

ผลกระทบของอันตรกิริยาของยาในกลุ่ม proton pump inhibitor ต่อความผันแปรภายในบุคคลของสัดส่วนความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในผู้ปลูกถ่ายไตชาวไทย

อัลมาส นุชจำรูญ, สมฤทัย วัชรวิวัฒน์

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบค่าความผันแปรภายในบุคคลของสัดส่วนความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus (IPV% ของ C_0/dose) ในช่วงเวลา 6-12 เดือนหลังปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา PPI หรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI ในขณะติดตามผลการรักษา **วิธีการ:** การศึกษารวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2560 ที่ได้รับยา tacrolimus ในสูตรยาควบคุมกัน ผู้วิจัยคำนวณหาค่า IPV% ของ C_0/dose ของผู้ป่วยแต่ละรายจากผลการตรวจเลือดในคลินิกปฏิบัติ 3 ค่าที่วัดในเดือนที่ 6, 9 และ 12 หลังปลูกถ่ายไต **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่อยู่ในสถานะคงที่ 201 คน มีค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) IPV% ของ C_0/dose ในช่วงเวลา 6-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 12.19 (7.61-18.45) ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI 32 คน (ร้อยละ 15.92) มี IPV% ของ C_0/dose สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับหรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 15.96 (10.89-20.82) เทียบกับ 11.16 (7.41-17.88) ตามลำดับ, $P = 0.005$) **สรุป:** IPV% ของ C_0/dose ของ tacrolimus ในช่วง 6-12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับหรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น ควรติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยา tacrolimus อย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยา PPI

คำสำคัญ: ความผันแปรภายในบุคคล การปลูกถ่ายไต เภสัชจลนศาสตร์ ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม ทาโครลิมีส

รับต้นฉบับ: 8 มิ.ย. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 2 ก.ค. 2562, รับลงตีพิมพ์: 7 ก.ค. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 **E-mail:** somratai.v@pharm.chula.ac.th, somratai@gmail.com

Impact of Proton Pump Inhibitor Involving Drug Interaction on Intra-Patient Variability of Tacrolimus Trough Concentration to Dose Ratios in Thai Kidney Transplant Recipients

Almas Nuchjumroon, Somratai Vadcharavivad

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

Abstract

Objective: To compare intra-patient variability of tacrolimus trough concentration to dose ratios (IPV% of C_0/dose) during 6-12 months after kidney transplantation (KT) between patients whose PPI therapy was changed and those with either did not receive PPI or received the same PPI regimen during the follow-up period. **Methods:** The study retrospectively collected the data of Thai patients who had their KT at King Chulalongkorn Memorial Hospital from January 2011 to June 2017 and received tacrolimus in immunosuppressive drugs regimen. The researchers calculated IPV% of C_0/dose of individual patients from routine therapeutic drug monitoring data at month 6, 9, and 12 after KT. **Results:** Of 201 stable KT patients, median (IQR) IPV% of C_0/dose during 6-12 months after KT was 12.19 (7.61-18.45). Thirty-two patients (15.92%) whose PPI therapy was changed had significantly higher IPV% of C_0/dose than those did not receive PPI or receive same PPI regimen during 6-12 month post-KT (15.96 (10.89-20.82) and 11.16 (7.41-17.88), respectively; $P = 0.005$). **Conclusion:** During 6 to 12 months post KT, IPV% of tacrolimus C_0/dose was significantly higher among patients whose PPI therapy was changed comparing with those who did not receive PPI or had been receiving same PPI regimen for the entire study period. Tacrolimus blood concentration monitoring and appropriate dosage adjustment should be provided to patients after alteration of PPI therapy.

Keywords: intra-patient variability, kidney transplantation, pharmacokinetics, proton pump inhibitor, tacrolimus

บทนำ

Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitors ที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายสำหรับป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (1) tacrolimus เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบและมีความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ทั้งภายในบุคคล (intra-patient variability; IPV) และระหว่างบุคคล (inter-patient variability) สูง (2) IPV ของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา (C_0/dose) เป็นความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus (3, 4) ที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์การรักษาที่ไม่

ต้องการ เช่น การเกิดภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลัน การสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่าย การเสื่อมของไต และการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine เป็น 2 เท่า (5-12)

ปัจจัยหลายอย่างส่งผลกระทบต่อ IPV ของเภสัชจลนศาสตร์ยา tacrolimus ได้ เช่น พันธุกรรม รูปแบบยา ความร่วมมือในการใช้ยา ภาวะท้องเสีย วิธีวิเคราะห์ระดับยา และอันตรกิริยาของยา (13) อันตรกิริยาของยา tacrolimus เกิดจากการที่ยาอื่นหรืออาหารยับยั้งหรือกระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4, CYP3A5 และ/หรืออาศัยตัวพา (transporter) P-glycoprotein (14) ในทางคลินิกจึงควร

ระมัดระวังผลกระทบจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อมีการเริ่มต้นหรือหยุดการใช้ยา หรือมีการเปลี่ยนแปลงขนาดการใช้ยา (15) และหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาอันสามารถส่งผลกระทบทางคลินิกได้อย่างรุนแรง

ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPI) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคและความผิดปกติของทางเดินอาหาร มีระยะเวลาในการรักษาอาการ/โรคต่าง ๆ แตกต่างกันไป เช่น โรคกระเพาะอาหารอักเสบ แผลในกระเพาะอาหาร อาจใช้ยาประมาณ 7-14 วัน โรคกรดไหลย้อนอาจใช้ยา PPI ในการรักษา 4-8 สัปดาห์ หรือในกรณีที่มีแผลร่วมด้วยอาจมีการใช้ยานานถึง 16 สัปดาห์ (16) ช่วงระยะเวลาในการใช้ยา PPI ที่แตกต่างกันอาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้แตกต่างกัน

อันตรกิริยาระหว่างยาในกลุ่ม PPI ได้แก่ omeprazole, esomeprazole, lansoprazole หรือ rabeprazole กับ tacrolimus เป็นคู่ยาที่ Drug interaction fact พ.ศ. 2558 จัดให้อยู่ในกลุ่มของอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในระดับที่ 2 (Sig. 2) จากระดับความรุนแรงของผลทางคลินิกและความชัดเจนของหลักฐานที่รายงาน 5 ระดับ เนื่องจากระดับความรุนแรงของอันตรกิริยามีผลทำให้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยแย่ลง ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือใช้เวลาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลยาวนานขึ้น มีความชัดเจนของหลักฐานที่อาจเป็นไปได้หรือมีความเป็นไปได้อย่างมากหรือมีหลักฐานยืนยันที่ชัดเจน (17)

รายงานจากกรณีศึกษาพบว่า $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ของผู้ป่วยมีค่าสูงขึ้นในช่วงที่ใช้ยา omeprazole ร่วมด้วยเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงที่ใช้ร่วมกับ ranitidine หรือ rabeprazole (18) การวิจัยในปี พ.ศ. 2559 ถึงอิทธิพลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาระดับที่ 2 ต่อ IPV ของระดับยา tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย 125 คน ในช่วง 3-12 เดือน หลังปลูกถ่ายไต พบว่า ผู้ป่วย 57 คน ที่ได้รับยาในกลุ่ม Sig. 2 DI ได้แก่ omeprazole, esomeprazole, diltiazem, nifedipine และ voriconazole มีค่า IPV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา Sig. 2 DI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (19)

เนื่องจากในทางคลินิกปฏิบัติพบการใช้ PPI ร่วมกับ tacrolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้บ่อย (19) แต่ยังมีข้อมูลผลกระทบของการใช้ PPI ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus และความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ

ยา tacrolimus อยู่จำกัดมาก จึงเป็นที่มาของการศึกษาครั้งนี้ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบ IPV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ในช่วงเวลา 6-12 เดือนหลังปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI

วิธีการวิจัย

โครงการศึกษาได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (IRB No.698/60 วันที่ 11 มกราคม พ.ศ. 2561)

ตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงสังเกตแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2560 ได้รับยา tacrolimus ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ตลอดช่วง 6-12 เดือน ภายหลังการปลูกถ่ายไต และมีการตรวจวัดระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ก่อนรับประทานยาเมื่อเช้าที่สภาวะคงที่ (steady state) ทางเภสัชจลนศาสตร์ กล่าวคือ ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดคงที่ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 วัน (ค่าครึ่งชีวิตของยา tacrolimus ประมาณ 12 ชั่วโมง (2)) โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา คือ ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่มีชีวิตรอดและไตที่ปลูกถ่ายรอดจนถึง 6 เดือน ภายหลังการปลูกถ่ายไต ได้รับยา tacrolimus แบบรับประทานวันละ 2 ครั้ง (Prograf®) ในสูตรยากดภูมิคุ้มกันตลอดช่วงเวลา 6-12 เดือน ภายหลังการปลูกถ่ายไต ได้รับ mycophenolate mofetil หรือ mycophenolate sodium และ/หรือ steroids ร่วมด้วย และมีการตรวจวัดระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเดือนที่ 6, 9 และ 12 ภายหลังการปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษาหากข้อมูลในเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลของโรงพยาบาลไม่สมบูรณ์ ได้รับการปลูกถ่ายมากกว่า 1 อวัยวะ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น active liver disease ตับอักเสบจากไวรัส มะเร็งตับ ตับแข็ง มีผลตรวจค่าเอนไซม์ตับมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (AST>120 ยูนิต/ลิตร หรือ ALT>150 ยูนิต/ลิตร) มี

