (ความถี่เฉลี่ย 18 ครั้ง/เดือน/ราย) คิดเป็นความถี่ในการติดตามระดับยาร้อยละ 48.6 ของจำนวนครั้งที่ติดตามระดับยาในช่วง 6 เดือน อ้างอิงตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ โรงพยาบาลรามาธิบดีที่แนะนำให้ติดตามระดับยา tacrolimus ทุกวันเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ จากการศึกษาพบว่าแพทย์จะสั่งตรวจติดตามระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดครั้งแรก ภายหลังเริ่มยาขนานแรกไปแล้ว 24 ชั่วโมง ในการศึกษานี้จะประเมินค่าสัมประสิทธิ์ความความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุด (coefficient of variation of trough tacrolimus concentration) ซึ่งสามารถเป็นตัวแทนของค่าความผันแปรภายในบุคคล (inpatient variability) ของระดับยา tacrolimus ได้ ซึ่งพบว่าในช่วง 0 – 7 วันภายหลังการปลูกถ่ายตับ ค่าสัมประสิทธิ์ของความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดมีค่าสูงสุด (ร้อยละ 56.79) และค่าดังกล่าวจะลดลงภายหลังปลูกถ่ายตับเกิน 7 วันเป็นต้นไป โดยพบว่าในช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการผ่าตัด ระดับยาจะมีความผันแปรสูงสุดเมื่อเทียบกับในช่วงภายหลังการปลูกถ่ายตับเกิน 3 เดือนขึ้นไป โดยช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับจะเป็นช่วงที่ระดับยา tacrolimus อยู่ในช่วงการรักษาสูงสุด เมื่อพิจารณาระดับยา tacrolimus ตลอดระยะเวลา 6 เดือน พบว่าระดับยา tacrolimus อยู่ในช่วงการรักษาร้อยละ 14 – 25 ไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากยา tacrolimus จนต้องหยุดใช้ยา

ตารางที่ 2 แบบแผนการให้ยา และการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดกรณีผู้ป่วยใน

แบบแผนการให้ยา tacrolimus และการติดตามระดับยาในเลือด	ผลการศึกษา
ยากดภูมิคุ้มกันช่วง Induction phase ที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับได้รับ จำนวน(ครั้ง), (ร้อยละ) - methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ - basiliximab ทางหลอดเลือดดำ และ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ	49 (80.33) 12 (19.67)
วันที่เริ่มต้นให้ยา tacrolimus ชนิดรับประทานครั้งแรก จำนวน (ครั้ง), (ร้อยละ) - post operative day 0 - post operative day 1 - post operative day 2 - post operative day 3 - post operative day 4 - post operative day 5 - post operative day 9	5 (8.2) 15 (24.6) 22 (36.1) 12 (19.7) 3 (4.9) 3 (4.9) 1 (1.6)
ขนาดยา tacrolimus ชนิดรับประทานเริ่มต้นใน 24 ชั่วโมงแรก จำนวน (ราย), (ร้อยละ) - 1 มิลลิกรัม - 2 มิลลิกรัม - 2.5 มิลลิกรัม - 3 มิลลิกรัม - 4 มิลลิกรัม - 5 มิลลิกรัม - 6 มิลลิกรัม	3 (7.3) 24 (39.3) 1 (4.1) 6 (9.8) 24 (39.3) 1 (1.63) 2 (3.3)
ขนาดยา tacrolimus ชนิดรับประทานเริ่มต้น (มิลลิกรัม/วัน), ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	3.16 $\pm$ 1.17
ขนาดยา tacrolimus ชนิดรับประทาน ณ วันที่ 8 หลังการปลูกถ่ายตับ (มิลลิกรัม/วัน), ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	4.85 $\pm$ 1.80
ขนาดยา tacrolimus ชนิดรับประทานตามระยะเวลาหลังผู้ป่วยกลับบ้าน (มิลลิกรัม/วัน), ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน - 30 วัน - 60 วัน - 90 วัน - 180 วัน	4.31 $\pm$ 2.23 4.16 $\pm$ 2.10 4.20 $\pm$ 1.45 4.69 $\pm$ 2.08
สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับได้รับ จำนวน, (ร้อยละ) - tacrolimus (Prograf [®]) + mycophenolate mofetil + prednisolone	61 (100)
ระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดตามระยะเวลา (นาโนกรัม/มิลลิลิตร) - ภายหลังการเริ่มยา tacrolimus ขนานแรก 24 ชั่วโมง - วันที่ 8 ภายหลังการเริ่มต้นยา tacrolimus	5.71 $\pm$ 5.97 7.56 $\pm$ 2.31

tacrolimus จากการศึกษาย้อนหลัง พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 2 รายจำเป็นต้องหยุดยา tacrolimus ชั่วคราวเนื่องจาก ได้รับยา tacrolimus คู่กับยาที่เกิดปฏิกิริยา

