

อิทธิพลของการเกิดอันตรกริยาระหว่างยาระดับที่ 2 ต่อความผันแปรภายในบุคคล ของระดับยา tacrolimus ในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

พิมพรรณ ลากเจริญ¹, สมฤทัย วัชรวิวัฒน์²

¹นิสิตปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบความผันแปรภายในบุคคลของระดับยา tacrolimus ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ และได้รับยาที่เกิดอันตรกริยากับ tacrolimus ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระดับที่ 2 (Sig. 2 DI) ในช่วง 3-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไต

วิธีการ: รวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยชาวไทยที่ปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558 ที่ได้รับ tacrolimus เพื่อป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธไต และคำนวณหาค่าร้อยละของสัมประสิทธิ์ของความผันแปร (coefficient of variation, CV%) ของความเข้มข้นของ tacrolimus ในเลือดต่อขนาดที่ได้รับ (C_0 /dose) ของผู้ป่วยแต่ละรายจากผลการตรวจเลือดในคลินิกปฏิบัติ ผลการวิจัย: จากข้อมูลของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่อยู่สภาวะคงที่ 125 ราย ซึ่งมีมัธยฐาน (IQR) ของจำนวน C_0 ที่นำมาคำนวณค่า CV% ของผู้ป่วยแต่ละรายเท่ากับ 7 (6-10) ตัวอย่างค่ามัธยฐาน (IQR) CV% ของ C_0 /dose ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับร้อยละ 22.62 (17.38-30.08) มีผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI เท่ากับ 57 ราย (ร้อยละ 45.3) ค่ามัธยฐาน (IQR) CV% ของ C_0 /dose ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาและได้รับยาที่มี Sig. 2 DI เท่ากับ ร้อยละ 20.62 (16.52-27.53) และ 23.95 (19.72-31.23) ตามลำดับ ($p = 0.022$) ยาที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม Sig. 2 DI ที่มีการใช้ร่วมกับ tacrolimus บ่อยที่สุดคือ omeprazole (50 ราย, ร้อยละ 40) สรุป: CV% ของ C_0 /dose ของ tacrolimus ในช่วง 3-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Sig. 2 DI สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาเหล่านี้อย่างมีนัยสำคัญ จึงควรพิจารณาเลือกให้ยาในกลุ่ม Sig. 2 DI และติดตามระดับยาในเลือดอย่างเหมาะสม

คำสำคัญ: การปลูกถ่ายไต ความผันแปรภายในบุคคล เภสัชจลนศาสตร์ อันตรกริยาระหว่างยา ทาโครลิมุส

รับต้นฉบับ: 9 ก.ย. 2559, รับลงตีพิมพ์: 11 พ.ย. 2559

ผู้ประสานงานบทความ: สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330 E-mail: Somratai.v@pharm.chula.ac.th, Somrataiv@yahoo.com:

บทนำ

การปลูกถ่ายไตเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตสูงขึ้น มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น (1-3) ในปัจจุบันจึงมีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องเพื่อ

ป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธไต จากข้อมูลสถิติของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2557 พบว่า ในวันที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตออกจากโรงพยาบาล ร้อยละ 82.5 ของผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน tacrolimus (4) แม้ว่ายา tacrolimus มีประสิทธิภาพที่ดี (5) แต่ก็มีดัชนีในการรักษาแคบ (narrow therapeutic window) หากใช้ยาในขนาดสูงหรือต่ำเกินไปอาจเพิ่มโอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (6-8) และอาจนำไปสู่ความล้มเหลวของการปลูกถ่ายอวัยวะได้ (9)

นอกจากนี้เภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus มีความผันแปรทั้งภายในบุคคลและระหว่างบุคคล (intra- และ inter-patient variability) สูง (10) จึงต้องมีการติดตามระดับยาในเลือดของผู้ป่วยเฉพาะรายในคลินิกปฏิบัติ

ความผันแปรภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ (intra-patient variability, IPV) ของยา tacrolimus มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เช่น การอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย ความล้มเหลวของการปลูกถ่ายอวัยวะ การรอดชีวิตของผู้ป่วย ภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลันและเรื้อรัง ความผิดปกติของไตของไตที่ปลูกถ่าย (transplant glomerulopathy) การสูญเสียอวัยวะ การลดลงของอัตราการกรองที่ไต การสร้าง donor specific antibody และการเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของระดับ serum creatinine (11-20)

ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อ IPV ของ tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น รูปแบบการออกฤทธิ์ของยา จำนวนรายการยา สภาวะที่อดอาหาร/การรับประทานพร้อมกับอาหาร ภาวะท้องเสีย ความร่วมมือในการใช้ยา วิธีการวิเคราะห์ระดับยาในเลือด และอาหารที่รับประทานร่วมด้วย เช่น ส้มโอ ขิง เกรปฟรุต (15, 20-29) นอกจากนี้การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction, DI) ยังเป็นปัจจัยสำคัญอีกอย่างหนึ่งที่ส่งผลกระทบต่อ IPV ของ

tacrolimus ได้ (21, 22)