การบันทึกในเวชระเบียนว่า ผู้ป่วยมีปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา หรือได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ azole antifungal agents, barbiturate, diltiazem, nifedipine, methylprednisolone, protease inhibitors, hydantoins, macrolide antibiotics, rifampicin, sirolimus (17) และการได้รับยา prednisolone ในขนาดมากกว่า 25 มก./วัน

การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ตามการได้รับยาในกลุ่ม PPI คือ 1) กลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับ PPI ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่ได้รับ PPI เพียงบางช่วงเวลาในระหว่าง 6-12 เดือน หลังปลูกถ่ายไต เช่น ได้รับ PPI มาก่อนหน้าและยังคงได้รับ PPI อยู่ ในวันที่ตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในเดือนที่ 6, 9 หรือ 12 เพียง 1 หรือ 2 จุดเวลา และ 2) กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับ PPI ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ PPI เลย หรือได้รับ PPI มาก่อนหน้าและยังคงได้รับ PPI อยู่ ในวันที่ตรวจวัดระดับยา tacrolimus ทั้ง 3 จุดเวลา คือ เดือนที่ 6, 9 และ 12 ภายหลังการปลูกถ่ายไต

การเก็บข้อมูล

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับการตรวจวัดความเข้มข้นของยา tacrolimus ใน whole blood ด้วยเครื่อง ARCHITECT system® I1000SR, Abbott laboratories โดยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) ซึ่งมีรายงานผลการทดสอบความไว (sensitivity): ARCHITECT tacrolimus assay มี lower limit of quantification เท่ากับ 0.8 นก./มล. การทดสอบความแม่นยำ (precision): intra-assay variability และ inter-assay variability ที่ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus 5, 11 และ 22 นก./มล. มีค่า coefficient of variation (CV%) น้อยกว่าร้อยละ 10 การทดสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์ (accuracy): ที่ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus 6.9, 9.3, 15.2 และ 18.8 นก./มล. มีค่า mean recovery เท่ากับ ร้อยละ 102 (ร้อยละ 98-107) (20)

IPV% ของ $C_0/dose$ ของ tacrolimus ในการศึกษานี้คำนวณมาจาก $C_0/dose$ ที่ตรวจวัดได้ ณ เดือนที่ 6, 9 และ 12 หลังปลูกถ่ายไต (คลาดเคลื่อนได้ไม่เกิน 1 เดือน) โดยใช้สูตร $IPV\% = \frac{[\sum abs(X_j - X_{mean})]/n}{X_{mean}} \times 100$ เมื่อ $X_j = C_0/dose$ ของยา tacrolimus (นก./มล. ต่อ มก./วัน) ในการศึกษาครั้งนี้คือ ที่ 6, 9 และ 12 เดือนหลังปลูกถ่ายไต; X_{mean}

= ค่าเฉลี่ยของ $C_0/dose$ ที่นำมาใช้; n = จำนวน $C_0/dose$ ที่นำมาใช้ ซึ่งในการศึกษานี้คือ 3

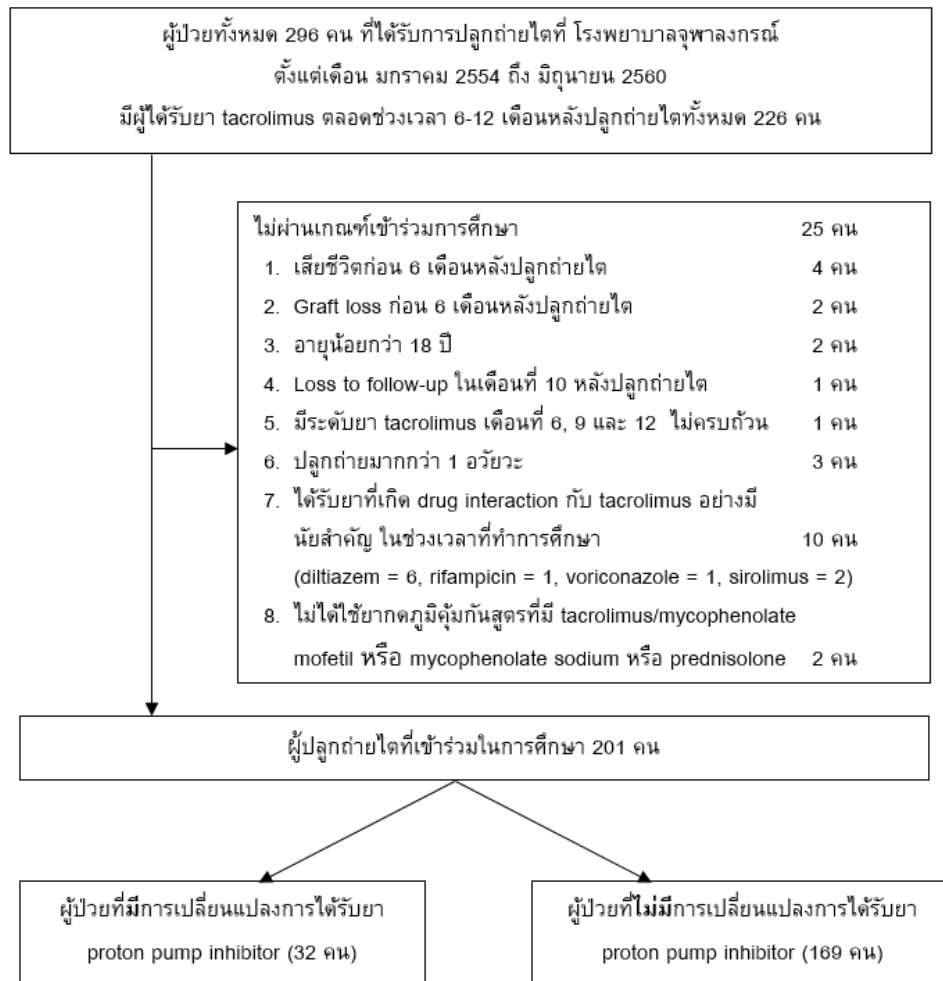
การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงผลในรูปของความถี่และร้อยละ ส่วนข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณแสดงผลในรูปของค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกรณีที่การกระจายของข้อมูลเป็นแบบปกติ หรือค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ในกรณีที่ข้อมูลแจกแจงแบบไม่ปกติ การทดสอบการกระจายของข้อมูลใช้ Komogorov-Smirnov test การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ chi-square test หรือ Fisher's exact test และเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Student t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสม ในการศึกษาที่กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha=0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม IBM SPSS statistic version 22.0 (IBM Corp., Bangkok, Thailand)