ระหว่างยา (drug interaction) คือ ยาฆ่าเชื้อรา fluconazole ชนิดรับประทาน และ clotrimazole troche ซึ่งมีผลทำให้ระดับยา tacrolimus ต่ำสุดสูงขึ้น

อย่างรวดเร็วตั้งแต่วันแรก โดยระดับยาสูงขึ้นกว่าปกติประมาณ 3 เท่า และมีผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจำนวน 3 รายที่แพทย์ต้องพิจารณาลดขนาดยา tacrolimus ลงประมาณร้อยละ 50 ในช่วงที่ได้รับยาฆ่าเชื้อรา fluconazole ชนิดรับประทาน เนื่องจาก fluconazole เป็น CYP3A4 inhibitor ส่งผลทำให้การขจัดยา tacrolimus ออกจากร่างกายได้ลดลง จึงทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดสูงขึ้น

อภิปรายผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเป็นเวลา 12 ปี 3 เดือน มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่าย

ตับแบบนำตับใหม่ใส่ลงไปทดแทน (OLT) จำนวน 61 ราย ซึ่งจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับแบบ OLT ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ของโรงพยาบาลรามารามิบัติมีความสอดคล้องกับสถานการณ์การปลูกถ่ายตับของประเทศไทยในช่วง พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2563 ที่รายงานจำนวนผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับรวมทั้งสิ้น 431 ราย ส่วนใหญ่เป็นการปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคอวัยวะสมยอมตาย (donor after brain death) จำนวน 411 ราย (ร้อยละ 95.4)² ทั้งนี้ ยังไม่มีการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่จากผู้บริจาคมีชีวิต (living donor) ในโรงพยาบาลรามารามิบัติ เนื่องจากในขั้นตอนการคัดกรองผู้บริจาคตับ พบว่าตับของผู้ต้องการ

ตารางที่ 3 ผลการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

การติดตามระดับยา tacrolimus	ผลการศึกษาตามช่วงระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายตับ			
	วันที่ 0 – 7	วันที่ 8 – 30	วันที่ 31 – 90	วันที่ 91 – 180
ระดับยา tacrolimus ต่ำสุดเป้าหมาย* (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	7 – 8		6 – 7	5 – 6
ระดับยา tacrolimus ต่ำสุด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร), ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	7.31 $\pm$ 4.15	7.50 $\pm$ 3.48	7.46 $\pm$ 3.52	6.59 $\pm$ 2.81
ค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุด (coefficient of variation; CV), เปอร์เซ็นต์	56.79	46.41	47.24	42.66
ความถี่การติดตามระดับยา tacrolimus ต่ำสุด, ครั้ง	238	879	903	278
จำนวนครั้งของระดับยา tacrolimus อยู่ ในช่วงเป้าหมายการรักษา, ครั้ง (ร้อยละ)	34 (14.28)	152 (17.29)	160 (17.71)	67 (24.10)
จำนวนครั้งของระดับยา tacrolimus อยู่ต่ำ กว่าช่วงเป้าหมายการรักษา, ครั้ง (ร้อยละ)	115 (48.32)	429 (48.81)	310 (34.33)	69 (24.82)
จำนวนครั้งของระดับยา tacrolimus อยู่สูง กว่าช่วงเป้าหมายการรักษา, ครั้ง (ร้อยละ)	89 (20.17)	298 (33.90)	433 (47.95)	142 (51.08)

* อ้างอิงตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามารามิบัติ พ.ศ. 2563

บริจาคมีขนาดไม่เหมาะสมซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการบริจาคให้แก่ผู้รับบริจาคตับผู้ใหญ่ สำหรับการปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคมีชีวิตนั้นจะพบได้ในการผ่าตัดปลูกถ่ายตับเด็ก