ในร่างกาย tacrolimus จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A4 และ 3A5 เป็นสารอนุพันธ์หลายชนิด นอกจากนี้ tacrolimus เป็น substrate ของ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็น membrane transporter ที่พบได้ในอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ ตับ ไต ลำไส้เล็ก สมอ และ lymphocyte เป็นต้น (7, 23) การใช้ยาต่าง ๆ เช่น ยาด้านวัณโรค rifampicin ยาต้านชักบางชนิด ยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azole ยาด้านแบคทีเรียในกลุ่ม macrolide และยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม calcium channel blockers อาจกระตุ้น ยับยั้ง หรือแข่งขันกับ tacrolimus ในการใช้ CYP 3A enzymes หรือ P-gp transporter จึงอาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้ ระดับนัยสำคัญทางคลินิกของ DI ถูกจัดแบ่งตามระดับความรุนแรงของผลทางคลินิก และความชัดเจนของรายงานหลักฐาน (24) ดังแสดงอยู่ในตารางที่ 1 รายการยาที่มีระดับนัยสำคัญทางคลินิกลำดับที่ 1 (Sig.1) และ 2 (Sig.2) แสดงอยู่ในตารางที่ 2

ในทางคลินิกปฏิบัติ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี Sig. 1 DI ร่วมกับ tacrolimus แต่หากมีความจำเป็นอาจพิจารณาให้ยาดังด้วยความระมัดระวังตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและติดตามผลการใช้ยาอย่างเหมาะสม

ตารางที่ 1. ระดับนัยสำคัญทางคลินิกอ้างอิงตาม Drug Interaction Facts พ.ศ.2558 (24)

ระดับนัยสำคัญทางคลินิก	ระดับความรุนแรง ¹	หลักฐาน ²
1	Major	suspected หรือ สูงกว่า
2	Moderate	suspected หรือ สูงกว่า
3	Minor	suspected หรือ สูงกว่า
4	major/moderate	possible
5	Minor	possible
	Any	unlikely

1: ระดับความรุนแรง แบ่งเป็น 3 ระดับ major หมายถึง ความรุนแรงของอันตรกิริยาส่งผลให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต หรือสูญเสียอย่างถาวร moderate หมายถึง เป็นผลให้อาการอาการทางคลินิกของผู้ป่วยแย่ลง ต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล หรือใช้เวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลยาวนานขึ้น minor หมายถึง มีผลกระทบเพียงเล็กน้อย หรือก่อให้เกิดความรำคาญต่อผู้ป่วย

2: ความชัดเจนของรายงานหลักฐาน แบ่งเป็น 5 ระดับ คือ established หมายถึง มีหลักฐานยืนยันที่ชัดเจน จากการศึกษาที่ดี, probable หมายถึง มีความเป็นไปได้อย่างมาก แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ผลทางคลินิกได้ชัดเจนนัก, suspected หมายถึง อาจเป็นไปได้ แต่ยังคงต้องการข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม, possible หมายถึง อาจเกิดขึ้นได้ แต่มีข้อมูลการศึกษาจำกัดมาก, unlikely หมายถึง ไม่ชัดเจนหรือขาดหลักฐานสนับสนุน

ตารางที่ 2. ตัวอย่างรายการยาที่เกิดอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกลำดับที่ 1 และ 2 อ้างอิงตาม Drug Interaction Facts พ.ศ. 2558 (24)¹

กลุ่มยา	รายการยา Sig. 1	รายการยา Sig. 2
azole antifungal agents	-	clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
Barbiturate	-	amobarbital, phenobarbital, primidone, butalbital, pentobarbital, secobarbital
calcium channel blockers	-	diltiazem, nifedipine
corticosteroid	-	methylprednisolone, prednisolone
HCV protease inhibitors	boceprevir, telaprevir	-
Hydantoins	-	fosphenytoin, phenytoin
macrolide antibiotics	-	azithromycin, clarithromycin, erythromycin, telithromycin
protease inhibitors	atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir	-
proton pump inhibitor	-	dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, rabeprazole
Rifamycins	rifampicin, rifapentine	-
อื่น ๆ	mifepristone, sirolimus, ziprasidone	schisandra

1: แสดงเฉพาะรายการยาที่มีในประเทศไทย

เนื่องจากอาจส่งผลให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต หรือสูญเสียอวัยวะอย่างถาวร สำหรับการใช้อย่างที่มี Sig. 2 DI ร่วมกับ tacrolimus นั้น ก็อาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกแย่ลง เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือต้องได้รับการรักษาตัวจากผลของ DI ที่เกิดขึ้นได้ ในคลินิกปฏิบัติพบการใช้อย่างที่มี Sig. 2 DI ร่วมกับ tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้บ่อย แต่มีรายงานผลการศึกษาทางคลินิกถึงผลกระทบของการใช้ยาเหล่านี้ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตอยู่จำกัด และยังขาดการศึกษาถึงผลกระทบต่อความแปรปรวนทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบค่าความผันแปรภายในบุคคลของระดับความเข้มข้นของ tacrolimus ในเลือดต่อขนาดยาต่อวัน (percentage of coefficient of variation (CV%) ของ C_0/dose) ระหว่าง

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ และไม่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI ร่วมด้วย ในช่วงเวลา 3-12 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต

วิธีการวิจัย

ตัวอย่างและการเก็บข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยชาวไทยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไปที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2554 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558 และได้รับยา tacrolimus (Prograf[®], Astellas, Ireland) ชนิดรับประทานเพื่อป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย โดยมารับการตรวจติดตามที่คลินิกปลูกถ่ายอวัยวะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือน เมษายน พ.ศ.2554

ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 และมีผลการตรวจวัดระดับยาต่ำสุดในเลือด (tacrolimus trough level, C_0) ที่สภาวะคงที่ (steady state) ทางเภสัชจลนศาสตร์ กล่าวคือ ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดคงที่ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา ทั้งนี้ ค่าครึ่งชีวิตของ tacrolimus เท่ากับ 12 ชั่วโมงโดยประมาณ (5) ในการศึกษาครั้งนี้จึงถือว่าระดับยาในเลือดอยู่ในสภาวะคงที่หากผู้ป่วยได้รับยา tacrolimus และยาที่มี Sig.2 DI (ถ้ามี) ในขนาดคงที่ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 7 วัน