ผลการวิจัย

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ 201 คน (รูปที่ 1) มีผู้ป่วยที่ได้รับยา PPI บางช่วงเวลาในระยะ 6-12 เดือนหลังปลูกถ่ายไต จำนวน 32 คน ไม่ได้รับยากลุ่ม PPI จำนวน 146 คน และได้รับยา PPI ตลอด 6-12 เดือน จำนวน 23 คน จึงแบ่งกลุ่มได้เป็น ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยา PPI จำนวน 32 คน และผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยา PPI จำนวน 169 คน การเปรียบเทียบกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงและกลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยากลุ่ม PPI (ตารางที่ 1) ไม่พบความแตกต่างของเพศ อายุ น้ำหนัก ชนิดของการปลูกถ่ายไต สูตรยาควบคุมภูมิคุ้มกันที่ได้รับ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในวันที่ตรวจวัดระดับยา tacrolimus ในเดือนที่ 6 หลังปลูกถ่ายไต ระดับฮีโมโกลบินและระดับอัลบูมินในเลือดของตัวอย่างทั้งสองกลุ่มแสดงในตารางที่ 2 ส่วนตารางที่ 3 แสดง ข้อมูลการได้รับยากลุ่ม PPI ในช่วง 6-12 เดือน หลังปลูกถ่ายไต

ค่า IPV% ของ $C_0/dose$ ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ เท่ากับร้อยละ 12.19 (7.61-18.45) พบว่าผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับและผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับ PPI มี IPV% ของ $C_0/dose$ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 15.96 (10.89-20.82) และ 11.16 (7.41-17.88) ตามลำดับ ($P=0.005$))



รูปที่ 1. การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า S.D. ของ C_0 , S.D. ของ C_0/dose , และ IPV% ของ C_0 แต่ไม่พบความแตกต่างของขนาดยา ความเข้มข้นต่ำสุด และสัดส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในช่วง 6-12 เดือน หลังปลูกถ่ายไต ระหว่างกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงและกลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยากกลุ่ม PPI (ตารางที่ 4)

การอภิปรายผล

การศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI มีความผันแปรภายในบุคคลของ C_0/dose ของยา tacrolimus สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ของค่า IPV% ของ C_0/dose เท่ากับร้อยละ 15.96 (10.89-20.82) และ 11.16 (7.41-17.88) ตามลำดับ ($P=0.005$)

ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) IPV% ของ C_0/dose ของยา tacrolimus ในช่วง 6-12 เดือนหลังปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยในการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ 12.19 (7.61-18.45) ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่รายงานค่า IPV% ของ C_0/dose ของยา tacrolimus ในช่วงเวลา 6-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต และใช้สูตรคำนวณ IPV% สูตรเดียวกัน (3, 11) ในปี พ.ศ. 2554 Pashae และคณะ รายงานค่ามัธยฐาน IPV% ของ C_0/dose ของผู้ปลูกถ่ายไตในประเทศเนเธอร์แลนด์ 208 คน เท่ากับร้อยละ 15.6 (3) และในปี พ.ศ. 2559 Shuker และคณะ รายงานค่ามัธยฐาน IPV% ของ C_0/dose ของผู้ปลูกถ่ายไตในประเทศเนเธอร์แลนด์ 808 คน ไว้เท่ากับร้อยละ 16.2 (11) ความแตกต่างของค่า IPV% ที่พบอาจมีสาเหตุมาจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น เชื้อชาติ แนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่แตกต่างกันของแต่ละสถาบัน และวิธีวิเคราะห์ระดับยาในเลือด นอกจากนี้จำนวน C_0/dose ที่ใช้ในการคำนวณ IPV% อาจส่งผลต่อตัวเลขที่ไม่เท่ากัน

