

## การตรวจและติดตามวัดระดับยา tacrolimus



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแก่  
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

จำนวนหน่วยกิต : 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 7 กันยายน 2563

วันหมดอายุ : 6 กันยายน 2564

ผู้เขียน : ผศ.ภญ.จรุศ นธิไพจิตร

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

### วัตถุประสงค์การเรียนรู้

เมื่อท่านได้เรียนรู้เนื้อหาในบทความ ท่านสามารถ

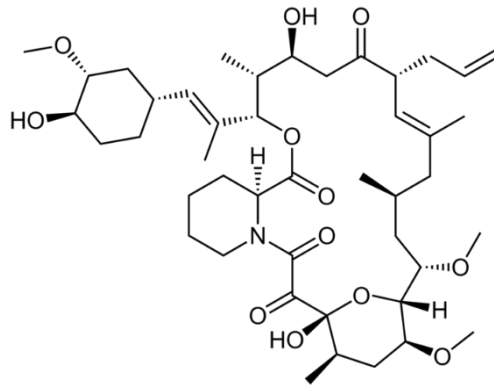
1. อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยากดภูมิคุ้มกัน tacrolimus
2. คำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus
3. ประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์ในการประมาณขนาดยา tacrolimus
4. แผลผลและ ให้คำแนะนำการใช้ยา tacrolimus ให้กับแพทย์ได้

### บทนำ

Tacrolimus หรือ FK506 เป็นยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitor ซึ่งอยู่ในกลุ่มเดียวกับ cyclosporine ซึ่งค้นพบหลังจาก cyclosporine ประมาณ 10 ปี ใช้กดภูมิคุ้มกันในผู้ที่รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น ตับ ไต และ หัวใจ เป็นต้น

Tacrolimus มีช่วงการรักษาแคบ และมีพิษสูง โดยเฉพาะพิษต่อไต (1) ดังนั้น จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทราบถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการตรวจและติดตามวัดระดับยาของ tacrolimus ในผู้ป่วย

## โครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของยา



รูปที่ 1 โครงสร้างของ tacrolimus (2)

Tacrolimus เป็นยาในกลุ่ม macrolide ได้มาจากเชื้อแบคทีเรีย *Streptomyces tsukubaensis*

Tacrolimus ไม่ละลายในน้ำ แต่ละลายในไขมัน และ organic solvent ได้แก่ ethanol, methanol, chloroform และ dimethyl sulfoxide กรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยากลุ่ม macrolide มีรายงานการแพ้ข้ามกลุ่มกับยา tacrolimus ไม่มาก พบเพียงรายงานกรณีศึกษา เพียง 1 กรณี เท่านั้น (3, 4)

### ข้อบ่งใช้

Tacrolimus ใช้ป้องกันภาวะสรีดกราฟท์ของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (ตับ ไต และ หัวใจ) ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น ข้อบ่งใช้อื่นๆ (Off label indication) ป้องกันภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft-versus-host disease) ในการปลูกถ่ายไขกระดูก ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ที่รับการปลูกถ่ายปอด และลำไส้ myasthenia gravis, rheumatoid arthritis และ Crohn's disease สำหรับ ตับ การป้องกันภาวะสรีดกราฟท์ กับการป้องกันภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย ต่างกันอย่างไร

ตามแนวทางการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (5, 6) ยา tacrolimus ถือว่าเป็นยาตัวแรกของยากดภูมิคุ้มกันที่แนะนำ (first-line drug) ให้ใช้กดภูมิคุ้มกันร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน antiproliferative agent ได้แก่ mycophenolate ซึ่งจะให้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน corticosteroid หรือไม่ก็ได้ ซึ่งยาทั้งสองตัว ได้แก่ mycophenolate และ corticosteroid มีอันตรกิริยาต่อยา tacrolimus แต่อยู่ในระดับเล็กน้อยและปานกลาง เมื่อจะต้องให้ร่วมกันคำแนะนำ คือ ให้ติดตามวัดระดับยา tacrolimus ในเลือด

ในการใช้ tacrolimus ในข้อบ่งใช้ต่างๆรวมทั้งข้อบ่งใช้อื่นๆ (Off label indication) มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือด การใช้ยา tacrolimus ในขนาดต่ำร่วมกับ methotrexate ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis แนะนำให้ติดตามค่าการทำงานของไตแทน

## อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ยา tacrolimus มีอาการไม่พึงประสงค์หลายอย่าง และอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ (เกิดมากกว่าร้อยละ 10) และมีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด (7) โดยเฉพาะในผู้ป่วยปลูกไตได้แก่ ความเป็นพิษต่อไต (nephrotoxicity) ดังนั้น การวัดระดับยาในเลือดของ tacrolimus จึงมีความสำคัญที่จะสามารถแยกความแตกต่างระหว่างการเกิดความเป็นพิษต่อไต หรือ การเกิดภาวะสลัดกราฟท์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต อาการไม่พึงประสงค์อื่นได้แก่ ความดันโลหิตสูง ความเป็นพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) ได้แก่ coma, delirium, psychosis, encephalopathy, seizures, tremor, confusion, headaches, paresthesia, insomnia, nightmares, photophobia และ anxiety อาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ diarrhea, nausea, vomiting และ anorexia อาการไม่พึงประสงค์ต่อภาวะสมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย ได้แก่ hyperkalemia และ hypomagnesemia อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ glucose intolerance hepatotoxicity, pruritus, alopecia และ leukocytosis