การศึกษานี้เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยในช่วง 3-12 เดือน หลังปลูกถ่ายไตไม่น้อยกว่า 3 ครั้ง โดยเก็บทุกหน่วยข้อมูล (census) เพื่อเปรียบเทียบค่า percentage of coefficient of variation (CV%) ของ C_0 /dose ของยา tacrolimus ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI (ทั้งที่ได้รับในช่วงสั้น ๆ และได้รับอย่างต่อเนื่อง) และไม่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI รายการยาที่มี Sig. 2 DI อ้างอิงตามหนังสือ drug interaction facts ปี พ.ศ. 2558 เนื่องจากเป็นแหล่งข้อมูลที่ซึ่งอยู่ภายใต้องค์กร Facts and Comparisons® และจัดทำโดยอ้างอิงข้อมูลจากบทความทางการแพทย์ซึ่งแบ่งระดับนัยสำคัญทางคลินิกตามความรุนแรงของผลลัพธ์ทางคลินิก และความชัดเจนของรายงานหลักฐาน ในการศึกษาครั้งนี้ยา Sig. 2 DI นี้ไม่รวมถึง prednisolone เนื่องจากในปัจจุบันนิยมใช้ยานี้ในสูตรยากดภูมิคุ้มกันแบบ triple maintenance therapy ในช่วง 3-12 เดือน ภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยชาวไทย การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองโครงการวิจัยตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคนสากล โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (IRB No. 026/59)

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่า 1 ครั้งหรือปลูกถ่ายมากกว่า 1 อวัยวะ ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี Sig. 1 DI กับ tacrolimus ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี active liver disease หรือ hepatitis B หรือ C viral infection ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ หรือไม่สามรถติดตามเวชระเบียนได้ ถูกคัดออกจากการศึกษา

ค่า CV% ของ C_0 /dose ของ tacrolimus ของผู้ป่วยแต่ละราย คำนวณได้จาก (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ C_0 /ค่าเฉลี่ยของ C_0) $\times$ 100 เมื่อ C_0 คือ ระดับยาต่ำสุดในเลือดก่อนผู้ป่วยรับประทานยามื้อเช้า และ dose คือ

ขนาดยาต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วันก่อนตรวจวัด C_0 ของ tacrolimus

การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลทั่วไปตลอดจนลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในวันเดียวกันกับวันที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลโดยมีการยืนยันความถูกต้องของข้อมูลที่เป็นที่ก และตรวจสอบข้อมูลที่ถูกรับบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลกระดาษกับในแบบบันทึกคอมพิวเตอร์

วิธีวิเคราะห์ระดับยาในเลือด

การศึกษานี้วิเคราะห์ความเข้มข้นของยา tacrolimus ใน whole blood ด้วยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) โดยใช้เครื่อง ARCHITECT/1000 System®, Abbott laboratories (25) ณ ห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งมีผลการตรวจรับรอง ดังต่อไปนี้ การทดสอบความไว (sensitivity) พบว่า มี lower limit of quantification เท่ากับ 0.8 นาโนกรัม/มล. upper linear range of assay เท่ากับ 30 สำหรับความแม่นยำ (precision) พบว่า ค่า CV ของระดับ tacrolimus น้อยกว่าร้อยละ 10 ทั้ง intra- และ inter-assay variability ส่วนการทดสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์ (accuracy) ที่ระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus เท่ากับ 6.9, 9.3, 15.2 และ 18.8 นาโนกรัม/มล. มีค่า mean recovery เท่ากับ ร้อยละ 102 (ร้อยละ 98-107)

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพเป็นความถี่และร้อยละ การทดสอบการกระจายของข้อมูลใช้ Kolmogorov-Smirnov test การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายที่เป็นปกติใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ส่วนผลการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายไม่ปกติแสดงด้วยค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ (interquartile range, IQR) การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพระหว่างกลุ่มใช้สถิติ chi-square test การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่มที่มีการกระจายที่เป็นปกติใช้สถิติ Student t-test และหากการกระจายของข้อมูลไม่เป็นปกติใช้สถิติ Mann-Whitney U test การศึกษากำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูป IBM SPSS statistics version 22