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย 201 คน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ

ข้อมูล	ผู้ที่มีการเปลี่ยนแปลงยา PPI (n=32)	ผู้ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงยา PPI (n=169)	P
ชาย, คน (ร้อยละ)	14 (43.8)	95 (56.2)	0.194 ¹
อายุในวันปลูกถ่ายไต (ปี) ⁵	46 (38-56)	46 (36-55)	0.517 ³
น้ำหนักในวันปลูกถ่ายไต (กิโลกรัม) ⁵	54.6 (47.8-65.8)	57.5 (50.0-66.0)	0.364 ³
ชนิดของการปลูกถ่ายไต, คน (ร้อยละ)	-	-	0.260 ¹
ได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต	13 (40.6)	87 (51.5)	
ได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต	19 (59.4)	82 (48.5)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในเดือนที่ 6			
อีโมโกลบิน (กรัม/ดล.) ⁴	12.56±1.59	13.01±1.90	0.210 ²
อัลบูมินในเลือด (กรัม/ดล.) ⁵ (n=152)	4.20 (4.00-4.50) (n=29)	4.40 (4.10-4.60) (n=123)	0.105 ³
ฮีมาโทคริต (ร้อยละ) ⁴	38.83±4.68	40.14±5.70	0.221 ²
ครีเอทีนินในเลือด (กรัม/ดล.) ⁵ (n=197)	1.26 (1.08-1.51) (n=32)	1.31 (1.02-1.59) (n=165)	0.959 ³
ยูเรียไนโตรเจนในเลือด (มก/ดล.) ⁵	16.75 (13.05-21.62)	15.00 (12.15-19.85)	0.258 ³
สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ, คน (ร้อยละ)	-	-	0.547 ¹
TAC + MMF + PRD	28 (87.5)	136 (80.5)	
TAC + MPA + PRD	3 (9.4)	20 (11.8)	
TAC + MMF	0 (0.0)	8 (4.7)	
TAC + MPA	0 (0.0)	3 (1.8)	
TAC + PRD	1 (3.1)	2 (1.2)	

MMF, mycophenolate mofetil; MPA, mycophenolic acid; PRD, prednisolone; TAC, tacrolimus

1: Chi-square

2: Student t-test

3: Mann-Whitney U test

4: ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

5: มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไตเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ดังเห็นได้จาก ค่า IPV% ของ C₀/dose ในการศึกษาที่มีค่าต่ำกว่า

การศึกษาของพิมพรรณ ลาภเจริญ และสมฤทัย วัชรวิวัฒน์ ซึ่งรายงานค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) IPV% ของ C₀/dose ของผู้ปลูกถ่ายไตชาวไทย 125 คน ในช่วง 3-12

ตาราง 2. ค่าอีโมโกลบิน และอัลบูมินในเลือด ในเดือนที่ 6, 9 และ 12 หลังปลูกถ่ายไต

ข้อมูล	ผู้ที่มีการเปลี่ยนแปลงยา PPI (n=32)	ผู้ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงยา PPI (n=169)	P
อีโมโกลบิน เดือนที่ 6 (กรัม/ดล.) ³	12.56±1.59	13.01±1.90	0.210 ¹
อีโมโกลบิน เดือนที่ 9 (กรัม/ดล.) ³	12.42±1.78	13.32±1.77	0.009 ¹
อีโมโกลบิน เดือนที่ 12 (กรัม/ดล.) ³	12.95±2.01	13.44±1.76	0.160 ¹
อัลบูมิน เดือนที่ 6 (กรัม/ดล.) ⁴	4.20 (4.00-4.50) (n=29)	4.40 (4.10-4.60) (n=123)	0.105 ²
อัลบูมิน เดือนที่ 9 (กรัม/ดล.) ⁴	4.20 (4.08-4.42) (n=26)	4.40 (4.20-4.70) (n=111)	0.041 ²
อัลบูมิน เดือนที่ 12 (กรัม/ดล.) ⁴	4.40 (3.98-4.60) (n=24)	4.40 (4.20-4.60) (n=107)	0.473 ²

1: Student t-test 2: Mann-Whitney U test 3: ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 4: มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