อาการไม่พึงประสงค์ของยา tacrolimus ส่วนใหญ่จะคล้ายกับยา cyclosporine ยกเว้น อาการเหงือกหนา (gingival hyperplasia) ซึ่งพบในผู้ใช้ยา cyclosporine แต่ไม่พบในผู้ใช้ยา tacrolimus

## เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus แบ่งเป็น 3 กระบวนการหลัก ได้แก่ การดูดซึม การกระจายตัว และการเมแทบอลิซึมและการกำจัด ซึ่งมีรายละเอียด ดังต่อไปนี้

### การดูดซึม (Absorption)

การดูดซึมของ tacrolimus มีความหลากหลายและแตกต่างกันอย่างมาก ชีวประสิทธิผล (Bioavailability) อยู่ในช่วง ร้อยละ 5-93 (ค่าเฉลี่ยร้อยละ 25) ในการดูดซึมยาจะถูกทำลายโดยเอนไซม์ cytochrome P-450 (CYP3A4) และ P-glycoprotein ทำหน้าที่ ดูดยากลับลูไลต์ ข้อแตกต่างของ tacrolimus ที่แตกต่างจาก cyclosporine คือ น้ำดีไม่มีผลต่อการดูดซึมยา หมายความว่า การเพิ่มหรือการลดการหลั่งของน้ำดีในทางเดินอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ในขณะที่ cyclosporine การเพิ่มการหลั่งของน้ำดีในทางเดินอาหารมีผลเพิ่มการดูดซึมของยา

### ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึม tacrolimus

ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมยา tacrolimus แบ่งเป็น ปัจจัยที่มีผลลดการดูดซึม และ ปัจจัยที่มีผลเพิ่มการดูดซึม

**ปัจจัยที่มีผลลดการดูดซึม tacrolimus** ได้แก่ ผู้ป่วยที่เปิดช่องหน้าท้อง (open stoma) คนเชื้อชาติแอฟริกัน-อเมริกัน และ ชาวเอเชีย ผู้ป่วยเบาหวาน อาหารไขมันสูงลดการดูดซึมของยา tacrolimus อาหารไขมันต่ำมีผลน้อยต่อการดูดซึม แต่มีผลทำให้  $t_{max}$  ของยา tacrolimus มากขึ้น (8)

ปัจจัยที่มีผลเพิ่มการดูดซึม tacrolimus ได้แก่ grapefruit juice เนื่องจากไปยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งไปทำลาย tacrolimus และ p-glycoprotein ซึ่งไปดูดซึมยากกลับเข้าสู่ลำไส้ นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ที่ปลูกถ่ายตับมีการดูดซึมยา tacrolimus ที่รวดเร็วขึ้น

### การกระจายตัวของยา (distribution)

ยา tacrolimus ในเลือดส่วนใหญ่จับกับเม็ดเลือดแดง และยังจับกับส่วนประกอบอื่นในเลือด ได้แก่  $\alpha$ 1-acid glycoprotein, lipoproteins, globulins และ albumin

### เมแทบอลิซึมและการกำจัดยา (Metabolism and elimination)

ยา tacrolimus จะถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด CYP3A4 และ CYP3A5 ที่ตับ และที่ผนังลำไส้ โดยกระบวนการ O-demethylation, hydroxylation และ/หรือ oxidation

เมแทโบไลต์ของยาร้อยละ 95 ถูกกำจัดออกทางน้ำดี และ น้อยกว่าร้อยละ 0.5 ของยา (unchanged drug) ถูกขับออกทางปัสสาวะ

การทำงานของตับที่ลดลงจะลดการกำจัด tacrolimus ถึงร้อยละ 67 และเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life) เป็น 3 เท่า

ปัจจัยที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึม ได้แก่ ภาวะพหุสัณฐาน (Polymorphism) ของยีน CYP3A5 โดยยีนนี้ แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ 1) ชนิดที่มีการแสดงออกของ CYP3A5 (CYP3A expressers) ได้แก่ CYP3A5\*1 และ 2) ชนิดที่ไม่มีการแสดงออกของ CYP3A5 (CYP3A5 non-expressers) ได้แก่ CYP3A5\*3 โดยผู้มียีนชนิดนี้ จะต้องการปริมาณยาน้อยกว่าผู้ที่มียีน CYP3A5\*1 ในชาวไทยพบความชุกของ CYP3A5 expressers ร้อยละ 50-60 (13, 14) ซึ่งใกล้เคียงกับชาวเอเชีย แต่จะแตกต่างจากชาวคอเคเซียนซึ่งพบความชุก CYP3A5 nonexpressers มากกว่าร้อยละ 80 [15] และชาวแอฟริกันซึ่งพบความชุก CYP3A5 expressers มากกว่าร้อยละ 90 (16)

### ปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์

นอกจากปัจจัยที่ได้กล่าวมาข้างต้น ยังมีปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้แก่

1. เพศ โดยพบว่า เพศหญิงมีระดับยา tacrolimus สูงกว่าเพศชาย
2. อายุ ซึ่งพบว่า เด็กต้องการขนาดยา tacrolimus สูงกว่าผู้ใหญ่ เนื่องจากการทำงานของ CYP3A4 ในเด็กสูงกว่าผู้ใหญ่

3. **เชื้อชาติ** มีการศึกษาพบว่า ขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ชาวอัฟริกัน-อเมริกันสูงกว่าชาวเอเชีย (จีนและญี่ปุ่น) และ ชาวยุโรป นอกจากนี้ ค่าชีวประสิทธิผลในชนชาติอัฟริกันต่ำกว่าชนชาติอื่น

4. **ค่า hematocrit และ albumin** มีการศึกษาพบว่า ค่า hematocrit และ albumin ที่ต่ำ มีแนวโน้มที่จะทำให้ความเข้มข้นของ tacrolimus ในการตรวจวิเคราะห์สูงขึ้น

5. **เวลาหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ** การดูดซึมของ tacrolimus จะลดลงหลังจากการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ และเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป

6. **ขนาดยา corticosteroid ที่สูง** เนื่องจาก corticosteroid มีฤทธิ์เป็น CYP3A inducer เมื่อการใช้ร่วมกับ tacrolimus จะเพิ่มการกำจัดยา tacrolimus ทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดต่ำลง (9)

**อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction)** การเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยามีผลต่อทั้งเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งมียาที่เกิดอันตรกิริยาต่อยา tacrolimus ดังต่อไปนี้

1. ยาที่มีผลต่อเภสัชพลศาสตร์ (10) ได้แก่

1) ยาที่มีพิษต่อไต (nephrotoxic drugs) เนื่องจาก tacrolimus เป็นยาที่มีพิษต่อไต ดังนั้น หากได้รับร่วมกับยาที่มีพิษต่อไตตัวอื่น จะทำให้ส่งเสริมการเกิดพิษ มากยิ่งขึ้น ยาที่มีพิษต่อไต มีดังนี้ aminoglycoside, vancomycin, cotrimoxazole, amphotericin B, cisplatin, cyclosporine และ NSAIDs เป็นต้น

2) ยาที่เพิ่มพิษต่อหัวใจ (QT prolonging agents) ได้แก่ cisapride เมื่อให้ร่วมกันและทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษของหัวใจมากขึ้น

2. ยาที่เหนี่ยวนำและยับยั้งการสร้างเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP3A4) และ p-glycoprotein (10) ได้แก่

1) ยาที่เหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ ได้แก่

- ยากลุ่ม corticosteroid ได้แก่ methylprednisolone, oral contraceptives และ androgens

- ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ nafcillin, caspofungin, rifampin และ rifabutin

- ยากันชัก ได้แก่ phenytoin, carbamazepine และ phenobarbital

- ยาและผลิตภัณฑ์ อื่นๆ ได้แก่ primidone, barbiturates, aminoglutethimide, St. John's Wort, sirolimus และ troglitazone

2) ยาที่ยับยั้งการสร้างเอนไซม์

- ยาลดความดันโลหิตสูงกลุ่ม calcium channel blockers ได้แก่ verapamil, diltiazem และ nifedipine
- ยาต้านเชื้อรากลุ่ม Azole ได้แก่ fluconazole, itraconazole และ voriconazole
- ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolide ได้แก่ erythromycin, clarithromycin และ telithromycin
- ยาต้านเชื้อไวรัส ได้แก่ indinavir, nelfinavir, zidovudine และ zalcitabine
- ยาในกลุ่มจิตเวช ได้แก่ fluvoxamine และ nefazodone
- ยาในกลุ่มและผลิตภัณฑ์อื่นๆ ได้แก่ cimetidine, lansoprazole และ grapefruit juice

### 3. ยาที่มีผลต่อการดูดซึม (10)

1) ยาลดกรด ได้แก่ Sodium bicarbonate, magnesium hydroxide และ aluminium hydroxide เนื่องจากค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ในกระเพาะอาหาร มีผลต่อการแตกตัวของยา tacrolimus พบว่า ยาลดกรดเหล่านี้ ลดระดับยาสูงสุดในเลือดของ tacrolimus แต่เพิ่มพื้นที่ใต้กราฟของยา

2) ยาในกลุ่ม prokinetic drug ได้แก่ metoclopramide เพิ่มการดูดซึมของ tacrolimus ที่ลำไส้

### ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus (Pharmacokinetic parameters)

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ประกอบด้วย ค่าชีวประสิทธิผลของยา (bioavailability) ค่ากำจัดของยา (clearance; CL) ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution, Vd) ค่าคงที่การกำจัด (elimination constant,  $K_e$ ) และค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life,  $T_{1/2}$ ) ซึ่งค่าพารามิเตอร์เหล่านี้จะแตกต่างกันในประชากรที่มีตับปกติ และ ประชากรที่เป็นโรคตับ ยกเว้น ค่า salt factor สำหรับ tacrolimus เท่ากับ 1 เนื่องจากไม่มีคุณสมบัติเป็นเกลือ ดังแสดงในตารางที่ 1

### ตารางที่ 1 ค่าพารามิเตอร์ของยา tacrolimus (11)

ค่าพารามิเตอร์	ประชากรที่มีตับปกติ*	ประชากรที่เป็นโรคตับ*
S (salt factor)	1	1
F (bioavailability)	25% หรือ 0.25	25% หรือ 0.25
CL (clearance)	0.06 L/hr/kg	0.04 L/hr/kg
Vd (volume of distribution)	1 L/kg	3L/kg
$K_e$ (elimination constant)	$CL/Vd$ ( $hr^{-1}$ )	$CL/Vd$ ( $hr^{-1}$ )
$T_{1/2}$ (half-life)	$0.693/K_e$ หรือ ประมาณ 12 hr	$0.693/K_e$ หรือ ประมาณ 60 hr (28-141 hr)

\*ตัวย่อของหน่วย ได้แก่ L: ลิตร; hr: ชั่วโมง; kg: กิโลกรัม;

## รูปแบบยา

ยา tacrolimus มีทั้งรูปแบบรับประทานและยาฉีด สำหรับรูปแบบรับประทาน เป็นยาแคปซูลและผงแกรนูลสำหรับละลายน้ำ

1. แคปซูลชนิดปลดปล่อยเร็ว (prompt release capsules) มี 3 ความแรง ได้แก่ 0.5, 1 และ 5 มิลลิกรัม แบบนี้จะต้องให้ผู้ป่วยรับประทานวันละ 2 ครั้ง
2. แคปซูลชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (prolonged-release hard capsules) มี 2 ความแรง ได้แก่ 0.5 และ 1 มิลลิกรัม ซึ่งสามารถให้ผู้ป่วยรับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง
3. ยาผงแกรนูลสำหรับละลายน้ำ (granules for oral suspension) เป็นแบบซอง (unit-dose packet) บรรจุซองละ 0.2 และ 1 มิลลิกรัม
4. ยาฉีดบรรจุในแอมพูล ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัม/1 มิลลิลิตร วิธีเตรียม ให้ผสมกับน้ำเกลือ normal saline หรือ 5% dextrose in water ให้ได้ความเข้มข้นที่ 0.004-0.02 มิลลิกรัม/L และให้แบบ continuous infusion

## ขนาดยา

ขนาดสำหรับผู้ใหญ่แบ่งตามข้อบ่งใช้ ดังนี้

1. การใช้ป้องกันภาวะสลดกราฟท์หลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ

ขนาดยาเริ่มต้น สำหรับยารับประทาน 0.1-0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง สำหรับยาฉีดทางหลอดเลือดดำ 0.03-0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

### 1.1 ผู้ที่ปลูกถ่ายตับ

ยารับประทาน

(1) ยารูปแบบปลดปล่อยทันที (immediate release): ขนาดยาเริ่มต้น คือ 0.1-0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง โดยห่างกันทุก 12 ชั่วโมง โดยให้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroids และปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือด (trough concentration)

(2) ยารูปแบบปลดปล่อยช้า (extended release): 0.1-0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยให้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroids โดยเริ่มให้หลังจากผ่าตัดปลูกถ่ายตับภายใน 12-18 ชั่วโมง\*

\*หมายเหตุ ในสหรัฐอเมริกาไม่รับรองการใช้ยาในรูปแบบปลดปล่อยช้าในผู้ที่ปลูกถ่ายตับ เนื่องจากพบว่า ผู้หญิงที่ปลูกถ่ายตับและใช้ยาในรูปแบบปลดปล่อยช้า จะมีอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น)

ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ: ขนาดเริ่มต้น 0.03-0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง (continuous infusion)

## 1.2 ผู้ที่ปลูกถ่ายหัวใจ

ยารับประทาน:

(1) ยารูปแบบปลดปล่อยทันที โดยให้ขนาดเริ่มต้น คือ 0.075 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง โดยให้ทุก 12 ชั่วโมง และปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือด (trough concentration)

(2) ยารูปแบบปลดปล่อยช้า (extended release): 0.1-0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยให้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroids โดยเริ่มให้หลังจากผ่าตัดปลูกถ่ายตับภายใน 12-18 ชั่วโมง\*

