

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1. ยาทาโครลิมุส (tacrolimus)

1.1 บทนำ

Tacrolimus (FK506; Prograf) เป็น macrolide immunosuppressant ที่ใช้สำหรับป้องกันภาวะ allograft rejection ในการปลูกถ่ายอวัยวะ ข้อบ่งชี้ในการใช้ยานี้มีความแตกต่างกันในระหว่างประเทศต่างๆ ตัวอย่างเช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกา ยา tacrolimus ถูกรับรองให้ใช้เป็น primary therapy ในการป้องกันภาวะ allograft rejection ในการปลูกถ่ายตับ หรือ ไต ในประเทศอังกฤษ และ แคนาดา ยา tacrolimus ถูกรับรองให้ใช้เป็น primary therapy และ rescue therapy (คือ การรักษาสำหรับภาวะ allograft rejection ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย conventional immunosuppressive regimens) ในการปลูกถ่ายตับ หรือ ไต ในประเทศญี่ปุ่น ยา tacrolimus ถูกรับรองให้ใช้เป็น primary therapy และ rescue therapy ในการปลูกถ่ายตับ หรือ ไต และ ถูกรับรองให้ใช้เป็น primary therapy ในการป้องกันภาวะ graft-versus-host disease (GVHD) ในการปลูกถ่ายไขกระดูก ในประเทศแถบยุโรปหลายประเทศ ยา tacrolimus ถูกรับรองให้ใช้เป็น rescue therapy หรือทั้ง primary therapy และ rescue therapy ในการปลูกถ่ายหัวใจ และ ถูกรับรองให้ใช้เป็น primary therapy และ rescue therapy ในการปลูกถ่ายตับ หรือ ไต นอกจากนี้ยา tacrolimus ยังได้ถูกดำเนินการทำการศึกษาในการป้องกัน และ รักษาภาวะ allograft rejection ในการปลูกถ่ายปอด, ตับอ่อน และ อวัยวะอื่นๆ

ยา tacrolimus นั้นมีกลไกในการออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันที่เหมือนกับยา cyclosporin (แม้ว่ายาทั้ง 2 ตัวนี้จะมีโครงสร้างทางเคมีที่ไม่สัมพันธ์กัน) ดังนั้นยา tacrolimus จึงถูกนำมาใช้ทดแทนยา cyclosporin ได้ มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin อยู่หลายการศึกษา แม้ว่าการศึกษาแบบ randomized ขนาดใหญ่ในอดีตจะเป็นการเปรียบเทียบแบบ nonblind ระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin แบบ standard formulation แต่การศึกษาเร็วๆนี้หลายการศึกษานั้นทำการเปรียบเทียบระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin แบบ microemulsion formulation (ซึ่งถูกดูดซึมโดยระบบทางเดินอาหารได้แน่นอนกว่า และ ใช้อย่างแพร่หลายกว่า)

ยา tacrolimus และ cyclosporin ไม่ถูกนำมาใช้ร่วมกันในทางปฏิบัติเนื่องจากยาทั้ง 2 ตัวสามารถทำให้เกิดพิษต่อไตได้ แต่ยาทั้ง 2 ตัวนี้มักถูกนำมาใช้ร่วมกับยา corticosteroid และ antiproliferative agent (เช่น azathioprine หรือ mycophenolate mofetil) และ ร่วม หรือ ไม่รวม กับ antilymphocyte antibody induction therapy (เช่น OKT3 หรือ antithymocyte globulin) ในผู้ป่วยที่มีอาการคงที่แล้วอาจหยุดยาที่ใช้ร่วมเหล่านี้บางตัวได้

1.2 การค้นพบ และ พัฒนา

ยา tacrolimus ถูกสกัดได้ครั้งแรกจาก culture broth ของเชื้อจุลินทรีย์ในดินที่พบใน Tsukuba ประเทศญี่ปุ่นในปี ค.ศ. 1984 (รูปที่ 1) ต่อมาเชื้อจุลินทรีย์นี้ถูกตั้งชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Streptomyces tsukubaensis* (รูปที่ 2) เชื้อจุลินทรีย์นี้แตกต่างกับ *Streptomyces* strains ที่ถูกค้นพบก่อนหน้านี้ในแง่ของรูปร่าง, การเพาะเชื้อ และ ลักษณะทางสรีรศาสตร์