ตารางที่ 3. ข้อมูลการได้รับยาในกลุ่ม PPI ในช่วง 6-12 เดือน หลังปลูกถ่ายไต

การได้รับยา PPI	ผู้ที่มีการเปลี่ยนแปลงยา PPI (n=32)	ผู้ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงยา PPI (n=169)
ชนิดและขนาดยาในกลุ่ม PPI ที่ได้รับ, คน (n=55)		
Omeprazole 20-40 มก./วัน	27	21
Pantoprazole 20 มก./วัน	0	2
Esomeprazole 40 มก./วัน	2	0
Omeprazole 20-40 มก./วัน + Pantoprazole 20 มก./วัน	1	0
Omeprazole 20-40 มก./วัน + Rabeprazole 20 มก./วัน	2	0
ระยะเวลาที่ได้รับยาร่วมในกลุ่ม PPI, คน		
ไม่ได้รับเลย	-	146
บางช่วงในระหว่าง 6-12 เดือน	32	-
ตลอด 6-12 เดือน	-	23

เดือนหลังปลูกถ่ายไต เท่ากับร้อยละ 22.62 (17.38-30.08) โดยคำนวณมาจาก C_0/dose 7-8 ค่า (มัธยฐาน) และใช้ C_0/dose ในช่วง 3-6 เดือนแรก หลังปลูกถ่ายไตมารวมในการคำนวณ IPV% ด้วย (19)

ยา PPI ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 มี *CYP2C19* และ *CYP3A4* (21, 22) รวมถึงเป็นสารตั้งต้นและยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein (23) เมื่อใช้ร่วมกันอาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้โดย Takahashi และคณะ (18) รายงานกรณีศึกษาที่พบว่า C_0/dose ของยา tacrolimus ในวันที่ 19-21 หลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่ติดตามมีค่าสูงขึ้นในช่วงที่ใช้ยา omeprazole เมื่อ

เปรียบเทียบกับช่วงที่ใช้ ranitidine หรือ rabeprazole โดยมีค่า C_0/dose เท่ากับ 1.75, 0.75 และ 1.00 นก./มล.ต่อ มก./วัน ตามลำดับ และมีรายงานว่าพบผลกระทบของอันตรกิริยาชนิดนี้ได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีน *CYP2C19*, *CYP3A5* และ *ABCB1* ที่ลดลง (24, 25) เนื่องจากพบ *CYP2C19* genetic polymorphism ในชาว Asian ได้มากกว่าชาว Caucasian (26, 27) ชาว Asian จึงอาจมีโอกาเสี่ยงที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus กับ PPI สูงกว่า มีรายงานว่าชาวไทยมีความถี่พหุสัณฐานของยีน *CYP2C19* ชนิด poor metabolizer ประมาณร้อยละ 9.2 (28)

ตารางที่ 4. ขนาดยาและระดับยา tacrolimus ในเลือดของผู้ป่วยจำแนกตามการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI

ข้อมูล ¹	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=201)	ผู้ที่มีการเปลี่ยนแปลง ยา PPI (n=32)	ผู้ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงยา PPI (n=169)	P ²
ขนาดยาต่อวัน (มก./วัน)	4.67 (3.00-6.33)	4.42 (3.04-6.12)	4.67 (3.00-6.42)	0.523
C_0 เฉลี่ย (นก./มล.)	6.50 (5.75-7.27)	6.53 (6.00-7.72)	6.50 (5.70-7.20)	0.205
C_0/dose เฉลี่ย (นก./มล. ต่อ มก./วัน)	1.41 (0.99-2.14)	1.50 (1.14-2.13)	1.40 (0.97-2.14)	0.382
S.D. ของ C_0 (นก./มล.)	1.14 (0.77-1.80)	1.81 (0.91-2.30)	1.06 (0.76-1.62)	0.004
S.D. ของ C_0/dose (นก./มล. ต่อ มก./วัน)	0.22 (0.13-0.42)	0.35 (0.21-0.58)	0.20 (0.12-0.41)	0.002
IPV% ของ C_0 (ร้อยละ)	13.33 (8.39-19.20)	17.31 (11.22-23.09)	12.50 (7.98-18.38)	0.009
IPV% ของ C_0/dose (ร้อยละ)	12.19 (7.61-18.45)	15.96 (10.89-20.82)	11.16 (7.41-17.88)	0.005

1: C_0 , ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนให้ยามื้อเช้า; C_0/dose , ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus ในเลือดก่อนให้ยามื้อเช้าต่อขนาดยาที่ได้รับในวันก่อนหน้า; IPV%, ร้อยละของค่าความผันแปรภายในบุคคล ตัวเลขในตารางคือ มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)

2: Mann-Whitney U test เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีการเปลี่ยนแปลงและไม่มีการเปลี่ยนแปลงยา PPI

