



PS1-PP-2

ผลของระดับยา tacrolimus ที่อยู่ในช่วงการรักษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต กิตติกา แก้วมhawong¹, ธัญวรรณ ชมภูณิมิต¹, อากรณี ไชยาคำ², เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐานนท์³, ชลธิป พงศ์สกุล⁴

บทคัดย่อ

ผลของระดับยา tacrolimus ที่อยู่ในช่วงการรักษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

กิตติกา แก้วมhawong¹, ธัญวรรณ ชมภูณิมิต¹, อากรณี ไชยาคำ², เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐานนท์³, ชลธิป พงศ์สกุล⁴

บทนำ: ยา Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitors มีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการเกิดการสลายกราฟท์ (graft rejection) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและตับ แต่การใช้ยาที่มีข้อจำกัดเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และมีรายงานว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus มีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูง งานวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อประเมินระดับยา tacrolimus ก่อนให้ยาครั้งถัดไปในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมากกว่า 3 เดือนโดยวัดร้อยละของระดับยาที่ trough concentration ที่อยู่ในช่วงการรักษา (5-15 ng/ml) วัดร้อยละการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินินและหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน **วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมากกว่า 3 เดือนที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และได้รับยา tacrolimus ที่มีการตรวจวัดระดับยา ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2554 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2555 จากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งหมด 186 คน เข้าเกณฑ์การศึกษาและนำมาวิเคราะห์ข้อมูลจำนวน 152 คน มีการตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในเลือดทั้งหมด 954 ครั้ง หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน โดยใช้ odd ratio **ผลการศึกษา:** พบระดับยาที่วัดได้อยู่ในระดับต่ำกว่าช่วงการรักษา จำนวน 692 ครั้ง (72.54%) ซึ่งมีระดับซีรั่มครีเอตินินเพิ่มขึ้นร้อยละ 25-50 และมากกว่าร้อยละ 50 จากค่าพื้นฐานของผู้ป่วยอยู่ 17.2% และ 14.74% ตามลำดับ พบระดับยาในช่วงการรักษา จำนวน 261 ครั้ง (27.35%) มีระดับซีรั่มครีเอตินิน เพิ่มขึ้นร้อยละ 25-50 และมากกว่าร้อยละ 50 อยู่ 18.01% และ 11.11% ตามลำดับ และระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา จำนวน 1 ครั้ง (0.10%) เมื่อหาความสัมพันธ์พบว่าระดับยาที่ต่ำกว่าช่วงการรักษามีแนวโน้มต่อการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินินไม่แตกต่างจากกลุ่มของระดับยาที่อยู่ในช่วงการรักษา (OR=1.132; 95%CI 0.829-1.546) และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ(p>0.05) มีผู้ป่วยจำนวน 6 คนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดการสลายกราฟท์ด้วยวิธี biopsy มีระดับยาอยู่ต่ำกว่าช่วงการรักษา 29 ครั้ง และอยู่ในช่วงการรักษา 3 ครั้ง **สรุปผลการศึกษา:** ระดับยาส่วนใหญ่อยู่ในระดับต่ำกว่าช่วงการรักษา แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา tacrolimus ที่ลดลงกับการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน จึงควรทำการศึกษาต่อไปถึงรายละเอียดของปัจจัยต่างๆที่อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตโดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า(prospective) เพื่อศึกษาถึงช่วงการรักษาที่เหมาะสมในแต่ละช่วงเวลาหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในกลุ่มผู้ป่วยเชื้อชาติไทย

คำสำคัญ : tacrolimus, ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต, ช่วงการรักษา

¹ นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 5 สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² รองศาสตราจารย์, สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ Ph.D, อาจารย์, สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁴ รองศาสตราจารย์, ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*ติดต่อผู้พิมพ์: กิตติกา แก้วมhawong คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002 Tel (+66) 0-80403-2588, E-mail: darineeke@gmail.com

Abstract

Achievement of tacrolimus therapeutic range in renal transplant patient

Kaewmahawong K¹, Chomphonimit T¹, Chaikyakum A², Patanasethanant D³, Pongskul C⁴.