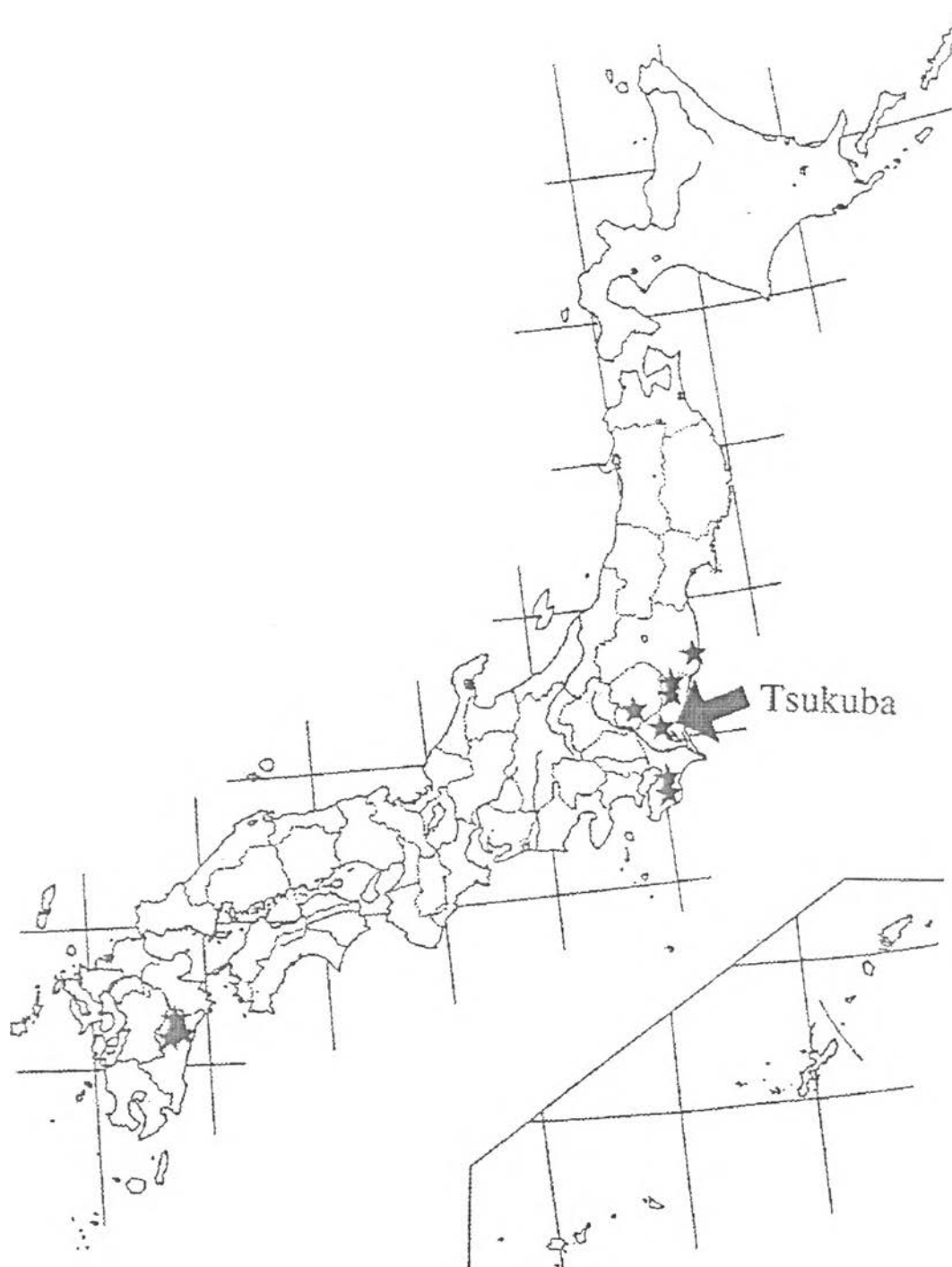
1.3 ชื่อวิทยาศาสตร์

ชื่อสามัญ: Tacrolimus

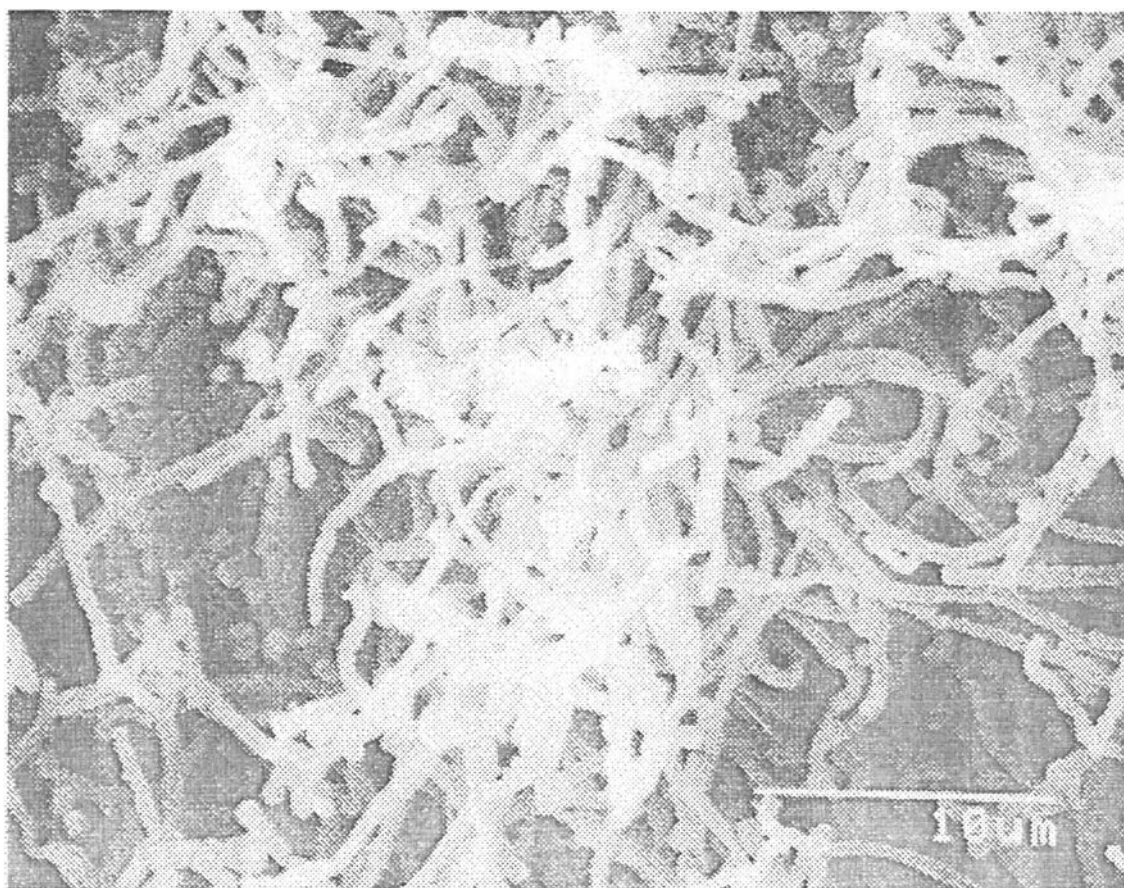
ชื่อการค้า: Prograf

รหัสทางห้องปฏิบัติการ: FK506

ชื่อเคมี: [3S-[3R*[E(1S*, 3S*, 4S*), 4S*, 5R*, 8S*, 9E, 12R*, 14R*, 15S, *, 16R*, 18S*, 19S*, 26aR*]]-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexa-decahydro-5, 19-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethylenyl]-14,16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-15,19-epoxy-3H-pyrido[2, 1-c] [1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21 (4H, 23H) - tetrone, monohydrate