\*หมายเหตุ ในสหรัฐอเมริกาไม่รับรองการใช้ยาในรูปแบบปลดปล่อยช้าในผู้ที่ปลูกถ่ายตับ เนื่องจากพบว่าผู้หญิงที่ปลูกถ่ายตับและใช้ยาในรูปแบบปลดปล่อยช้า จะมีอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น

ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ: ขนาดเริ่มต้น 0.01 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง (continuous infusion)

## 1.3 ผู้ที่ปลูกถ่ายไต

ยารับประทาน

(1) ยารูปแบบปลดปล่อยทันที (immediate release): ขนาดยาเริ่มต้น คือ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยให้ร่วมกับยากลุ่ม azathioprine หรือ 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยให้ร่วมกับยา mycophenolate mofetil โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง โดยห่างกันทุก 12 ชั่วโมง และปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือด (trough concentration)

(2) ยารูปแบบปลดปล่อยช้า (extended release)

- กรณีที่ใช้ basiliximab เหนี่ยวนำก่อนผ่าตัดเปิดหลอดเลือดหรือภายใน 48 ชั่วโมงของการผ่าตัด ขนาดคือ 0.15-0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยให้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroids และ mycophenolate

- กรณีที่ไม่ใช้ basiliximab เหนี่ยวนำ แบ่งเป็นขนาดยาก่อนผ่าตัดและขนาดยาก่อนผ่าตัด

ก่อนผ่าตัด (ภายใน 12 ชั่วโมงก่อนผ่าตัดเปิดหลอดเลือด) ขนาดยา คือ 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยให้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroids และ mycophenolate



หลังผ่าตัด (ให้อย่างน้อย 4 ชั่วโมงหลังจากการให้ยาก่อนผ่าตัด และภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากผ่าตัด เปิดหลอดเลือด) ขนาดยา คือ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยให้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroid และ mycophenolate)

ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ: ขนาดเริ่มต้น 0.03-0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง (continuous infusion)

## 2. โรคโครห์น (Crohn's disease) (off-label use)

\*ยารับประทาน: ยารูปแบบปลดปล่อยทันที ขนาดเริ่มต้น 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยให้วันละ 2 ครั้ง ปรับขนาดยาตามระดับในเลือด

\*หมายเหตุ: เนื่องจากมีโอกาสเกิดพิษจากยา tacrolimus ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงควรใช้ยาในระยะสั้นเท่านั้น

## 3. ภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (Graft-versus-host disease) (off-label use):

การป้องกัน:

ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ: ขนาดเริ่มต้น คือ 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (น้ำหนักตัวใช้น้ำหนักไร้ไขมัน) และให้แบบหยดต่อเนื่อง

ยารับประทาน: ปรับจากยาฉีดทางหลอดเลือดดำเป็นยารูปแบบปลดปล่อยทันที (อัตราส่วน 1:4) โดยนำขนาดยาฉีดต่อวันคูณ 4 และแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

การรักษา:

ยารับประทาน: ยารูปแบบปลดปล่อยเร็ว 0.06 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ: ขนาดเริ่มต้น คือ 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (น้ำหนักตัวใช้น้ำหนักไร้ไขมัน) และให้แบบหยดต่อเนื่อง

## 4. การปลูกถ่ายตับ (off-label use): โดยทั่วไปจะให้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroid และ azathioprine หรือ mycophenolate

ยารับประทานหรือผ่านสายยางทางจมูก: ยารูปแบบปลดปล่อยเร็ว: 0.05-0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ให้ปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือด ถ้าให้แบบอมใต้ลิ้นให้ลดขนาดยาครั้งหนึ่ง\*

\*หมายเหตุ: อาจเปลี่ยนรูปแบบยาเป็นแบบปลดปล่อยช้าโดยปรับจากให้วันละ 2 ครั้งเป็นวันละ 1 ครั้งโดยให้ปริมาณยาต่อวันเท่าเดิม

ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ: ขนาดเริ่มต้น คือ 0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และให้แบบหยดต่อเนื่อง  
ปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือด

5. โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (Myasthenia gravis) (off-label use): ใช้ในผู้ป่วยที่ยังมีอาการแม้ได้รับยา  
pyridostigmine แล้ว

ยารับประทานแบบปลดปล่อยเร็ว: ขนาดยาเริ่มต้น: 3-5 มิลลิกรัม/วัน หรือ 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/  
วัน โดยแบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง แล้วปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือด อาจให้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับ  
ยากลุ่ม corticosteroids และ/หรือ pyridostigmine การออกฤทธิ์ของยาอาจใช้เวลานาน 6-12 เดือน

6. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) (off-label use):

ยารับประทานแบบปลดปล่อยเร็ว: 2-3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยให้ร่วมกับยากลุ่ม NSAID และ/  
หรือ ยากลุ่ม corticosteroid ชนิดรับประทาน; ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองการรักษาด้วยยา methotrexate  
เดี่ยวๆ อาจเพิ่มยา tacrolimus ขนาดต่ำๆ 1.5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยให้ติดตามค่า serum  
creatinine อย่างใกล้ชิด