Background: Tacrolimus is an immunosuppressive drug in the Calcineurin inhibitors that indicated for the prevention of graft rejection in kidney and liver transplant patients. Pharmacokinetics of tacrolimus has been reported to vary between individuals. This study was conducted to evaluate tacrolimus levels before the next dose in renal transplant patients more than 3 months by determining the percentage of tacrolimus at trough concentration within the therapeutic range, percentage of



increasing serum creatinine and the relationship between drug levels and an increasing serum creatinine. **Method:** A retrospective Study collected data in renal transplant patients who were admitted to Srinagarind Hospital and received tacrolimus. Measurement of tacrolimus levels were done between June 1, 2011 to May 31, 2012. Subjects were patients older than 18 years who received a kidney transplant more than 3 months. Patients with poor compliance were excluded. A total of 154 patients from 186 patients with 964 tacrolimus levels were recruited into study. Odds ratios were estimated to describe the associations between drug levels and increasing in serum creatinine **Result:** Tacrolimus level were in sub-therapeutic 692 times (72.54%). The levels of serum creatinine (Scr) increased from baseline 25 to 50 percent and more than 50 percent 17.2% and 14.74%, respectively. Only one drug level was in supratherapeutic (0.10%). The study found that subtherapeutics of tacrolimus did not associate with affect the increasing serum creatinine compare with the therapeutic (OR = 1.132; 95% CI 0.829-1.546). Moreover there were 6 patients who had graft rejections with proven by kidney biopsy. They had drug level lower than therapeutics 29 times and within therapeutics 3 times. **Conclusion:** The most of tacrolimus levels were lower than the therapeutic range. However, the relationship between the levels of drugs with the increasing in serum creatinine is not statistically significant. So further study should be studied about factors effect on renal function and/or appropriated biomarkers to evaluated renal function and therapeutic range of tacrolimus at each period after transplantation by prospective study should be performed.

Keywords : tacrolimus , renal transplant patient, therapeutic range

¹Student of faculty of pharmaceutical sciences, Khon kaen university, Khon kaen, Thailand, 40002

²Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

³Ph.D, Lecturer, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

⁴Associate Professor, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

*Corresponding author: Kittika Kaewmahawong, pharmaceutical sciences, Khon kaen university, Khon kaen, Thailand, 40002 Tel (+66) 0-80403-2588, E-mail: darineeke@gmail.com

บทนำ

ยา Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitor ที่มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันการเกิดการสลายกราฟท์ (graft rejection) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและตับ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 1, 3, 5, และ 7 ปี พบว่าในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี มีอัตราการรอดของอวัยวะปลูกถ่าย (Graft survival rates) ร้อยละ 72, 58, 41 และ 41 ตามลำดับ (Ahmadnia *et al*, 2005) ซึ่งแม้ว่ายา tacrolimus จะมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการเกิดการสลายกราฟท์ แต่การใช้ยาที่มีข้อจำกัดเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้แก่ พิษต่อไตโดยมีซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นพบ 45% (Dansirikul, 2003) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus มีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูง (Hesslink *et al*, 2003) จึงควรมีการติดตามความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือด เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาให้เหมาะกับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยเป้าหมายของ trough concentration (C_0) ใน 3 เดือนแรกของการปลูกถ่ายไตควรอยู่ในช่วง 7-20 ng/ml และหลังจากนั้นควร