การกำหนดขนาดยา tacrolimus ซึ่งเป็นยาต้านการอักเสบ เพื่อให้อัตราการอยู่รอดในช่วงเป้าหมายอาจทำได้ยาก เนื่องจาก ยามีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลและภายในบุคคลสูง ซึ่งทำให้ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและผลการรักษาต่อการทำนายที่แม่นยำ^{12,13} การติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดสำหรับผู้ปลูกถ่ายตับจึงมีความจำเป็น เพื่อให้อัตราการอยู่รอดในช่วงการรักษา ลดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ดังนั้นการศึกษาแบบแผนการใช้ยากดภูมิคุ้มกันจึงมีส่วนช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus ที่มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยยิ่งขึ้น โดยเฉพาะช่วง 6 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับถือเป็นช่วงที่ผู้ป่วยยังมีการทางคลินิกไม่คงที่ และมีการศึกษาก่อนหน้าที่รายงานว่าระดับยา tacrolimus มีความผันแปรสูงและอาจมีผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับในช่วงระยะเวลาดังกล่าว

แบบแผนการใช้ยากดภูมิคุ้มกันช่วง induction phase ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทย พบว่าในระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายตับจะได้รับยา methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำร่วมกับยา tacrolimus ชนิดรับประทานในวันถัดมาภายหลังการปลูกถ่ายตับเป็นหลัก ผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินว่ามีการทำงานของไตบกพร่องก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยจะได้รับยา methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับยา basiliximab ทางหลอดเลือดดำในวันที่ทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ และวันที่ 4 ภายหลังการปลูกถ่ายตับเพื่อชะลอการเริ่มต้นให้ยา tacrolimus เนื่องจากยาไม่ผลพิษต่อไต และจะพิจารณาเริ่มให้ยา tacrolimus ภายหลังไตทำงานดีขึ้น

แบบแผนการใช้ยากดภูมิคุ้มกันช่วง maintenance phase คือ tacrolimus โดยมีรูปแบบเภสัชภัณฑ์เป็นยาเม็ดแคปซูล 2 ความแรง คือ 0.5 และ 1 มิลลิกรัม บริหารยาโดยรับประทานยาทุก 12 ชั่วโมง ก่อนอาหารอย่างน้อย

1 ชั่วโมง หรือหลังอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง ร่วมกับ mycophenolate mofetil และ prednisolone ตลอด 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายตับ จากการศึกษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา tacrolimus ชนิดรับประทานครั้งแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับตั้งแต่วันที่สอง (post-operative day 2) โดยแพทย์มักเริ่มยา tacrolimus ขนาดแรก คือ 2 และ 4 มิลลิกรัมต่อวัน ด้วยขนาดยา tacrolimus เฉลี่ยเริ่มต้นคิดเป็น 3.16 มิลลิกรัมต่อวัน (0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) จากการศึกษาพบว่าขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นนี้น้อยกว่าขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำจากแนวทางการรักษาจากต่างประเทศประมาณ 2 เท่า (ขนาดยา 0.1 – 0.15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)¹³ จากนั้นแพทย์จะพิจารณาขนาดยา tacrolimus ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยติดตามระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดและพิจารณาปรับขนาดยาเพื่อให้อัตราการอยู่รอดในช่วงเป้าหมาย และพิจารณาปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ร่วมด้วย เช่น ค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin) และระดับบิลิรูบินทั้งหมด (total bilirubin) โดยหากผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน หรือระดับบิลิรูบินทั้งหมดเพิ่มขึ้น จะส่งผลทำให้การขจัดยา tacrolimus ออกจากร่างกายลดลง ส่งผลให้อัตราการอยู่รอดสูงขึ้นได้⁸ การปรับขนาดยา tacrolimus ของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับนั้น ทีมแพทย์และเภสัชกรจะปรึกษาร่วมกันเพื่อพิจารณาขนาดยาให้เหมาะสมกับอาการทางคลินิก ช่วงเวลาภายหลังการผ่าตัด และเป้าหมายระดับยา tacrolimus ของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเฉพาะราย จากการศึกษาพบว่าขนาดยา tacrolimus ณ วันที่ผู้ป่วยกลับบ้าน (4.31 ± 2.23 มิลลิกรัมต่อวัน) มีขนาดยาใกล้เคียงกับขนาดยา tacrolimus ณ วันที่ 8 ภายหลังที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับยา (4.85 ± 1.80 มิลลิกรัมต่อวัน) ซึ่งคาดว่าขนาดยา tacrolimus ณ วันที่ 8 แสดงขนาดยาที่ให้อัตราการอยู่รอดของยา tacrolimus ณ สภาวะคงที่ (steady state) ซึ่งเป็นระดับยาในเลือดที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ทั้งนี้สามารถอธิบายข้อสังเกตดังกล่าวได้ด้วยข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา

tacrolimus ที่ยามีค่าครึ่งชีวิตในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอยู่ในช่วง 2 – 36 ชั่วโมง¹⁵ ซึ่งสนับสนุนว่าระดับยา tacrolimus จะเข้าสู่สภาวะคงที่ภายหลังได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 7 วันขึ้นไป ข้อสังเกตจากการศึกษานี้คาดว่ามีความประโยชน์ต่อการพิจารณาลดความถี่ในการติดตามระดับยา tacrolimus ภายหลังวันที่ 8 เป็นต้นไปได้ ซึ่งคาดว่าจะช่วยลดภาระแพทย์และพยาบาล รวมถึงค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดระดับยาที่มีราคาสูงลงได้ในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่หายหลังการผ่าตัด

เมื่อพิจารณาขนาดยา tacrolimus กรณีผู้ป่วยนอกพบว่าในช่วง 1 เดือนแรก เป้าหมายระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในช่วงนี้จะสูงที่สุด โดยมีเป้าหมายเพื่อป้องกันการเกิดภาวะปฏิเสธตับ ดังนั้นขนาดยา tacrolimus ในช่วงเดือนแรกจึงมีขนาดสูงกว่าช่วงเวลาอื่นภายหลังการปลูกถ่ายตับจากการศึกษาเกี่ยวกับค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดต่อผลลัพธ์ทางคลินิก Rayar M และคณะรายงานความผันแปรภายในบุคคลของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดในช่วงวันที่ 8 ถึง เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดอยู่ในช่วงสูง ($\%CV \geq 40$) มีการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาวะไตทำงานบกพร่อง จำเป็นต้องรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตสูงกว่า และมีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และอัตราการรอดชีวิตปลูกถ่ายที่ 1 ปีต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $\%CV$ ในช่วงต่ำ ($\%CV < 40$)¹⁴ เมื่อพิจารณาค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในการศึกษานี้พบว่ามีความสูงสุดในช่วง 7 วันแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับ ($\%CV$ เท่ากับ 56.79) เนื่องจากเป็นช่วงแรกที่แพทย์กำลังปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับระดับยาในเลือด และเป็นช่วงภายหลังการผ่าตัดซึ่งอาการทางคลินิกอาจยังไม่คงที่รวมถึงตับปลูกถ่ายยังทำงานได้ไม่เต็มที่ซึ่งจะมีผลต่อการชจัดยา tacrolimus ได้ แต่ในการศึกษานี้ยังไม่พบรายงานภาวะแทรกซ้อนที่มีสาเหตุจากยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ใน

เวลาต่อมาเมื่อผู้ป่วยปลูกถ่ายตับมีอาการทางคลินิกคงที่แล้ว ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับคงที่มากขึ้น จะสังเกตได้ว่าค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดจะลดลง โดยค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปรของระดับยา tacrolimus จะมีค่าต่ำสุด ณ ช่วงเดือนที่ 3 – 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ ($\%CV$ เท่ากับ 42.66) ดังนั้นการติดตามระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอย่างถูกต้องมีประสิทธิภาพ สม่าเสมอคาดว่าจะสามารถช่วยลดความผันแปรของระดับยา tacrolimus ในเลือดได้