### การปรับขนาดยา

สำหรับผู้ที่เป็นโรคตับให้ลดขนาดยาลงร้อยละ 25-50 ของขนาดปกติ ผู้ป่วยโรคไตไม่ต้องปรับขนาดยา

### การตรวจติดตามวัดระดับยา tacrolimus ในเลือด

เนื่องจาก tacrolimus เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ และมีผลข้างเคียงที่รุนแรง จึงจำเป็นต้องมีการ  
การตรวจตราและติดตามวัดระดับยาในเลือด การตรวจตราและติดตามวัดระดับยาในเลือดจำเป็นต้อง  
ทราบข้อมูล เกี่ยวกับช่วงการรักษา เครื่องตรวจวัดระดับยา เวลาในการเจาะวัดระดับยา และการ  
คำนวณหาขนาดยาเริ่มต้นโดยอาศัยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ช่วงการรักษาของ tacrolimus ในเลือด (whole blood concentration) โดยทั่วไปอยู่ที่ 5-20 นา  
โนกรัม/มิลลิลิตร ยกเว้นผู้ที่ปลูกถ่ายไตจะอยู่ในช่วง 5-15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร สำหรับช่วงการรักษาของ  
tacrolimus ในพลาสมาจะอยู่ในช่วง 0.5-2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (ผู้ปลูกถ่ายไต 0.5-1.5 นาโนกรัม/  
มิลลิลิตร) ซึ่งช่วงการรักษานี้จะไม่เปลี่ยนแปลงไปตามเครื่องมือที่ใช้ตรวจวัดระดับยา อย่างไรก็ตาม ในผู้ที่  
ปลูกถ่ายอวัยวะ (solid organ transplant) ช่วงการรักษาจะขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ยกต  
ถุมิที่ให้ร่วมด้วย และ ระยะเวลาหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ดังแสดงในตารางที่ 2 (10)

ตารางที่ 2 ช่วงการรักษาของยา tacrolimus ในเลือด (10)

ชนิดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย และยากดภูมิที่ใช้ร่วมด้วย	ช่วงการรักษา (therapeutic range)		
	ช่วงเวลาหลังจากผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ		
	Induction		Maintenance phase
ปลูกถ่ายหัวใจ (TAC+Aza/MMF)	10-15 ng/ml (เดือนที่ 1-2)	8-12 ng/ml (เดือนที่ 3-6)	5-10 ng/ml (เดือนที่ 7 ขึ้นไป)
ปลูกถ่ายไต -ยารูปแบบปลดปล่อยทันที TAC+everolimus	4-8 mg/ml (เดือนที่ 1-2)	3-5 ng/ml (เดือนที่ 3-6)	3-5 ng/ml (เดือนที่ 7 ขึ้นไป)
TAC+Aza	7-20 ng/ml (เดือนที่ 1-3)	5-15 ng/ml (เดือนที่ 4-12)	5-15 ng/ml (หลัง 1 ปี)
TAC+MMF/basiliximab -ยารูปแบบปลดปล่อยช้า (Advagraft®)	4-11 ng/ml 7-16 ng/ml (เดือนที่ 1-3)	4-11 ng/ml 5-15 ng/ml (เดือน 4 เป็นต้นไป)	4-11 ng/ml 5-15 ng/ml
ปลูกถ่ายตับ -ยารูปแบบปลดปล่อยทันที TAC	5-20 ng/ml (เดือน 1-12)	5-20 ng/ml (เดือน 1-12)	5-20 ng/ml (เดือน 1-12)
TAC+everolimus	3-5 ng/ml (เดือน 1-12)	3-5 ng/ml (เดือน 1-12)	3-5 ng/ml (เดือน 1-12)
-ยารูปแบบปลดปล่อยช้า (Advagraft®)	5-20 ng/ml (เดือน 1-2)	5-15 ng/ml (เดือน 2 เป็นต้นไป)	5-15 ng/ml (เดือน 2 เป็นต้นไป)
ปลูกถ่ายลำไส้ (off-label use):	10-20 ng/ml (เดือน 1-3)	5-10 ng/ml (เดือน 4 เป็นต้นไป)	5-10 ng/ml (เดือน 4 เป็นต้นไป)
โรคโครห์น (off-label use)	10-20 ng/ml		
ปลูกถ่ายปอด (off-label use)	5-15 ng/ml		
โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (Myasthenia gravis) (off-label use)	8-9 ng/ml		
ป้องกันภาวะเซลล์ต้นกำเนิด ต่อต้านร่างกาย (off-label use)	10-20 ng/ml		

**หมายเหตุ:** อักษรย่อ TAC: tacrolimus; Aza: azathioprine; MMF: mycophenolate mofetil;

ng/ml: นาโนกรัม/มิลลิลิตร

เครื่องมือที่ใช้ตรวจวัดระดับยาในเลือดส่วนใหญ่จะเป็น immunoassay เช่น the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) และ microparticulate enzyme immunoassay (MEIA) เป็นต้น