อยู่ในช่วง 5-15 ng/ml (Dansirikul, 2003; Oellerich *et al*, 1998) ซึ่งผู้ป่วยที่มีระดับยาอยู่ต่ำกว่าช่วงการรักษา (<5 ng/ml) มีอุบัติการณ์ในการเกิดการสลายกราฟท์สูง (30%) ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงกว่าการรักษา (>15 ng/ml) จะมีอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อไต (45%) (Sher *et al*, 1997) ซึ่งการสลายกราฟท์เกิดขึ้นเนื่องจากผู้รับอวัยวะ (recipient) มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อกราฟท์ของผู้ให้อวัยวะ (donor) ที่นำมาปลูกถ่ายให้ พบว่ามีอาการได้แก่ ไข้สูง กราฟท์บวมและเจ็บ ปัสสาวะออกน้อย ระดับซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นเร็ว มากกว่า 0.3 mg/dl/day หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 ต่อวันจาก baseline พบ proteinuria, BUN/Cr ratio น้อยกว่า 20:1, Hematocrit ลดลง และมีการยืนยันผลด้วยการตรวจ renal biopsy (Luvira *et al*, 1985) ซึ่งเมื่อซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นจาก base line ร้อยละ 25-50 จะคาดการณ์ได้ว่าอาจจะเกิดการสลายกราฟท์และเมื่อซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นจาก base line มากกว่าร้อยละ 50 จะวินิจฉัยว่าเกิด Acute kidney injury (KDIGO guideline 2009)



ส่วนการเกิดพิษต่อไตคือสภาวะการทำงานของไตลดลง ระดับซีรัมครีเอตินินขึ้นช้า 0.1-0.2 mg/dl/d หรือเพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 25 ต่อวันจาก baseline ไม่พบ proteinuria ค่า BUN/Cr ratio มากกว่า 20:1 ค่า hematocrit ปกติ และมีการยืนยันผลด้วยการตรวจ renal biopsy (Luvira *et al*, 1985) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของระดับยา tacrolimus ก่อนให้ยาครั้งแรกเข้าไปในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมากกว่า 3 เดือนโดยวัดเปอร์เซ็นต์ของระดับยา trough concentration ที่อยู่ในช่วงการรักษา วัดเปอร์เซ็นต์การเพิ่มขึ้นของซีรัมครีเอตินิน และหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับการเพิ่มขึ้นของซีรัมครีเอตินินจากการใช้ยา tacrolimus

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study design) โดยศึกษาข้อมูลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา tacrolimus รูปแบบรับประทาน ในคลินิกผู้ป่วยนอกระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2554 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2555 ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ และฐานข้อมูลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ในการติดตามการวัดระดับยาในเลือด ของคณะเภสัชศาสตร์

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา tacrolimus พร้อมทั้งมีระดับยาในภาวะคงที่ (steady state) เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาคือ ผู้ป่วยขาดข้อมูลที่สำคัญในการประเมินการใช้ยา มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี หรือได้รับการปลูกถ่ายไตน้อยกว่า 3 เดือน หรือไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา สติที่ใช้และวิธีการวิเคราะห์

คำนวณจำนวนตัวอย่างของระดับยาที่ใช้ในการวิเคราะห์ได้อย่างน้อย 198 ตัวอย่าง นำเสนอข้อมูลในรูปแบบร้อยละของระดับยา trough concentration โดยแบ่งเป็น 3 ช่วง (น้อยกว่า 5 ng/ml, ระหว่าง 5-15 ng/ml และมากกว่า 15 ng/ml) แสดงร้อยละการเพิ่มขึ้นของซีรัมครีเอตินินจาก base line โดยแบ่งเป็น 3 ช่วง (น้อยกว่าร้อยละ 25, ร้อยละ 25 ถึง 50, มากกว่าร้อยละ 50) และนำเสนอความสัมพันธ์ระหว่างช่วงระดับยา tacrolimus กับการเพิ่มขึ้นของซีรัมครีเอตินินโดยใช้สถิติ chi-square ที่ p-value น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษารายละเอียด

จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 186 คน มีกลุ่มตัวอย่างผ่านเกณฑ์การคัดเลือก จำนวน 152 คน และมีการตรวจวัดระดับยา

tacrolimus ในเลือด จำนวน 954 ครั้ง ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง
จำนวน 152 คน

ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง	ค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ช่วงพิสัย
อายุ(ปี)	43.32 ± 10.72	19-64
น้ำหนัก(กิโลกรัม)	58.62± 11.29	15.6-99
ระยะเวลาการปลูกถ่ายไต(เดือน)	44.98± 42.73	4-219
จำนวนคน(%)		
เพศ		
- ชาย	102(67.11)	
- หญิง	50(32.89)	
Donor source		
- Cadaveric	115(75.65)	
- Living	37(24.34)	
โรคร่วม		
- Hypertention	99(65.13)	
- Diabetes mellitus	16(10.53)	
- Chronic glumerulonephritis	17(11.18)	
- Stone	10(6.58)	
- Gout	4(2.63)	
- Other (Cardiovascular disease, SLE with LN stage V , DLD, Epilepsy)	29(19.08)	
- Unknow	29(19.08)	
Current immunosuppressants		
- Tac+MMF+Pred	135(88.80)	
- Tac+Pred	17(11.18)	

หมายเหตุ: Tac=tacrolimus; MMF=Mycophenolate Mofetil;
 Pred=prednisolone; DLD=dislipidemia ;SLE=systemic lupus erythematosus; LN=lupus nephritis

ความถี่ของระดับยา tacrolimus ที่อยู่ในแต่ละช่วงของการรักษา

1. ความถี่ของระดับยา tacrolimus ที่อยู่ในแต่ละช่วงของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด

กลุ่มตัวอย่างมีการตรวจวัดระดับยา tacrolimus 954 ครั้ง ร้อยละของจำนวนครั้งของระดับยาในแต่ละช่วงของการรักษาแสดงดังรูปที่ 2. มีระดับยาที่วัดได้อยู่ในระดับสูงกว่าช่วงการรักษาจำนวน 1 ครั้ง (ร้อยละ 0.10) ซึ่งผู้ป่วยรายนี้เป็นคนเชื้อชาติผิวขาวและมีระดับยาสูงกว่าการรักษาคือ 20.4 ng/ml ยังคงมีสภาวะการทำงานของไตปกติ มีปัสสาวะออกปกติ และมีซีรัมครีเอตินิน 2.0 mg/dl (จาก base line 1.7) และไม่นำไปวิเคราะห์การเพิ่มขึ้นของซีรัมครีเอตินิน



2. ความถี่ของระดับยา tacrolimus ที่อยู่ในแต่ละช่วงของการรักษาในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดการสลัดกราฟท์

กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดการสลัดกราฟท์ ทั้งหมด 6 คน (3.95%) มีการตรวจวัดระดับยา tacrolimus 32 ครั้ง พบว่าระดับยาที่วัดได้อยู่ในระดับต่ำกว่าช่วงการรักษาจำนวน 29 ครั้ง (ร้อยละ 90.63) ระดับยาที่วัดได้อยู่ในช่วงการรักษาจำนวน 3 ครั้ง (ร้อยละ 9.37)

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับซีรั่มครีเอตินิน

1. ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับซีรั่มครีเอตินินในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด

จำนวนตัวอย่างของระดับยาทั้งหมด 954 ครั้ง เมื่อดูร้อยละของซีรั่มครีเอตินินที่เพิ่มขึ้นในแต่ละช่วงของระดับยา ข้อมูลแสดงในตารางที่ 2 พบว่าส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยจะมีระดับซีรั่มครีเอตินิน ที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 25 ทั้งที่มีระดับยาคต่ำกว่าการรักษาและอยู่ในช่วงการรักษา ส่วนระดับซีรั่มครีเอตินินที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 25 ถึง 50 ที่คาดการณ์ว่าจะเกิดสลัดกราฟท์ พบว่ามีร้อยละ 17.2 ในช่วงที่มีระดับยาคต่ำกว่าการรักษา และมีร้อยละ 18.01 ที่อยู่ในช่วงที่มีระดับยาในช่วงการรักษา ส่วนระดับซีรั่มครีเอตินินที่เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ที่จะเกิด Acute kidney injury พบว่ามีร้อยละ 14.74 ที่อยู่ในช่วงที่มีระดับยาคต่ำกว่าการรักษา และมีร้อยละ 11.11 ที่อยู่ในช่วงที่มีระดับยาในช่วงการรักษา