รูปที่ 1 ตำแหน่งที่พบเชื้อจุลชีพในประเทศญี่ปุ่น
ที่มา: รายการอ้างอิงหมายเลข 21



รูปที่ 2 Scanning electron micrograph ของเชื้อ *Streptomyces tsukubaensis*
ที่มา: รายการอ้างอิงหมายเลข 21

1.4 โครงสร้างทางเคมี

โครงสร้างทางเคมีของยา tacrolimus ได้มาจากการศึกษา extensive degradation และ spectroscopic studies พบว่ายา tacrolimus เป็นสาร macrolide lactone ที่มีหนึ่ง hemiketal-masked- α,β -diketoamide รวมอยู่ใน 23-member ring (รูปที่ 3)

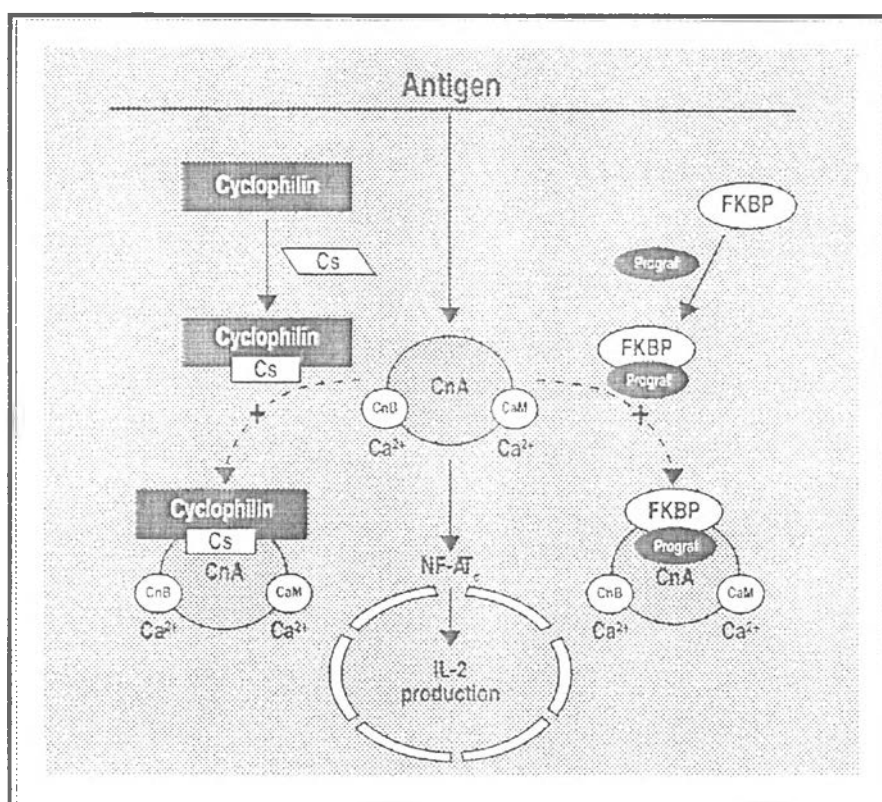
สูตรโมเลกุลของยา tacrolimus คือ $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