เวลาในการเจาะวัดระดับยา tacrolimus (time to sample) มีข้อแนะนำให้วัดระดับยาที่ trough concentrations คือ ก่อนให้ยาครั้งถัดไป

การคำนวณหาขนาดยาเริ่มต้นโดยอาศัยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร ดังตารางที่ 1 แล้วนำมาหาขนาดยาเริ่มต้นโดยใช้สูตร

$$SFD/\tau = CL * C_{ss} \text{ หรือ } k_0 = CL * C_{ss}$$

โดยที่

$C_{ss}$  คือ ระดับยาที่สภาวะคงที่มีหน่วยเป็น  $\mu\text{g/L}$  (ไมโครกรัม/ลิตร) หรือ  $\text{ng/ml}$  (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)

$CL$  คือ ค่าการกำจัดของยา (clearance) มีหน่วยเป็น  $\text{L/hr}$  (ลิตร/ชั่วโมง)

$D$  คือ ขนาดยามีหน่วยเป็น  $\text{mg}$  (มิลลิกรัม) โดยที่เราจะแปลงหน่วยจาก  $\mu\text{g}$  (ไมโครกรัม) เป็น  $\text{mg}$  โดยใช้

ค่า  $1000 \mu\text{g}/\text{mg}$  คูณกับขนาดยาที่เป็นหน่วย  $\text{mg}$  เช่น ขนาดยา  $5 \text{ mg} * 1000 \mu\text{g}/\text{mg} = 5000$

$\mu\text{g}$

$\tau$  คือ ช่วงเวลาในการให้ยา (interval) มีหน่วยเป็น  $\text{hr}$  (ชั่วโมง)

$S$  คือ ค่า salt factor ไม่มีหน่วย

$F$  คือ ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) เป็นค่าสัดส่วนปริมาณที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย

$k_0$  คือ อัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (infusion rate) มีหน่วยเป็น  $\text{mg/hr}$  (มิลลิกรัม/ชั่วโมง)

### ตัวอย่างการคำนวณจากกรณีศึกษา

**กรณีศึกษาที่ 1** การคำนวณขนาดยาเริ่มต้นโดยอาศัยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร

ผู้ป่วยชาย อายุ 50 ปี น้ำหนัก 75 กก. ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมา 2 วัน ผู้ป่วยมีการทำงานของตับเป็นปกติ จึงหาขนาดยาที่เหมาะสม เพื่อให้ได้ความเข้มข้นที่สภาวะคงที่ (steady state level)  $15 \text{ ng/ml}$  โดยให้ร่วมกับยา Azathioprine (ช่วงการรักษาเมื่อให้ร่วมกับยา Azathioprine ในช่วง 1-3 เดือนแรก เท่ากับ  $7-20 \text{ ng/ml}$ )

คำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร โดยอาศัยสูตรคำนวณจากตารางที่ 1 ในกรณีผู้ป่วยมีการทำงานของตับเป็นปกติ

$$CL = 0.06 \text{ L/h/kg} * 75 \text{ kg} = 4.5 \text{ L/h}$$

$$Vd = 1 \text{ L/kg} = 75 \text{ L}$$

$$Ke = CL/Vd = 4.5/75 = 0.06 \text{ h}^{-1}$$

$$T_{1/2} = 0.693/Ke = 0.693/0.06 = 11.55 \text{ h}$$

นำค่าพารามิเตอร์ที่ได้มาคำนวณขนาดยาจากสูตร

$$SFD/\tau = C_{ss} * CL$$

$$(0.25 * 1000 \text{ } \mu\text{g/mg} * D) / 12 \text{ h} = 15 \text{ } \mu\text{g/L} * 4.5 \text{ L/h}$$

$$D = 3.24 \text{ mg} \text{ โดยปรับขนาดเป็น } 3 \text{ mg q } 12 \text{ h}$$

หากต้องการให้ยาฉีดคำนวณได้จากสูตร

$$k_0 = C_{ss} * CL$$

$$= (15 \text{ } \mu\text{g/L} * 4.5 \text{ L/h}) / 1000 \text{ } \mu\text{g/mg}$$

$$= 0.07 \text{ mg/h}$$

ดังนั้น ขนาดยาเริ่มต้นที่จะให้ในผู้ป่วยรายนี้ สำหรับยารับประทานคือ tacrolimus 3 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ถ้าเป็นยาฉีดให้ทางหลอดเลือดดำจะหยดด้วยอัตรา 0.07 มิลลิกรัม/ชั่วโมง