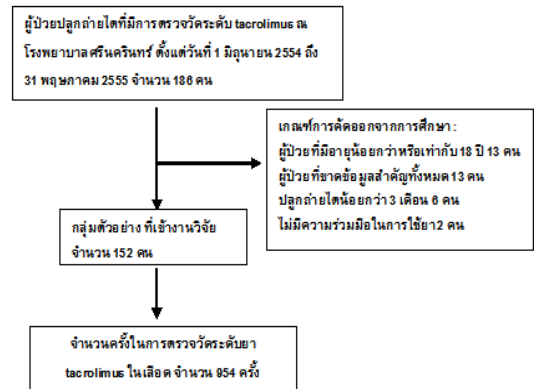
ตารางที่ 2 แสดงร้อยละของ serum creatinine ที่เพิ่มขึ้นในแต่ละช่วงของระดับยาในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด

ระดับยา	จำนวนครั้ง	การเพิ่มขึ้นของ serum creatinine		
tacrolimus	n=953	< 25%	25 – 50%	≥50%
Subtherapeutic (< 5 ng/ml)	692	471(68.03)	119(17.2)	102(14.74)
Therapeutic (5-15 ng/ml)	261	185(70.88)	47(18.01)	29(11.11)

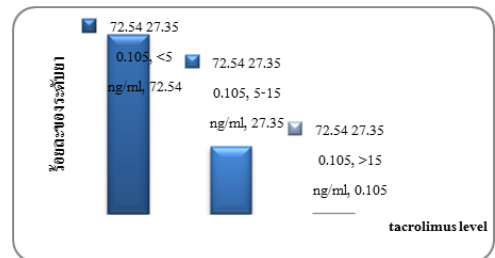
ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine (SCr) ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด

ระดับยา	SCr เพิ่มขึ้น > 25%		Odd ratio (95%CI)	X ² -test
tacrolimus (ช่วงการรักษา 5-15 ng/ml)	ใช่	ไม่ใช่	25 – 50%	≥50%
Subtherapeutic (<5 ng/ml)	220	472	1.132 (0.829-1.546)	0.434
Therapeutic (5-15 ng/ml)	76	185		29(11.11)

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน แสดงในตารางที่ 3 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ถึงแม้ระดับยาที่ต่ำกว่าช่วงการรักษาจะมีแนวโน้มต่อการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน (OR=1.132; 95%CI 0.829-1.546) แต่ความสัมพันธ์ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p > 0.05)



รูปที่ 1 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้



รูปที่ 2 กราฟแสดงร้อยละของจำนวนครั้งของระดับยา tacrolimus แบ่งตามช่วงการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 152 คน วัดระดับยา 954 ครั้ง Subtherapeutic (<5 ng/ml) = 692 ครั้ง Therapeutic (5-15 ng/ml) = 261 ครั้ง Supratherapeutic (>15 ng/ml) = 1 ครั้ง

2. ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับซีรั่มครีเอตินินในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดการสลัดกราฟท์