1.6 เกสัชพลศาสตร์

1.6.1 ผลในการกดภูมิคุ้มกันระดับโมเลกุล และ เซลล์

ยา tacrolimus ออกฤทธิ์ผ่านทางหลายกลไก แต่ที่สำคัญคือ การออกฤทธิ์ผ่านทาง การยับยั้ง calcineurin ยานี้มีกลไกการออกฤทธิ์ระดับเซลล์อย่างกว้างๆเหมือนกับยา cyclosporin แต่มีความแรงมากกว่า 10 ถึง 100 เท่า^{24,25}

การออกฤทธิ์ผ่านทาง การยับยั้ง calcineurin มีรายละเอียดดังต่อไปนี้ เมื่อยา tacrolimus ผ่านเข้าไปในเซลล์จะจับเป็น complex กับ immunophilin ซึ่งเป็นตัวรับในเซลล์ (cytoplasmic receptor proteins) ซึ่งก็คือ FK506-binding protein (FKBP) 12 หลังจากนั้น complex นี้จะจับแบบจำเพาะกับ calcineurin และ ยับยั้งการทำงานของ calcineurin (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 การออกฤทธิ์ของยา tacrolimus ผ่านทางการยับยั้ง calcineurin

คำย่อ: CaM = calmodulin, CnA = calcineurin A, CnB = calcineurin B, CS = cyclosporin, FKBP = FK506-binding protein, NF-AT = nuclear factor of activated T cells

ที่มา: วิทยารอ้างอิงหมายเลข 26

Calcineurin เป็น calcium-calmodulin dependent serine-threonine protein phosphatase ทำหน้าที่เอาฟอสเฟตออก (dephosphorylate) จาก nuclear factor of activated T cells ส่วนที่อยู่ใน cytoplasm (NF-ATc) ซึ่งช่วยทำให้ NF-ATc สามารถเคลื่อนที่จาก cytoplasm ผ่าน nuclear membrane เข้าไปใน nucleus ได้ หลังจากนั้น NF-ATc จะจับกับ nuclear factor of activated T cells ส่วนที่อยู่ใน nucleus (NF-ATn) เกิดเป็น NF-ATc-NF-ATn complex ซึ่งจะทำหน้าที่เป็น transcription factor สำหรับ cytokine gene ดังนั้นยา tacrolimus จึงยับยั้งการ expression ของ cytokine gene ซึ่งสร้างสารกระตุ้นการทำงานของ T cell ได้แก่ interleukin-2 (IL-2), IL-3, IL-4, interferon- γ (IFN- γ), granulocyte-macrophage colony-stimulatory factor (GM-CSF) และ tumor necrotic factor- α (TNF- α) การสร้าง IL-2 และ cytokine อื่นๆโดย T cell นั้นเป็นกระบวนการสำคัญในระบบภูมิคุ้มกัน และ มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ allograft rejection นอกจากนี้ยา tacrolimus ยังยับยั้งการ transcription ของ gene อื่นอีกด้วย ได้แก่ CD40 ligand, protooncogenes H-ras และ c-myc

กล่าวโดยสรุปคือ ยา tacrolimus ออกฤทธิ์ยับยั้ง cell-mediated immune responses^{24,25,27} พบว่ายา tacrolimus สามารถยับยั้งการกระตุ้นการ proliferation ของ T cell โดย allogene และ mitogen, ยับยั้ง mixed lymphocyte reaction และ ยับยั้งการสร้าง cytotoxic T cell พบว่า cytokines ที่สร้างมาจาก T helper (T_H) 1 cell ซึ่งเป็นหัวใจสำคัญของ cell-mediated immune responses จะถูกยับยั้งมากกว่า cytokines ที่สร้างมาจาก T_H 2 cell ซึ่งมีความสำคัญสำหรับการกระตุ้น B cell และ การสร้าง antibody ยา tacrolimus สามารถยับยั้ง humoral immunity ได้แต่น้อยกว่า cell-mediated immunity พบว่ายา tacrolimus สามารถยับยั้ง T cell-dependent B cell activation และ proliferation และ ดูเหมือนยานี้จะมีผลโดยตรงผ่านทางกลไกการยับยั้ง calcium-dependent B cell activation pathways