**กรณีศึกษาที่ 2** การปรับขนาดยาในกรณีผู้ป่วยได้รับยามาก่อน และมีผลตรวจของระดับยาในเลือด

ผู้ป่วยชาย อายุ 50 ปี น้ำหนัก 75 กก. ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมา 2 วัน ผู้ป่วยมีการทำงานของตับเป็นปกติ ได้รับยา tacrolimus 5 mg q 12 h วัดระดับยาที่ steady state = 24 ng/ml ต้องการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับยาที่ 15 ng/ml โดยให้ร่วมกับยา Azathioprine (ช่วงการรักษาเมื่อให้ร่วมกับยา Azathioprine ในช่วง 1-3 เดือนแรกเท่ากับ 7-20 ng/ml)

คำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากระดับยาที่วัดได้ ด้วยสูตร

$$SFD/\tau = CL * C_{ss}$$

$$CL = SFD / (\tau * C_{ss})$$

$$= 1 * 0.25 * 1000 \text{ } \mu\text{g/mg} * 5 \text{ mg} / (12 \text{ h} * 24 \text{ } \mu\text{g/L})$$

$$= 4.34 \text{ L/h}$$

$$V_d = 1 \text{ L/kg} = 75 \text{ L}$$

$$K_e = CL/V_d = 4.34/75 = 0.058 \text{ h}^{-1}$$

$$T_{1/2} = 0.693/K_e = 0.693/0.058 = 11.95 \text{ h}$$

นำค่า clearance (CL) ที่ได้แทนค่าในสูตรเพื่อปรับขนาดยาให้ได้ความเข้มข้นใหม่

$$SFD/\tau = CL * C_{ss}$$

$$D = (CL * C_{ss} * \tau) /$$

$$D = (4.34 \text{ L/hr} * 15 \mu\text{g/L} * 12\text{h}) / (1 * 0.25 * 1000 \mu\text{g/mg})$$

$$= 3.12 \text{ mg} \sim 3 \text{ mg q 12 h}$$

หรือสามารถใช้สูตรปรับสัดส่วน (proportion) คือ (12)

$$D_1/C_1 = D_2/C_2$$

โดยที่ D1 คือ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ C1 คือ ระดับที่วัดได้ D2 คือ ขนาดยาที่ต้องการปรับ และ C2 คือ ระดับยาใหม่ที่ต้องการ เมื่อแทนค่าในสูตร จะได้ ดังนี้

$$5 \text{ mg}/24 \mu\text{g/L} = D_2/15 \mu\text{g/L}$$

$$D_2 = (2 \text{ mg}/24 \mu\text{g/L}) * 15 \mu\text{g/L}$$

$$D_2 = 3.12 \text{ mg} \text{ ปรับขนาดยาเป็น } 3 \text{ mg q 12 hr}$$

ดังนั้นขนาดยาที่แนะนำ สำหรับผู้ป่วยรายนี้คือ tacrolimus 3 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

## สรุป

ยา tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitors ที่มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง (linear pharmacokinetics) โดยยาจะถูกกำจัดที่ตับเป็นหลัก โดย enzyme cytochrome P 450 CYP3A4 และ CYP3A5 ซึ่งเอนไซม์ CYP3A5 นี้ จะมีลักษณะพหุสัณฐานของยีน โดยคนไทยส่วนใหญ่จะมียีน CYP3A5\*1 (CYP3A expresser) ซึ่งต้องการขนาดยาในการรักษามากกว่าคนที่มียีน CYP3A5\*3 (CYP3A non-expresser)

การตรวจติดตามวัดระดับยา tacrolimus ในเลือด มีความจำเป็นสำหรับผู้ที่ใช้ยา tacrolimus เพื่อให้การใช้ยา tacrolimus เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยแก่ผู้ใช้ยา ดังนั้น การเรียนรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติ และเภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมทั้งการประยุกต์ใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จึงมี

ความสำคัญและมีความจำเป็นในการคำนวณขนาดยา เพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสม มีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อผู้ใช้งาน

### เอกสารอ้างอิง

1. Leroy S, Isapof A, Fargue S, Fakhoury M, Bensman A, Deschênes G, et al. Tacrolimus nephrotoxicity: beware of the association of diarrhea, drug interaction and pharmacogenetics. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(5):965-9.
2. Wikimedia Commons. File:Tacrolimus-2D-skeletal.png: Wikimedia Commons; 2015 [Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tacrolimus-2D-skeletal.png>]
3. Trofe-Clark J, Doshi M, Fadugba O, Lim MA. Evaluation of allergy to tacrolimus in kidney transplant candidates and recipients with a history of macrolide antibiotic allergy. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(7):1831-2.
4. Riley L, Mudd L, Baize T, Herzig R. Cross-sensitivity reaction between tacrolimus and macrolide antibiotics. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(8):907-8.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation*. 2009;9:S1.
6. BC transplant. Clinical Guidelines for Transplant Medications 2019.
7. Böttiger Y, Brattström C, Tydén G, Säwe J, Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(3):445-8.
8. Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *Journal of clinical pharmacology*. 2001;41(2):176-82.
9. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(11):2409-14.
10. Lexicomp. Tacrolimus. Riverwoods, IL: Wolter Kluwer; 2020.
11. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. 2nd ed. New York: McGrall-Hill; 2008.
12. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.