เมื่อศึกษากลุ่มย่อยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดการสลัดกราฟท์ มีผู้ป่วย 6 คน จำนวนครั้งที่วัดระดับยาทั้งหมด 32 ครั้ง ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีระดับซีรั่มครีเอตินินที่เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ซึ่งพบทั้งหมด 30 ครั้ง อยู่ในช่วงที่มีระดับยาคต่ำกว่าการรักษา 27 ครั้ง และอยู่ในช่วงที่มีระดับยาสูงกว่าการรักษา 3 ครั้ง และไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับซีรั่มครีเอตินินในกลุ่มที่เกิดการสลัดกราฟท์โดยใช้ chi-square test ได้ เนื่องจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอ



วิจารณ์ผลการศึกษา

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยศึกษาระดับยา tacrolimus ในแต่ละช่วงการรักษาโดยการรายงานเป็นร้อยละของระดับยาที่อยู่ในช่วงการรักษา (5-15 ng/ml) ระดับยาที่ต่ำกว่าช่วงการรักษา และมากกว่าช่วงการรักษา และศึกษาความสัมพันธ์ของช่วงระดับยา กับการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน ซึ่งกำหนดว่าซีรั่มครีเอตินิน ต้องเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 ถึง 50 ซึ่งคาดว่าจะเกิดการสลัดกราฟท์ แต่หากซีรั่มครีเอตินิน เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จะวินิจฉัยว่าเกิด acute kidney injury (KDIGO guideline, 2009)

ในการศึกษาในครั้งนี้เมื่อวัดความถี่ของระดับยาทั้งหมดจากผู้ป่วย 152 คน มีระดับยาทั้งหมดที่วัด 954 ครั้งส่วนใหญ่อยู่ในระดับต่ำกว่าช่วงการรักษาร้อยละ 72.54 และอยู่ในช่วงการรักษาร้อยละ 27.35 ส่วนระดับยาที่อยู่สูงกว่าช่วงการรักษาพบเพียงแค่ร้อยละ 0.10 จึงกล่าวได้ว่าระดับยาที่ตรวจวัดได้ส่วนใหญ่ยังอยู่ในช่วงต่ำกว่าช่วงการรักษาที่กำหนดไว้ช่วงการรักษา (5-15 ng/ml)

จากการศึกษาของ Bottiger และคณะ (1999) ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 14 คน มีตัวอย่างทั้งหมด 656 เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา tacrolimus กับการเกิดการสลัดกราฟท์และอาการไม่พึงประสงค์ใน 1 ปีแรกของการปลูกถ่ายไต พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยากับอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งเมื่อระดับความเข้มข้นของยาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ก็จะเพิ่มขึ้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการสลัดกราฟท์กับระดับความเข้มข้นของยา เนื่องจากการสลัดกราฟท์จะเกิดขึ้นได้ทุกระดับความเข้มข้นของยาตั้งแต่ 5-30 ng/ml โดยไม่มีความแตกต่างกัน เช่นเดียวกับการศึกษาในครั้งนี้ที่พบว่าในแต่ละช่วงของระดับยาจะมีร้อยละของซีรั่มครีเอตินิน ที่เพิ่มขึ้นจาก base line ไม่แตกต่างกัน

จากผลการศึกษาพบว่า การเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน ไม่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยของแต่ละช่วงระดับยา ซึ่งในกลุ่มที่มีระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษา (<5 ng/ml) พบว่าส่วนใหญ่มีระดับยา 3.5 ng/ml ถึงแม้ว่าในกลุ่มนี้จะมีการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินินจาก base line แต่ก็ไม่พบความแตกต่างกับกลุ่มที่มีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา แสดงให้เห็นว่าระดับยาที่น้อยกว่า 5 ng/ml ก็ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาซึ่งดูได้จาก การเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน จึงอาจคาดการณ์ได้ว่าระดับช่วงการรักษาของยา tacrolimus ในกลุ่มผู้ป่วยเชื้อชาติไทยอาจมีระดับยาต่ำกว่า 5-15 ng/ml และจะเห็นได้ว่าสอดคล้องกับแนวทางการปฏิบัติของคลินิกผู้ป่วยโรคไต โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ที่ได้