พบว่ายานี้สามารถกระตุ้น transforming growth factor (TGF)- β 1 hyperexpression ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม²⁸ เนื่องจาก TGF- β เป็น multifunctional cytokine ซึ่งมี potent immunosuppressive activity และ fibrogenic potential ดังนั้นการที่มี TGF- β 1 expression เพิ่มขึ้นจึงอาจมีส่วนทำให้เกิดผลกดภูมิคุ้มกัน และ เกิดพิษต่อไตจากยา tacrolimus²⁸

ภาวะ allograft rejection นั้นขึ้นอยู่กับกลไกการเคลื่อนของ lymphocytes จากระบบไหลเวียนโลหิตเข้ามาที่ graft ผ่านทางการตอบสนองต่อ chemotactic factors พบว่ายานี้สามารถยับยั้งการสร้าง lymphocyte chemotactic factors เช่น IL-8 ดังนั้นยานี้จึงมีผลยับยั้ง

กระบวนการ chemotaxis พบว่ายา tacrolimus อาจป้องกันการเคลื่อนที่ของ lymphocytes โดยการยับยั้ง protein kinase C-mediated signaling pathway ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับ actin polymerization และ cytoskeletal reorganization²⁹

ยา tacrolimus จะไม่ยับยั้ง secondary proliferation ของ activated T cell จากการตอบสนองต่อ IL-2 และ จะไม่เปลี่ยนแปลงการทำงานของ mononuclear phagocyte หรือ natural killer cell²⁴

1.6.2 ผลที่แตกต่างกันระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin

แม้ว่ายา tacrolimus และ cyclosporin จะยับยั้ง signal transduction ที่ระดับ calcineurin เหมือนกัน แต่ก็ผ่านการจับเป็น complex กับ immunophilin คนละตัวกัน คือ FKBP12 สำหรับ tacrolimus และ cyclophilin A สำหรับ cyclosporin

ยา tacrolimus และ cyclosporin ทำให้หนูที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจมีรูปแบบของ T_H2 cell cytokine gene expression ไม่เหมือนกัน³⁰ พบว่า IL-10 จะถูกยับยั้งด้วยยา tacrolimus ได้ดีกว่า cyclosporin ในขณะที่มีเพียงแต่ยา cyclosporin เท่านั้นที่สามารถยับยั้ง IL-6 และ เพิ่ม IL-4 การ expression ของ cell-surface markers, T_H1 cell cytokines, inflammatory cytokines และ cytotoxic factors นั้นเหมือนกันระหว่างยาทั้ง 2 ตัว

พบว่าการเปลี่ยนยาจาก tacrolimus ไปเป็น cyclosporin ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต จะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการยับยั้ง costimulatory ligands และ adhesion molecule expression, T_H1 responses และ CD4 helper activity³¹ ในอีกด้านหนึ่งพบว่าการเพิ่มขึ้นของ T_H2 cell และ monocyte responses ซึ่งบ่งชี้ว่า humoral responses ถูกยับยั้งด้วยยา tacrolimus ได้น้อยกว่า cyclosporin พบว่า in vitro T cell IL-10 secretion ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต จะถูกยับยั้งด้วยยา tacrolimus แต่ไม่ด้วย cyclosporin³² ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่า ความแตกต่างของการ distribution ของ lymphocyte subtypes ระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin จะมีจำนวนของ B cell (CD19) ต่ำกว่า³³

พบว่า in vitro sensitivity ของ lymphocytes ที่มาจากผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังต่อยา tacrolimus และ cyclosporin อาจมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยบางคน³⁴ พบว่าระดับ sensitivity ที่สูงของ lymphocyte ต่อยา cyclosporin มีความสัมพันธ์กับ graft survival ที่ดี และ สิ่งนี้ก็อาจเป็นจริงสำหรับยา tacrolimus ด้วย ดังนั้นจึงได้มีคำแนะนำให้ตรวจระดับ sensitivity ของ lymphocyte ต่อยา tacrolimus และ cyclosporin ก่อนการปลูกถ่ายไต และ ผู้ป่วยควรได้รับยาที่มีระดับ

sensitivity ของ lymphocyte ต่อยานั้นมากที่สุดหลังการปลูกถ่ายไต³⁴ อย่างไรก็ตามในอีกการศึกษา นั้นไม่พบว่าสภาวะทางคลินิก และ ระดับ sensitivity ของ lymphocyte ต่อยา tacrolimus หรือ cyclosporin มีความสัมพันธ์กัน³⁵