ยาในกลุ่ม PPI แต่ละชนิดถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ต่าง ๆ แตกต่างกันไป กล่าวคือ omeprazole ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2C19 เป็นหลัก และถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 ในปริมาณที่น้อยกว่าถึงประมาณ 10 เท่า ในทำนองเดียวกัน pantoprazole ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2C19 มากกว่า CYP3A4 ส่วน lansoprazole จะถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2C19 และ CYP3A4 ในปริมาณที่ใกล้เคียงกัน แต่ rabeprazole ถูกเปลี่ยนแปลงโดยไม่ใช้เอนไซม์เป็นหลัก และถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2C19 และ CYP3A4 เป็นส่วนน้อย (21, 22) จากความแตกต่างของกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาข้างต้นอาจส่งผลให้ยา PPI แต่ละชนิดมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับ tacrolimus ได้แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบผลของยา PPI แต่ละชนิด ต่อ IPV ของ C_0 /dose ของยา tacrolimus เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับยา omeprazole

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตระยะคงที่ (>6 เดือน) หากจำเป็นต้องใช้ยาลดการหลังกรดร่วมกับยา tacrolimus อาจพิจารณาเลือกใช้ยาในกลุ่ม PPI ได้ โดยแนะนำยา rabeprazole เป็นตัวเลือกแรก เนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 ร่วมกับ tacrolimus น้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ ในกลุ่ม PPI (22) อย่างไรก็ตามควรติดตามระดับยา tacrolimus และปรับขนาดยาให้เหมาะสมเมื่อผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาก่อนหน้านี้

จากนิยามของ IPV หมายถึง การผันแปรของระดับยา tacrolimus ในเลือดภายในบุคคลเดิมในช่วงระยะเวลาหนึ่งเมื่อไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา เนื่องจากในงานคลินิกปฏิบัติผู้ป่วยปลูกถ่ายไตไม่ได้รับยา tacrolimus ในขนาดที่คงที่ตลอดการรักษา การติดตาม IPV ของระดับยา tacrolimus จึงอาศัยการเทียบกับขนาดยา (C_0 /dose) (13) อย่างไรก็ตามผู้วิจัยสนใจค่า IPV% ของ C_0 ซึ่งแสดงถึงความผันแปรของการได้รับยา (exposure) ของผู้ป่วยด้วย โดยในการศึกษานี้พบว่าค่า IPV% ของ C_0 มีค่าสูงกว่า IPV% ของ C_0 /dose ทั้งในภาพรวมและในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มย่อย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการติดตามระดับยาและปรับขนาดยา tacrolimus โดยทีมดูแลผู้ป่วยเมื่อระดับยาอยู่นอกช่วงระดับยาเป้าหมาย

การศึกษาในอดีตรายงานว่า IPV ของ C_0 /dose ของยา tacrolimus ในช่วง 6-12 เดือนหลังปลูกถ่ายไต มี

ผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางการรักษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดย Whalen และคณะ (10) ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 432 คนในประเทศสกอตแลนด์ โดยใช้ค่ามัธยฐาน IPV% ซึ่งเท่ากับร้อยละ 15 ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นกลุ่ม IPV สูง และ IPV ต่ำ พบว่าผู้ป่วยที่มี IPV สูงมีแนวโน้มเกิดการปฏิเสธไตในช่วงปีแรกของการปลูกถ่ายไตมากกว่ากลุ่มที่ IPV ต่ำ (ร้อยละ 18.4 และ 8.6 ตามลำดับ; $P=0.006$) และการปฏิเสธไตหลังจาก 1 ปี (ร้อยละ 11.1 และ 4.8 ตามลำดับ; $P=0.035$) ที่รายงานสอดคล้องกับรายงานผลการศึกษาของ Shuker และคณะ (11) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 808 คนในประเทศเนเธอร์แลนด์ โดยใช้ค่ามัธยฐาน IPV% ซึ่งเท่ากับร้อยละ 16.2 ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นกลุ่ม IPV สูง และ IPV ต่ำ ผลการศึกษาพบว่า เมื่อควบคุมปัจจัยอื่นแล้ว ค่า IPV% ที่สูง (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 16.2) จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลลัพธ์รวมของการรักษาที่ไม่ดี ได้แก่ การสูญเสียอวัยวะที่ปลูกถ่าย การปฏิเสธไต การเสื่อมของไต และการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine เป็น 2 เท่า อย่างมีนัยสำคัญ ($HR=1.42$, $P=0.019$) การศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 ที่มีค่า IPV% มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 16.2 ผู้ป่วยร้อยละ 36.8 มีค่า IPV% มากกว่าร้อยละ 15 และค่ามัธยฐาน IPV% ของกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลง PPI เท่ากับร้อยละ 15.96 สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง PPI ร้อยละ 11.16 อย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงอาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดผลลัพธ์ทางการรักษาที่ไม่ดี ทีมรักษาควรตระหนักถึงผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI เพื่อติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสมต่อไป