เมื่อติดตามระดับยา tacrolimus ต่ำสุดตลอดการศึกษาพบว่าระดับยา tacrolimus จะอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายตับของโรงพยาบาลรามธิบดีร้อยละ 14.32 – 24.82 เมื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาพิจารณาพร้อมกับรายงานการรอดชีวิตของผู้ป่วยและตับปลูกถ่าย ณ เดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับ ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับทุกรายรอดชีวิตและไม่มีภาวะปฏิเสธตับในระยะเวลา 6 เดือน จึงเป็นที่น่าสังเกตว่าในการศึกษานี้ถึงแม้ว่าระดับยา tacrolimus ต่ำสุดที่อยู่นอกช่วงเป้าหมายจะมีสัดส่วนที่สูงกว่าระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมาย แต่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับก็ยังคงมีอัตราการรอดชีวิตและอัตราการรอดของอวัยวะอยู่ในระดับสูง จึงอาจกล่าวได้ว่าผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายตับไม่อาจพิจารณาเพียงแต่ระดับยา tacrolimus ต่ำสุดให้อยู่ในช่วงการรักษาตามเป้าหมายของแนวทางการดูแลผู้ป่วยเท่านั้น แต่ยังมีปัจจัยสำคัญอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ของตับปลูกถ่ายด้วย เช่น อายุของผู้ป่วย โรคประจำตัวร่วม ความรุนแรงของโรคตับเดิมของผู้ป่วย ภาวะแทรกซ้อนภายหลังการปลูกถ่ายตับ หรือการปรับขนาดยา tacrolimus ให้ระดับยาอยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษาแบบเฉพาะรายในกรณีผู้ป่วยกำลังติดเชื้อรุนแรง หรืออยู่ในช่วงที่สงสัยว่าจะเกิดภาวะปฏิเสธตับ สำหรับการนำผลการวิจัยนี้มาพัฒนาและเสนอปรับเปลี่ยนระบบการดูแลการใช้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับนั้นสามารถสรุปได้ดังนี้ (1) เสนอให้ลดความถี่ในการติดตามระดับยา tacrolimus ต่ำสุดลงในช่วงวันที่ 8

เป็นต้นไปภายหลังผู้ป่วยได้รับยา รวมถึงสอดคล้องกับค่าครึ่งชีวิตของยา tacrolimus (2) ศึกษาความผันแปรภายในบุคคลของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในช่วงวันที่ 8 ถึงเดือนที่ 6 ภายหลังการปลูกถ่ายตับของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเพื่อนำมาแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามค่าผันแปรภายในบุคคลสูง (%CV>40) หรือต่ำ (%CV<40) เพื่อใช้ค่าดังกล่าวเป็นเครื่องมือในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ หรือภาวะปฏิเสธอวัยวะต่อไป (3) พัฒนาการศึกษหาปัจจัยทางคลินิกที่มีความสำคัญต่อผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายตับนอกเหนือจากระดับยา tacrolimus เช่น อายุ โรคประจำตัว ค่าการทำงานของตับ ภาวะพหุสัญญาณของยีนที่อาจมีผลต่อระดับยา tacrolimus เป็นต้น⁷

อย่างไรก็ตาม การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากข้อมูลระดับยา tacrolimus ต่ำสุดที่ตรวจวัดจากผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ได้รับการรักษาในแผนกผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลรามาริบัติซึ่งมีข้อจำกัดดังนี้ ผู้วิจัยไม่สามารถระบุเวลาได้รับประทานยาของผู้ป่วยนอกได้ชัดเจนจึงอาจมีผลต่อความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดได้ และการวิจัยยังขาดการวิเคราะห์อิทธิพลของปัจจัยทางคลินิก เช่น ค่าการทำงานของตับ ค่าฮีโมโกลบินที่อาจมีผลต่อระดับยา tacrolimus ในช่วงเวลาต่าง ๆ และระยะเวลาการศึกษาที่มีจำกัด จึงอาจทำให้ไม่สามารถสรุปผลอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและตับปลูกถ่าย ณ เวลา 1 ปี เพื่อนำไปใช้ในการเปรียบเทียบกับผลการศึกษาด้านอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอื่น ๆ ได้ ดังนั้นการศึกษาวิจัยแบบไปข้างหน้า หรือมีการติดตามระดับยาในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น รวมถึงเก็บข้อมูลปัจจัยทางคลินิกได้จะยิ่งช่วยเพิ่มประโยชน์ของการติดตามระดับยา tacrolimus เพื่อปรับขนาดยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับได้ดียิ่งขึ้น