1.6.3 ผลต่อดับ

พบว่ายา tacrolimus มีผลกระตุ้นการ regeneration ของเซลล์ตับหลังการทำ partial hepatectomy ในสัตว์ทดลอง²⁵ ผลนี้อาจเกิดผ่านทาง การ modulation ของ liver cell growth factors และ ถูกยับยั้งได้ด้วย การให้ IL-1 α และ IL-2 ไม่พบว่ายา tacrolimus มีผลทำให้เกิด กระบวนการ organ regeneration หลังการทำ partial nephrectomy หรือ intestinal resection

พบว่ายา tacrolimus มีผลลด hepatic ischemic หรือ reperfusion injury ในสัตว์ทดลอง^{24,25} ซึ่งอาจเกิดจากผลของยาในการเพิ่มความต้านทานของเซลล์ต่อ cytotoxic reactive oxygen species³⁶ ยา tacrolimus สามารถยับยั้งการชักนำ inducible nitric oxide synthase (iNOS) โดยการยับยั้งการกระตุ้น NF-KB ในเซลล์ตับของหนู³⁷ ยา tacrolimus อาจช่วยป้องกันภาวะผิดปกติ ในการทำงานของตับโดยการควบคุม nitric oxide pathway

ยา tacrolimus จะไม่ทำให้เกิดภาวะ postoperative cholestasis³⁸ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ ยา tacrolimus หรือ cyclosporin หลังการปลูกถ่ายตับใหม่ ๆ จะมีการหลั่ง bile acid จาก T-tube drainage ลดลงอย่างมาก (ซึ่งบ่งถึงว่ามีการลดลงของการสร้าง bile acid)³⁹ อย่างไรก็ตามอีกการศึกษา โดยใช้ duodenal perfusion method พบว่า excretory capacity ของตับจะฟื้นเป็นปกติภายในเวลา 6 ถึง 12 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus แม้ว่าระดับ serum alkaline phosphatase และ γ -glutamyl transferase จะยังคงสูงอยู่³⁸ ข้อมูลเหล่านี้บ่งชี้ว่าปัจจัย อื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายอวัยวะนอกเหนือจากยา tacrolimus เป็นตัวทำให้เกิดภาวะ postoperative cholestasis มีรายงานหนึ่งพบว่าการหลั่ง และ อัตราการไหลของ bile ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะฟื้นตัวเร็วกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin⁴⁰

จากการศึกษา duodenal perfusion study พบว่ายา tacrolimus อาจลดระดับของ secondary bile acids (deoxycholic acid, lithocholic acid)³⁸ ในการศึกษา T-tube study ซึ่งทำ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับพบว่าการสร้าง chenodeoxycholic acid จะลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับ ยา cyclosporin แต่จะไม่ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus³⁹ ในอีกการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการ ปลูกถ่ายตับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะมีการฟื้นตัวของ การหลั่ง bile acid เร็วกว่าผู้

ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin⁴¹ พบว่า chenodeoxycholic acid จะลดลงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แม้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะมีการลดลงที่รวดเร็วกว่า

1.6.4 ผลต่อไต

ยา tacrolimus สามารถทำให้เกิดพิษต่อไตได้เหมือนกับยา cyclosporin โดยยาทั้ง 2 ตัวนี้จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก และ พยาธิสภาพที่เหมือนกัน²⁴ การเกิดพิษต่อไตจากยา tacrolimus อาจเป็นได้ทั้งแบบ functional หรือ structural⁴² พิษต่อไตแบบ functional ได้แก่ ภาวะโปตัสเซียมในเลือดสูง, แมกนีเซียมในเลือดต่ำ, ความดันโลหิตสูง และ ไตทำงานผิดปกติซึ่งสัมพันธ์กับการหดตัวของหลอดเลือด และ การลดลงของ glomerular filtration rate โดยปราศจากการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนในทางพยาธิวิทยา พิษต่อไตแบบ structural ที่เป็นเฉียบพลันมักมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในท่อไต เช่น isometric vacuolization ของ tubular cell cytoplasm, giant mitochondria และ microcalcification อาจพบการเปลี่ยนแปลงของ microvascular เป็นลักษณะเด่นในผู้ป่วยบางราย พิษต่อไตแบบ structural ที่เป็นเรื้อรังมักมีลักษณะการเปลี่ยนแปลง ได้แก่ chronic tubulointerstitial damage, glomerulosclerosis และ hyaline หรือ fibromucoid thickening ของ arteriolar wall การหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดจากยา tacrolimus นั้นเป็นแบบชั่วคราว และสามารถทำให้กลับคืนได้บางส่วนโดยการให้ amino acid infusion ซึ่งจะกระตุ้นการขยายตัวของหลอดเลือด⁴³ แม้ว่าการหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดจากยา tacrolimus นั้นจะพบในสัตว์ทดลอง แต่ข้อมูลในมนุษย์นั้นมีจำกัด การศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่าไม่มีการหดตัวของหลอดเลือดที่ชัดเจนหลังได้รับยา tacrolimus มาเป็นเวลาเฉลี่ย 4.8 เดือน⁴⁴