กำหนดระดับช่วงการรักษาในการใช้ยา tacrolimus หลังจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมากกว่า 3 เดือนไว้ที่ 3-8 ng/ml

ในทางปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยมีซีรั่มครีเอตินินเพิ่มขึ้นจาก base line เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีพฤติกรรมเหล่านี้คือรับประทานโปรตีนมาก ดื่มน้ำน้อย การรับประทานยาผิดชนิด ซึ่งอาจส่งผลเสียต่อการทำงานของไต แพทย์จะแนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่จะส่งผลเสียต่อการทำงานของไต ซึ่งโดยส่วนใหญ่เมื่อทำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแล้วระดับซีรั่มครีเอตินินก็จะลดลง โดยเห็นได้ว่าระดับซีรั่มครีเอตินินของผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เพิ่มขึ้นจาก base line น้อยกว่าร้อยละ 25 เท่านั้น

สรุปผลการศึกษา

การศึกษาถึงผลของระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่าระดับยาส่วนใหญ่อยู่ในช่วงต่ำกว่าการรักษา (5-15 ng/ml) ซึ่งในกลุ่มนี้จะมีระดับซีรั่มครีเอตินิน ที่เพิ่มขึ้นจาก base line สูงกว่ากลุ่มที่มีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา และถึงแม้กลุ่มที่มีระดับยาที่ต่ำกว่าช่วงการรักษาจะมีแนวโน้มต่อการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน แต่ก็ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา tacrolimus ที่ลดลงกับการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินิน แต่เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างส่งผลต่อระดับของซีรั่มครีเอตินิน จึงควรทำการศึกษาต่อไปถึงรายละเอียดของปัจจัยต่างๆที่อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตโดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า(prospective) เพื่อศึกษาถึงช่วงการรักษาที่เหมาะสมในแต่ละช่วงเวลาหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในกลุ่มผู้ป่วยเชื้อชาติไทย

References

- Ahmadnia H, Shamsa A, Yarmohammadi A, *et al*; Kidney transplantation in older adults: does age affect graft survival: 2005 Spring;2(2):93-6.
- Bottiger Y, Brattstrom C, Tyden G, *et al*; Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(3):445-448
- Dansirikul J.; Pharmacokinetic of Tacrolimus Important point that should consider the use of drugs in transplant patients;; Department of Pharmacy. Faculty of Pharmaceutical Sciences Silpakorn University;2003.



- Dansirikul C., Staatz C.E, Duffull S.B., *et al*; Relationships of tacrolimus pharmacokinetic measures and adverse outcomes in stable adult liver transplant recipients : *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2006) 31, 17–25
- Kasiske BL, Andany MA, Danielson B.; A thirty percent chronic decline in inverse serum creatinine is an excellent predictor of late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 762–768.
- Kasiske BL, Andany MA, Hernandez D *et al*. Comparing methods for monitoring serum creatinine to predict late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1065–1073.
- Lumlertsakul D, Wuthikarn S, Aongjarid C, Intaragathonchai T.; Transplantation. 1986.
- Luvira U, Jirasiritum S, Chuvichean P, Aongardiyut L.; Kidney transplantation. Bangkok: Bangkokwechasarn; 1985.
- M. Roy First; Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18, 3–6.
- M. Roy First; Improving long-term renal transplant outcomes with tacrolimus: speculation vs evidence: *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19, 17–22.
- Micromedex® System. Tacrolimus. (Accessed on June 1, 2012, at <https://www.pharm.kku.ac.th/>.)
- Oellerich M, Victor W. Armstrong, Ekkehard SCHUTM TZ *et al*; Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine and Tacrolimus; Vol. 31, No. 5, 309–316, 1998
- Staatz C.E., Tett S.E.,; Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation: *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (10): 623–653
- Staatz C, Taylor P, Tett S.; Low tacrolimus concentrations and increased risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(9): 1905–1909.