สรุปผลการศึกษา

การศึกษผลการติดตามระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยครั้งนี้พบว่า แบบแผนการใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลักในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ คือ immediate-

release tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil และ prednisolone โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มได้รับยา tacrolimus ครั้งแรกภายหลังการปลูกถ่ายตับวันที่ 2 ด้วยขนาดยา tacrolimus เฉลี่ยเริ่มต้น 3.16 มิลลิกรัมต่อวัน (คิดเป็น 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) จากนั้นแพทย์จะพิจารณาขนาดยา tacrolimus ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายโดยการติดตามระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดและปรับขนาดยา tacrolimus ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายตามช่วงเวลาการปลูกถ่ายตับ การศึกษานี้ติดตามระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดจำนวน 2,298 ครั้ง พบว่าระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายร้อยละ 14.32 – 24.82 โดยระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดจะมีค่าสัมประสิทธิ์ของความผันแปรสูงที่สุด (%CV = 56.79) อยู่ในช่วง 7 วันแรกภายหลังการผ่าตัด และความผันแปรของระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดจะลดลงภายหลังการปลูกถ่ายตับไปแล้วมากกว่า 3 เดือน การติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในช่วง 6 เดือนแรก เนื่องจากเป็นช่วงที่ระดับยามีความผันแปรสูง และผู้ป่วยปลูกถ่ายตับยังอาจมีภาวะทางคลินิกไม่คงที่ ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปฏิเสธตับสูง จากการศึกษาครั้งนี้คาดว่าจะสามารถนำผลการศึกษามาใช้พัฒนาระบบการบริบาลทางเภสัชกรรมและวิธีการติดตามระดับยา tacrolimus ให้ดียิ่งขึ้น เพื่อสนับสนุนผลลัพธ์ที่ดีของการรักษา ลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ภาวะแทรกซ้อนจากยา และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับชาวไทยได้

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการสนับสนุนจากคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. Nivatvongs S, Sirichindakul B, Nontasuti B, Kongkam P, Rerknimitr R, Kullavanijaya P. Result of orthotopic liver transplantation at King Chulalongkorn Memorial Hospital:

- the first series from Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2003;86 Suppl 2:S445-50
2. Thai Transplantation Society. Thai transplant annual report 2020 [Internet]. Bangkok: The Society; 2020 [cited 2022 July 1]. Available from: https://www.transplantthai.org/data/annual_report/1/2020%20TH.pdf (in Thai)
3. 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.
4. Lemaître F, Tron C, Renard T, Jézéquel C, Houssel-Debry P, Bergeat D, et al. Redefining therapeutic drug monitoring of tacrolimus in patients undergoing liver transplantation: a target trough concentration of 4-7 ng/mL during the first month after liver transplantation is safe and improves graft and renal function. *Ther Drug Monit.* 2020;42(5):671-8.
5. EASL Clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-85.
6. Thai Transplantation Society. Thai transplant care (TTC) liver [Internet]. Bangkok: The Society; 2015 [cited 2022 July 1]. Available from: http://www.transplantthai.org/upload/170815114538293_MNB.pdf (in Thai)
7. Zhang Y YJ, Zhu LQ and Wang N. Effects on pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *SM J Pharmac Ther.* 2016;2(1):1012.
8. Tharanon V, Sobhonslidsuk A, Intaraprasong P, Sra-ium S, Sakulchairungrueng B, Gesprasert G, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Thai liver transplant patients. *Thai Bull Pharm Sci.* 2021; 16(1):17-30.
9. Varghese J, Reddy MS, Venugopal K, Perumalla R, Narasimhan G, Arikichenin O, et al. Tacrolimus-related adverse effects in liver transplant recipients: its association with trough concentrations. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33(3):219-25.
10. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit.* 2005;27(1):10-7.
11. Wallemacq P, Goffinet JS, O'Morchoe S, Rosiere T, Maine GT, Labalette M, et al. Multi-site analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT tacrolimus assay. *Ther Drug Monit.* 2009;31(2):198-204.
12. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit.* 2009;31(2):139-52.
13. Lexi- Drugs/ Tacrolimus. Lexicomp app. UpToDate Inc. Accessed October 8, 2022.
14. Rayar M, Tron C, Jezequel C, Beaurepaire JM, Petitcollin A, Houssel-Debry P, et al. High inpatient variability of tacrolimus exposure in the early period after liver transplantation is associated with poorer outcomes. *Transplantation.* 2018;102(3):e108-e14.