ผลในการกดภูมิคุ้มกัน และ การเกิดพิษต่อไตของยา tacrolimus นั้นอาจมีกลไกที่เกี่ยวข้องกัน ซึ่งอาจเกิดจากการออกฤทธิ์ผ่านทางยาที่ยับยั้ง calcineurin^{25,29} กลไกอื่นของการเกิดพิษต่อไตที่อาจเป็นไปได้คือ การ modulation ของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent signaling และ การกระตุ้น NF-KB ใน fibroblasts และ mesangial cells²⁹ ผลประการหลังนี้นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของการสร้าง IL-6 ในไต และ จะไม่พบผลนี้จากยา cyclosporin พบว่าการเพิ่มขึ้นของการสร้าง endothelin และ/หรือ thromboxane A₂^{24,45} และการเพิ่มขึ้นของ TGF-β1 expression²⁸ อาจมีส่วนที่ทำให้เกิดการเกิดพิษต่อไตจากยา tacrolimus

1.6.5 ผลต่อ glucose metabolism

การเกิดโรคเบาหวานหลังการปลูกถ่ายอวัยวะนั้นเป็นหนึ่งในผลแทรกซ้อนที่สำคัญที่สุดของยา tacrolimus และ ภาวะนี้อาจถูกทำให้เป็นมากขึ้นโดยการให้ยา corticosteroid ร่วมด้วย⁴⁶ พบว่ายา tacrolimus อาจมีผลทำให้เกิดโรคเบาหวานมากกว่ายา cyclosporin ในผู้ป่วยบางคน

สาเหตุที่ยา tacrolimus มีพิษต่อระบบต่อมไร้ท่อของตับอ่อนนั้นเกี่ยวข้องกับตำแหน่งที่เลือกอยู่ของ FKBP12 และ calcineurin ซึ่งพบว่าจะมีอยู่ใน islets มากกว่า acinar tissue^{45,46} พบว่ายา tacrolimus จะยับยั้งการสร้าง insulin ที่ transcriptional level โดยไม่มีผลต่อการสร้าง glucagon หรือ insulin receptors^{24,46} ดังนั้นจึงทำให้มีการหลั่ง insulin ลดลง และ ชักนำไปเกิดภาวะ glucose intolerance มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ารูปร่างของ islet cell มีการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากความเสียหาย แต่ยังไม่ทราบว่าผลประการนี้จะเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus หรือไม่ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับพบว่ายา tacrolimus จะทำให้เกิดการลดลงของ β cell secretory reserve, เกิดภาวะ insulin resistance และ เกิดความผิดปกติของ β cell- α cell axis⁴⁷

1.6.6 ผลต่อ lipids/lipoproteins

ในหลายการศึกษาพบว่ายา tacrolimus มีความสัมพันธ์กับระดับที่ต่ำกว่าของ total cholesterol, triglycerides และ/หรือ low density lipoprotein (LDL)-cholesterol เมื่อเปรียบเทียบกับยา cyclosporin

ในการศึกษา in vitro study ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่า LDL ของผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะมีความไวต่อกระบวนการ oxidation มากกว่าของผู้ป่วยที่ได้รับยา microemulsion cyclosporin หรือ คนปกติ⁴⁸ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะมีระดับของ serum antioxidant ต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่มอื่น ผลการศึกษาเหล่านี้ขัดแย้งกับผลของการศึกษาที่ใช้ยา standard formulation cyclosporin ซึ่งเคยรายงานว่า LDL ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้จะมีความไวต่อกระบวนการ oxidation มากขึ้น สาเหตุที่ยา microemulsion cyclosporin ไม่มีผลเสียนั้นอาจอธิบายได้เนื่องจากยานี้มี DL- α -tocopherol ซึ่งเป็นสาร antioxidant เป็นส่วนประกอบ แม้ว่าจะยังไม่แน่ชัดว่าปริมาณของสารนี้ในยาจะมีเพียงพอที่จะป้องกันการเกิดกระบวนการ LDL oxidation หรือไม่ ดังนั้นการให้สาร antioxidant ร่วมในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จึงอาจมีประโยชน์เนื่องจากกระบวนการ

LDL oxidation และ ภาวะไขมันในเลือดสูงนั้นจะมีส่วนที่ทำให้เกิดโรคหัวใจ และ หลอดเลือด และ ภาวะ chronic renal allograft dysfunction