ผลการวิจัย

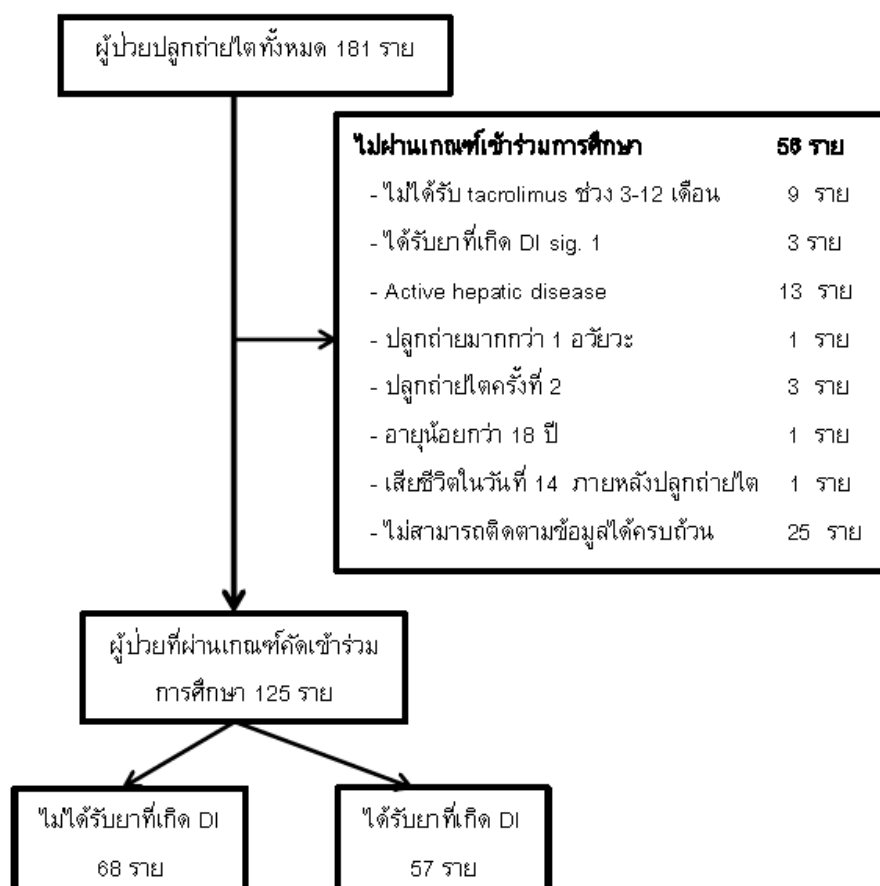
ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ.2554 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558 มีผู้ป่วยรับการปลูกถ่ายไตทั้งสิ้น 181 ราย ในจำนวนนี้ 56 รายถูกคัดออก คงเหลือผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 125 ราย ดังรายละเอียดในรูปที่ 1

ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลลักษณะทั่วไป และ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย 125 ราย ในวันที่มีการตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในเลือด แสดงในตารางที่ 3 และ 4 พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับและได้รับยาที่มี Sig. 2 DI ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องเพศ อายุ น้ำหนัก ประเภทของผู้บริจาคอวัยวะ ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ ขนาดยา tacrolimus และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีแต่เพียงระดับของ serum creatinine และจำนวน C_0 ที่สภาวะคงที่ ซึ่งนำมาคำนวณค่า CV% ของผู้ป่วยแต่ละราย ที่มีความแตกต่าง

กันระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้รับและได้รับยาที่มี Sig. 2 DI สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับเป็น maintenance therapy ในระยะ 3-12 เดือนหลังปลูกถ่ายไต ประกอบไปด้วยยา tacrolimus ชนิด immediate release capsule สำหรับรับประทานทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับยา mycophenolate และ prednisolone การวิจัยพบผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI จำนวน 68 ราย และได้รับยาที่มี Sig. 2 DI ทั้งหมด 57 ราย โดยส่วนใหญ่ไม่ได้ใช้ยาเหล่านี้อย่างต่อเนื่องตลอดช่วงเวลาที่ศึกษา

ค่ามัธยฐาน (IQR) ของจำนวน C_0 ของผู้ป่วยแต่ละรายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ และไม่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI เท่ากับ 8 (6-11.5) และ 7 (5.3-9) ตัวอย่าง ตามลำดับ ($P=0.037$) ค่ามัธยฐาน (IQR) ของ CV% ของ C_0 /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 3-12 เดือน ภายหลังการปลูกถ่ายไตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ และไม่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI เท่ากับร้อยละ 23.95 (19.72-31.23) และ 20.62 (16.52-27.53) ตามลำดับ ($P=0.022$) ดังแสดงในตารางที่ 5



รูปที่ 1. การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

ตารางที่ 3. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย 125 ราย ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ และ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ข้อมูล	ผู้ที่ไม่ได้ยาที่เกิด Sig.2 DI (n=68)	ผู้ที่ได้ยาที่เกิด Sig.2 DI (n=57)	P
ชาย, คน (ร้อยละ)	38 (44.1)	23 (40.4)	0.671 ¹
อายุ (ปี) ⁴	42.90 ± 12.18	43.02 ± 11.60	0.955 ²
น้ำหนัก (กิโลกรัม) ⁴	58.72 ± 9.98	59.54 ± 11.60	0.672 ²
ประเภทของผู้บริจาค, คน (ร้อยละ)			0.312 ¹
ผู้บริจาคที่เสียชีวิต	32 (47.1)	32 (56.1)	
ผู้บริจาคที่มีชีวิต	36 (52.9)	25 (43.9)	
ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ, คน (ร้อยละ)	-	-	0.533 ¹
tacrolimus + mycophenolate mofetil + prednisolone	51 (75.0)	47 (82.5)	
tacrolimus + mycophenolate sodium + prednisolone	11 (16.2)	4 (7.0)	
tacrolimus + mycophenolate mofetil สลับกับ mycophenolate sodium + prednisolone	2 (2.9)	1 (1.8)	
tacrolimus + mycophenolate mofetil	3 (4.4)	3 (5.3)	
tacrolimus + mycophenolate sodium	1 (1.5)	2 (3.5)	
ขนาดยา tacrolimus (มก./วัน) ⁵	4.91 (3.04-7.19)	5.31 (3.79-7.63)	0.596 ³
ได้รับยาที่เกิด Sig.2 DI, คน (ร้อยละ)	-	57 (45.3)	-
omeprazole (20-40 มก./วัน)	-	50	
esomeprazole (40 มก./วัน)	-	2	
diltiazem (30-60 มก./วัน)	-	5	
nifedipine controlled release (20-40 มก./วัน)	-	1	
voriconazole (200-400 มก./วัน)	-	1	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
hemoglobin (กรัม/ดล.) ⁴	12.74 ± 1.59	12.55 ± 1.73	0.508 ²
hematocrit (ร้อยละ) ⁴	39.25 ± 4.97	38.61 ± 5.23	0.483 ²
serum albumin (กรัม/ดล.) ⁴	4.37 ± 0.31	4.38 ± 0.26	0.830 ²
serum creatinine (มก./ดล.) ⁵	1.28 (1.01-1.45)	1.40 (1.08-1.75)	0.031 ³
blood urea nitrogen (มก./ดล.) ⁴	16.86 ± 5.52	18.82 ± 6.79	0.770 ²
alanine aminotransferase (ยูนิต/ลิตร) ⁵	19.5 (14.0-28.7)	21.5 (13.8-30.6)	0.784 ³
aspartate transaminase (ยูนิต/ลิตร) ⁵	20 (17-24)	21.1 (17-27.1)	0.491 ³