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ประกอบด้วย 1) การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลังอาจมีปัจจัยกวนที่อาจมีผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางคลินิกของยา tacrolimus ที่ควบคุมไม่ได้ เช่น การใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ผู้ป่วยได้รับจากนอกโรงพยาบาล ภาวะท้องเสีย ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาจากสาเหตุต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมการศึกษา การเปลี่ยนแปลงของระดับฮีโมโกลบินและระดับอัลบูมินในเลือด 2) การศึกษานี้ไม่ได้ติดตามผลลัพธ์ทางคลินิก เช่น ภาวะปฏิเสธไต การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา อัตราการรอดชีวิตของไต และอัตราการรอดชีวิตของผู้ปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตามการที่ทีมสหสาขาวิชาชีพติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย ทำให้ C_0 ของ tacrolimus ของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน จึงไม่น่าจะพบความแตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญของผลลัพธ์ทางคลินิกได้ และ 3) การศึกษาในครั้งนี้นี้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยพิจารณาเฉพาะช่วงเวลาที่ได้รับยา PPI โดยไม่ได้คำนึงถึงขนาดยา PPI มาพิจารณาร่วมด้วย ทั้งนี้เนื่องมาจากผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ส่วนใหญ่ได้รับเฉพาะยา omeprazole มีเพียงส่วนน้อยที่ได้รับยาชนิดอื่น และขนาดยาที่ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ได้รับส่วนใหญ่เป็นขนาดยาที่คงที่

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI มี IPV% ของ $C_0/dose$ ของยา tacrolimus ในช่วง 6-12 เดือนหลังปลูกถ่ายไตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการได้รับยาในกลุ่ม PPI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นหากมีการเริ่มหรือหยุดการใช้ยาในกลุ่มนี้ควรมีการติดตามระดับยาและปรับขนาดยา tacrolimus ในผู้ป่วยแต่ละรายอย่างเหมาะสม

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย คณาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน เกษตรกรประจำบ้าน พยาบาล และเจ้าหน้าที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ได้ให้ความช่วยเหลือจนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนจาก “ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช”

เอกสารอ้างอิง

1. Johnson HJ, Schonder KS. Solid-organ transplantation. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 1547-58.
2. Quan DJ, Winter ME. Immunosuppressant: cyclosporin, tacrolimus, and sirolimus. In: Winter ME, editor. Basic clinical pharmacokinetics. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 250-76.
3. Pashae N, Bouamar R, Hesselink DA, Roodnat JI, van Schaik RH, Weimar W, et al. CYP3A5 genotype is not related to the inpatient variability

of tacrolimus clearance. Ther Drug Monit 2011;33:369-71.

4. Spierings N, Holt DW, MacPhee IA. CYP3A5 genotype had no impact on inpatient variability of tacrolimus clearance in renal transplant recipients. Ther Drug Monit 2013;35:328-31.
5. Borra LC, Roodnat JI, 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. Nephrol Dial Transplant 2010;25:2757-63.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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 2016; 100: 2479-85.
10. 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 2017; 101: 430-6.
11. Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, Roodnat JI, Borra LC, Weimar W, et al. A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with

- poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transpl Int* 2016; 29: 1158-67.
12. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DRJ. High Inpatient Variability of tacrolimus concentrations predicts accelerated progression of chronic histologic lesions in renal recipients. *Am J Transplant* 2016;16:2954-63.
 13. Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29:78-84.
 14. Bauer LA. *Applied clinical pharmacokinetics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
 15. Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interaction: principles and practice. *Aust Prescr* 2012; 35: 85-8.
 16. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV. *Pharmacotherapy handbook*. 9th ed. New York : McGraw-Hill; 2015.
 17. Tatro DS. *Drug interaction facts* 2015. St. Louis, Missouri: Wolter Kluwer Health; 2015.
 18. Takahashi K, Yano I, Fukuhara Y, Katsura T, Takahashi T, Ito N, et al. Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007;22:441-4.
 19. Lapcharoen P, Vadcharavivad S. Influence of significant level 2 drug interaction on intra-patient variability of tacrolimus blood concentrations in Thai kidney transplant recipients. *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2017;9:27-38
 20. Abbott laboratories. *ARCHITECT iSystem: tacrolimus [manufacturer' s information]*. USA 2015.
 21. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:9-28.
 22. Ishizaki T, Horai Y. Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:27-36.
 23. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2001;364:551-7.
 24. Zhao W, Fakhoury M, Maisin A, Baudouin V, Storme T, Deschenes G, et al. Pharmacogenetic determinant of the drug interaction between tacrolimus and omeprazole. *Ther Drug Monit*. 2012; 34: 739-41.
 25. Hosohata K, Masuda S, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Katsura T, et al. Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of *CYP2C19* and *CYP3A5*. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23: 134-8.
 26. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Moraes SM, Bell D, Krahn PM, et al. Frequencies of the defective *CYP2C19* alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 59-64.
 27. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-6.
 28. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatana nun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. *CYP2C19* genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006;21:286-90.