1: Chi-square test

2: Student t-test

3: Mann-Whitney U test

4: ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

5: มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

เมื่อพิจารณาเฉพาะในช่วงเวลา 6-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีสภาวะคงที่มากขึ้น ซึ่งมีผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI เพียง 35 ราย พบว่าค่ามัธยฐาน (IQR) ของ CV% ของ C₀/dose ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ และได้รับยาที่มี Sig. 2 DI

เท่ากับร้อยละ 19.79 (13.39-27.32) และ 21.45 (14.09-26.28) ตามลำดับ (P=0.919)

ผู้ป่วย 32 ราย (ร้อยละ 25.6) มี CV% ของ C₀ สูงกว่าร้อยละ 30 ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 15 ราย อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI ส่วน

ตารางที่ 4. ระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยจำแนกตามการได้รับยาที่เกิดอันตรกริยากับ tacrolimus

ข้อมูล ¹	ผู้ที่ไม่ได้ยาที่มี DI Sig.2 (n=68)	ผู้ที่ได้รับยาที่มี DI Sig.2 (n=57)	P ²
C ₀ (นาโนกรัม/มล.),	7.12 (6.25-7.93)	6.74 (5.95-7.39)	0.069
C ₀ /dose (นาโนกรัม/มล./มก.)	1.49 (0.98-2.19)	1.32 (0.91-1.88)	0.282
S.D. ของ C ₀ (นาโนกรัม/มล./มก.)	1.62 (1.29-2.15)	1.75 (1.43-2.11)	0.736
S.D. ของ C ₀ /dose (นาโนกรัม/มล./มก.)	0.29 (0.18-0.48)	0.32 (0.24-0.52)	0.311
จำนวน C ₀ ของผู้ป่วยแต่ละราย (ตัวอย่าง)	7 (5.3-9)	8 (6-11.5)	0.037

1: C₀, ระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดก่อนให้ยามื้อเช้า; C₀/dose, ระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดก่อนให้ยามื้อเช้าต่อขนาดยาที่ได้รับในวันก่อนหน้า ตัวเลขในตาราง คือ มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

2: Mann-Whitney U test

ใหญ่ (50 ราย, ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา) ได้รับยา omeprazole 20-40 มก./วัน ค่ามัธยฐาน (IQR) ของ CV% ของ C₀/dose และ CV% ของ C₀ ของยา tacrolimus ในช่วง 3-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา omeprazole เท่ากับร้อยละ 23.71 (19.18-31.15) และ 26.18 (21.58-30.91) ตามลำดับ นอกจากนี้มีผู้ป่วย 5 ราย ได้รับยา diltiazem ในขนาด 30-60 มก./วัน, 2 ราย ได้รับยา esomeprazole 40 มก./วัน, 1 รายได้รับยา nifedipine ชนิด controlled release tablet ขนาด 20-40 มก./วัน และอีก 1 รายได้รับยา voriconazole ขนาด 200-400 มก./วัน

ในจำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI ส่วนใหญ่ได้รับยาเหล่านี้เพียง 1 รายการ พบผู้ป่วยเพียง 2 ราย ที่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI ร่วมกันจำนวน 2 รายการ คือ omeprazole และ diltiazem อนึ่ง เป็นที่น่าสนใจว่าผู้ป่วย 2 รายนี้มี CV% ของ C₀/dose ของ tacrolimus สูงมากถึงร้อยละ 53.98 และ 69.88 นอกไปจากนี้ มีผู้ป่วย 1 รายได้รับยา voriconazole มี CV% ของ C₀/dose ของ tacrolimus เท่ากับร้อยละ 100.12 นอกนั้นไม่มีผู้ป่วยอีกเพียง 2 รายที่มี

CV% ของ C₀/dose สูงกว่าร้อยละ 50 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา omeprazole 1 รายและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI ร่วมด้วยอีก 1 ราย โดยมีค่า CV% ของ C₀/dose ของ tacrolimus เท่ากับร้อยละ 68.94 และ 104.21 ตามลำดับ

การอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อเปรียบเทียบค่า CV% ของ C₀/dose ของยา tacrolimus ในช่วง 3-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยชาวไทย ระหว่างผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ และได้ยาที่มี Sig. 2 DI กับยา tacrolimus พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี Sig. 2 DI มีความผันแปรภายในบุคคลของ C₀/dose ของยา tacrolimus สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาที่มี DI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่ามัธยฐาน (IQR) CV% ของ C₀/dose ของยา tacrolimus ในช่วง 3-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยโดยรวมซึ่งเท่ากับร้อยละ 22.62 (17.39-30.08) ซึ่งมี

ตารางที่ 5. มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ของความผันแปรภายในบุคคลของความเข้มข้นของยา tacrolimus ช่วง 3-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต

CV%	ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 125)	ผู้ที่ไม่ได้รับยาที่มี DI Sig.2 (n = 68)	ผู้ที่ได้รับยาที่มี DI Sig.2 (n = 57)	P ¹
CV% ของ C ₀ /dose	22.62 (17.39 – 30.08)	20.62 (16.52 – 27.53)	23.95 (19.72 – 31.23)	0.022
CV% ของ C ₀	25.14 (20.44 – 30.42)	23.23 (19.33 – 29.94)	26.78 (21.97 – 30.97)	0.123

1: เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่มี DI และกลุ่มที่ได้รับยาที่มี DI ด้วย Mann-Whitney U test

ค่าสูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานที่มีมาก่อนหน้านี้ โดยในปี พ.ศ. 2559 Whalen และคณะ (12) รายงาน ค่ามัธยฐาน CV% ของ C_0 /dose ของ tacrolimus ในผู้ป่วย ในสก็อตแลนด์ 432 รายในช่วง 6-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตไว้เท่ากับร้อยละ 15 ต่อมาในปี พ.ศ. 2559 Vanhove และคณะ (26) รายงานค่ามัธยฐาน (IQR) CV% ของ C_0 /dose ของ tacrolimus ในผู้ป่วยในประเทศเบลเยียม 220 ราย ในช่วง 6-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตไว้ เท่ากับร้อยละ 19.8 (4.1-75.4) และในปี พ.ศ. 2559 Shuker และคณะ (17) รายงานค่ามัธยฐาน (IQR) CV% ของ C_0 /dose ของผู้ป่วยในประเทศเนเธอร์แลนด์ 808 ราย ในช่วง 6-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 16.2 (1.1-76.0) ความแตกต่างที่พบอาจเป็นผลจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น เชื้อชาติ ลักษณะการดำรงชีวิต และแนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่แตกต่างกันของแต่ละสถาบัน ซึ่งรวมถึงการใช้ยาที่มีอันตรกริยากับ tacrolimus ด้วย ตลอดจนวิธีการตรวจวัดระดับยาในเลือด

DI เป็นหนึ่งในปัจจัยส่งผลกระทบต่อ IPV ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus หรือ CV% ของ C_0 /dose ของ tacrolimus ได้ เนื่องจาก DI มีผลต่อค่า C_0 /dose ซึ่งแปรผกผันกับ apparent clearance (CL/F) ของยา tacrolimus กล่าวคือ C_0 /dose ที่เพิ่มขึ้นสะท้อนถึง CL/F ของยา tacrolimus ที่ลดลง และ C_0 /dose ที่ลดลง สะท้อนถึง CL/F ของยา tacrolimus ที่เพิ่มขึ้น ในการศึกษา นี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี DI Sig. 2 มี CV% ของ C_0 /dose ของ tacrolimus สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่มี DI คือร้อยละ 23.95 (19.72-31.23) เทียบกับ 20.62 (16.52-27.53), $P=0.022$

ความแปรปรวนของระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับยา omeprazole หรือ esomeprazole ร่วมด้วย น่าจะเป็นผลมาจากการที่ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ถูก metabolize โดยเอนไซม์ CYP 3A4 และ 2C19 และยังเป็น substrate ของ P-gp ด้วย การใช้ CYP 3A4 ในกระบวนการ metabolize ยาเหล่านี้เพิ่มขึ้นส่งผลกระทบต่อค่า CV% ของ C_0 /dose ของยา tacrolimus ได้ (27) ส่วน voriconazole เป็นทั้ง substrate และยับยั้งการทำงานของ CYP 3A4 จึงอาจส่งผลให้ระดับยา tacrolimus เพิ่มขึ้น (28, 29) สำหรับยา diltiazem นั้นมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP 3A4 ส่งผลให้ระดับยา tacrolimus เพิ่มขึ้นได้ (30)

เช่นเดียวกับ nifedipine ซึ่งมีรายงานว่า ความเข้มข้นของยา tacrolimus เพิ่มขึ้นถึงจาก 8.9 ± 3.6 เป็น 13.8 ± 6.4 นาโนกรัม/ดล. ในวันที่ 30 หลังให้ยา tacrolimus ร่วมกับ nifedipine (31)

ค่ามัธยฐาน (IQR) CV% ของ C_0 ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ 25.14 (20.44-30.42) ซึ่งสูงกว่าที่ Ro และคณะ (13) รายงานไว้ในปี พ.ศ. 2555 ที่ร้อยละ 17.97 ในผู้ป่วยในประเทศเกาหลี 249 รายในช่วง 6-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต แต่ใกล้เคียงกับรายงานการศึกษาในไอร์แลนด์และสเปน ในปี พ.ศ. 2559 O'Regan และคณะ (11) แบ่งผู้ป่วย ในช่วง 3-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตในประเทศไอร์แลนด์ ออกเป็น 4 กลุ่ม quartile (Q) และรายงานค่ามัธยฐาน (IQR) ของ CV% ของ C_0 ของผู้ป่วยในกลุ่ม Q1 (99 ราย) เท่ากับ 12.5 (4.76-15.71), Q2 (96 ราย) เท่ากับ 18.17 (15.74-21.29), Q3 (100 ราย) เท่ากับ 24.63 (21.42-28.88), และ Q4 (99 ราย) เท่ากับ 36.91 (28.91-81.9) ในปี พ.ศ. 2558 Rodrigo และคณะ (19) ติดตามระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยในช่วง 4-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตจำนวน 310 รายในสเปน และรายงานค่า CV% ของ C_0 ที่ร้อยละ 29.1 ± 16.9 ทั้งการศึกษาของ O'Regan และคณะ และ Rodrigo และคณะ (19) แสดงถึงความสัมพันธ์ของ IPV กับ graft failure /graft loss โดยการศึกษาของ O'Regan และคณะ รายงานไว้ว่า ความเสี่ยงของการเกิด graft loss เพิ่มขึ้นร้อยละ 46 เมื่อค่า IPV เพิ่มขึ้น 1 Q (HR, 1.46; 95% CI 1.16-1.83; $P=0.001$) และ Rodrigo และคณะรายงานว่า CV% ของ C_0 ที่มากกว่าร้อยละ 30 สัมพันธ์กับการเกิด death-censored graft loss (HR 2.613; 95% CI, 1.361-5.016; $P=0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่ามี 3 ปัจจัยคือ การปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน การปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำ และ CV% ของ C_0 ที่มากกว่าร้อยละ 30 ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด de novo donor-specific antibodies ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 4 มี CV% ของ C_0 สูงกว่าร้อยละ 30 ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงอาจมีความเสี่ยงต่อ graft loss และการเกิด de novo donor-specific antibodies

อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาค่า CV% ของ C_0 ของยา tacrolimus ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ และได้รับยาที่มี Sig. 2 DI พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ คือค่ามัธยฐาน (IQR) ร้อยละ 23.23 (19.33–29.94) เทียบกับร้อยละ 26.78 (21.97–30.97), $P=0.123$ ตามลำดับ ทั้งนี้ อาจเนื่องด้วยการติดตามระดับยาในเลือด และปรับขนาดยาทำให้ระดับยาในเลือดไม่แตกต่างกันนัก

เหตุที่งานวิจัยนี้พบความแตกต่างของ CV% of C_0 /dose แต่ไม่พบความแตกต่างของ CV% of C_0 น่าจะเป็นผลจากการที่ทีมสหสาขาวิชาชีพที่ดูแลผู้ป่วยในการศึกษานี้มีการติดตามระดับยาและปรับขนาดยา tacrolimus ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เกิด Sig. 2 DI การที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาที่มี Sig 2 DI ร่วมด้วย ได้รับการตรวจเจาะระดับยาในเลือดบ่อยกว่า อาจทำให้ได้รับการปรับขนาดยามากครั้งกว่า ทำให้ความแตกต่างของ CV% ของ C_0 ในทั้งสองกลุ่มมีไม่มากเท่าที่ควร ผลการวิจัยจึงอาจจะ underestimate ผลจาก Sig 2 DI การศึกษาในอนาคตควรมีข้อมูลเบื้องต้นระหว่างกลุ่มว่าแตกต่างกันหรือไม่ในเรื่องความถี่ในการปรับยา อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาอีกทางหนึ่งจะเห็นได้ว่า ผลกระทบของ Sig 2 DI ต่อผู้ป่วยในทางคลินิกนั้น สามารถแก้ไขหรือป้องกันได้โดยอาศัยการติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยาอย่างเหมาะสม แสดงถึงภาระงานของทีมรักษาที่เพิ่มขึ้นเพื่อป้องกันผลไม่พึงประสงค์อันอาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการกล่าวคือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และไม่ได้ควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อความผันแปรภายในบุคคลของเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus นอกเหนือไปจากการใช้ยาที่มี Sig. 2 DI เช่น ภาวะท้องเสีย (32) และความร่วมมือในการใช้ยา (26) ขนาดของ prednisolone ตลอดจนความแตกต่างของจำนวนครั้งของการตามระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย เป็นต้น ผู้ป่วยในการศึกษามีจำนวนไม่มากนัก ไม่สามารถติดตามผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางคลินิกต่าง ๆ เช่น การเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต การเกิด graft loss เป็นต้น นอกจากนี้ การศึกษานี้เลือกใช้การอ้างอิงรายการยาที่เกิด Sig. 2 DI จากหนังสือ Drug Interaction Facts พ.ศ. 2558 ซึ่งไม่มีข้อมูลความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ ทำให้ผลการศึกษานี้ไม่สามารถจำแนกระดับความรุนแรงของผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน ดังนั้นยังคงต้องการการศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์หรือมีอิทธิพลต่อค่าความผันแปร

ภายในบุคคลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus รวมถึงผลลัพธ์ทางคลินิกต่อไปในอนาคต เพื่อลดความผันแปรในระดับยาในเลือด ลดโอกาสเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ต่อไป

สรุปผล

ในระยะ 3-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยที่ได้รับยา Sig. 2 DI มี CV% ของ C_0 /dose ของยา tacrolimus สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่มี DI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงควรพิจารณาเลือกใช้ยาเหล่านี้และติดตามระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยเฉพาะรายอย่างเหมาะสม

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ป่วย คณาจารย์ และเจ้าหน้าที่หน่วยไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยทุกท่าน ที่มีส่วนช่วยให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Walfe RA AV, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agoda LY. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Eng J Med 1999; 341: 1725-30.
2. Howard K, Salkeld G, White S, McDonald S, Chadban S, Craig JC, et al. The cost-effectiveness of increasing kidney transplantation and home-based dialysis. Nephrology 2009; 14: 123-32.
3. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. Am J Transplant 2009;9:2597-606.
4. Thai Transplantation Society. Organ transplantation in Thailand annual report 2014. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2015.

5. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 623-53.
6. Masuda S, Inui K-i. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther* 2006;112:184-98.
7. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007;22:328-35.
8. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9:527-35.
9. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation* 1998; 66: 1651-9.
10. Stiff F, Stolk LML, Undre N, van Hooff JP, Christiaans MHL. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation* 2014;97: 775-80.
11. O'Regan JA, Canney M, Connaughton DM, O'Kelly P, Williams Y, Collier G, et al. Tacrolimus trough-level variability predicts long-term allograft survival following kidney transplantation. *J Nephrol* 2016; 29: 269-76.
12. Whalen HR, Glen JA, Harkins V, Stevens KK, Jardine AG, Geddes CC, et al. High inpatient tacrolimus variability is associated with worse outcomes in renal transplantation using a low-dose tacrolimus immunosuppressive regime. *Transplantation* 2016. doi: 10.1007/s40620-015-0230-0.
13. Ro H, Min SI, Yang J, Moon KC, Kim YS, Kim SJ, et al. Impact of tacrolimus intraindividual variability and CYP3A5 genetic polymorphism on acute rejection in kidney transplantation. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 680-5.
14. Hsiao M, Fernandez HE, Gjertson D, Ettenger RB, Tsai EW. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2011; 92: 918-22.
15. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manliot C, Dipchand AI, Hebert D, Ng VL, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 968-75.
16. Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, Li Y, Kim SJ. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney Int* 2014;85:1404-11.
17. Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, Roodnat JJ, Borra LC, Weimar W, et al. A High intra-patient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transplant international* 2016 doi: 10.1111/tri.12798.
18. Borra LC, Roodnat JJ, Kal JA, Mathot RA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2010; 25: 2757-63.
19. Rodrigo E, Segundo DS, Fernandez-Fresnedo G, Lopez-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-patient variability in tacrolimus blood levels predicts kidney graft loss and donor-specific antibody development. *Transplantation* 2015. doi: 10.1097/tp.0000000000001040.

20. Pizzo HP, Ettenger RB, Gjertson DW, Reed EF, Zhang J, Gritsch HA, et al. Sirolimus and tacrolimus coefficient of variation is associated with rejection, donor-specific antibodies, and nonadherence. *Pediatric Nephrology* 2016. doi: 10.1007/s00467-016-3422-5
21. Hesselink DA, Ngyuen H, Wabbijn M, Gregoor PJ, Steyerberg EW, van Riemsdijk IC, et al. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is significantly higher when used in combination with corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:327-30.
22. Vavic N, Rancic N, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic L, et al. The influence of comedication on tacrolimus blood concentration in patients subjected to kidney transplantation: a retrospective study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014;39:243-53.
23. Daly AK. Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 13-31.
24. Tatro DS. Drug interaction facts 2015. St. Louis Missouri: Wolter Kluwer Health; 2015.
25. Abbott laboratories. ARCHITECT iSystem: tacrolimus [manufacturer's information]. USA 2015.
26. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DR. High inpatient variability of tacrolimus concentrations predicts accelerated progression of chronic histologic lesions in renal recipients. *Am J Transplant* 2016. doi: 10.1111/ajt.13803.
27. Hosohata K, Masuda S, Katsura T, Takada Y, Kaido T, Ogura Y, et al. Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 821-6.
28. Spriet I, Grootaert V, Meyfroidt G, Debaveye Y, Willems L. Switching from intravenous to oral tacrolimus and voriconazole leads to a more pronounced drug-drug interaction. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 737-8.
29. Mori T, Kato J, Yamane A, Sakurai M, Kohashi S, Kikuchi T, et al. Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2012; 95: 564-9.
30. Jones TE, Morris RG. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 381-8.
31. Seifeldin RA, Marcos-Alvarez A, Gordon FD, Lewis WD, Jenkins RL. Nifedipine interaction with tacrolimus in liver transplant recipients. *Ann Pharmacother* 1997;31:571-5.
32. Maes BD, Lemahieu W, Kuypers D, Evenepoel P, Coosemans W, Pirenne J, et al. Differential effect of diarrhea on FK506 versus cyclosporine A trough levels and resultant prevention of allograft rejection in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 989-92.

RESEARCH ARTICLE

Influence of significant level 2 drug interaction on intra-patient variability of tacrolimus blood concentrations in Thai kidney transplant recipients

Pimpun Lapcharoen¹, Somratai Vadcharavivad²

¹Master Student in Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract

Objective: To compare intra-patient variability (IPV) of tacrolimus concentrations between patients who did not receive and those received concomitant drugs with significant level 2 (Sig.2) tacrolimus interactions (DI) during 3-12 months after kidney transplantation. **Methods:** Data of patients who had their kidney transplantation at King Chulalongkorn Memorial Hospital between January 2011 to February 2015 and received tacrolimus for prevention of kidney rejection were retrospectively collected. Coefficient of variation (CV%) of tacrolimus C_0 /dose of individual patients was calculated from routine therapeutic drug monitoring data. **Results:** From a total of 125 stable kidney transplant patients with median (IQR) number of C_0 data points available for calculation of CV% of C_0 /dose of 7 (6-10), median (IQR) of CV% of tacrolimus C_0 /dose in all patients was 22.62 (17.38-30.08). There were 57 (45.3%) of those received Sig.2 DI concomitant medication. Median (IQR) of CV% of tacrolimus C_0 /dose in patients who did not receive and those who received Sig.2 DI medication were 20.62 (16.52-27.53) and 23.95 (19.72-31.23), respectively ($p = 0.022$). Omeprazole was the most commonly used Sig.2 DI concomitant medication seen in this study (50 patients, 40%). **Conclusion:** During 3 to 12 months post-transplantation, CV% of tacrolimus C_0 /dose was higher among patients who received concomitant medication with Sig.2 DI comparing with those who did not. Appropriate therapeutic drug monitoring is needed when using concomitant medications with Sig.2 DI together with tacrolimus.

Keywords: kidney transplantation, intra-patient variability, pharmacokinetics, drug interaction, tacrolimus