1.6.7 ผลต่อหัวใจ และ หลอดเลือด

1.6.7.1 ผลต่อภาวะ transplant-associated coronary artery disease

ภาวะ transplant-associated coronary artery disease (vasculopathy; TxCAD) เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ ซึ่งสาเหตุของภาวะนี้เริ่มต้นมาจากการที่ endothelial cells ถูกทำลาย^{49,50} ผลต่อภาวะนี้ของยา tacrolimus เปรียบเทียบกับยา cyclosporin นั้นยังไม่แน่ชัด การพบ anti-endothelial antibodies (ซึ่งถูกกระตุ้นมาจากการทำลาย endothelial cells) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ TxCAD มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะพบมี anti-endothelial (anti-vimentin) antibodies บ่อยน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin ถึง 3 เท่า⁵⁰ ในทางตรงกันข้ามในอีกการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจพบว่าพยาธิสภาพของ microvascular endothelial dysfunction จะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin⁴⁹ มีผู้แนะนำว่าความผิดปกติเหล่านี้เกิดขึ้นจากการตอบสนองต่อการอักเสบที่ยาวนาน และการเกิดพิษต่อเซลล์ ซึ่งเกิดจากการหลั่ง IL-6 จากหัวใจ, การเพิ่มขึ้นของ iNOS gene expression และ การลดลงของ endothelial cell-derived nitric oxide synthase (eNOS) gene expression ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin⁵¹ พบว่าการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดจะมีส่วนทำให้เกิดภาวะ TxCAD⁵² มีรายงานว่ายา tacrolimus มีผลต่อต้านการแข็งตัวของเลือดใน in vitro⁵² และ ex vivo⁵³ ซึ่งอาจเกิดขึ้นเนื่องจากยานี้มีผลรบกวนการเคลื่อนที่เข้าสู่นิวเคลียสของ monocyte NF-KB และ มีผลทำให้การ transcription ของ tissue factor ลดลง⁵²

ยังมีข้อขัดแย้งกันอยู่ถึงผลของยา tacrolimus เปรียบเทียบกับยา cyclosporin ต่อ endothelium-independent microcirculatory response ที่เวลา 1 ปีหลังการปลูกถ่ายหัวใจ^{49,54}

1.6.7.2 ผลต่อการทำงานของหัวใจ

มีการศึกษาพบว่ายา tacrolimus และ cyclosporin มีผลต่อการทำงานของหัวใจในด้านต่างๆ เหมือนกันในการปลูกถ่ายไต หรือ ตับ⁵⁵⁻⁵⁷ ในการศึกษา echocardiography study พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความหนาของผนังหัวใจด้านหลังของ left ventricle ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus แต่ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin⁵⁶

ความผิดปกติของหัวใจมักเกิดขึ้นก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ ในการศึกษาการทำงานของหัวใจโดยการทำ echocardiography ที่เวลา 2 ถึง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายตับพบว่ายา tacrolimus ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะ left ventricular hypertrophy^{55,56} พบการเพิ่มขึ้นของความหนาของ interventricular wall หลังการผ่าตัดโดยปราศจากการเพิ่มขึ้นของ left ventricular mass ในการศึกษาหนึ่ง⁵⁵ แต่ไม่พบในอีกการศึกษาหนึ่ง⁵⁶ พบว่าความผิดปกติของ left ventricular mass จะดีขึ้นภายในเวลา 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus หรือ microemulsion cyclosporin⁵⁷

มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ และ/หรือ ลำไส้ที่ได้รับยา tacrolimus แล้วเกิดภาวะ hypertrophic cardiomyopathy กลไกหนึ่งเพื่ออธิบายการเกิดภาวะนี้คือ การเกิด arteritis และ calcification ของเนื้อเยื่อหัวใจ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการที่ยา tacrolimus ช่วยส่งเสริมให้มีการปล่อยแคลเซียมเข้าไปใน sarcoplasmic reticulum⁵⁸ ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของภาวะ hypertrophic cardiomyopathy มากที่สุดจะพบว่ามี การลดลงของ left ventricular ejection fraction, มี left ventricular dilatation และมี diffuse left ventricular hypokinesis⁵⁹ พบว่ายา tacrolimus อาจทำให้ corrected QT interval (QT_c) ยาวขึ้นในผู้ป่วยบางคน⁶⁰

1.7 เกสัชจลนศาสตร์

ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus แสดงไว้ในตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นจะมีความแตกต่างกันมาก ดังนั้นจึงต้องมีการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อที่จะช่วยให้มีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละรายเช่นเดียวกับยา cyclosporin

ตารางที่ 1 ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

ประชากร	ขนาดยา	ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ (mean)					
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} (hr)	AUC (hr · ng/ml)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
อาสาสมัครปกติ (n = 16)	0.025 mg/kg/4hr IV			598	34.2	0.040	1.91
	5 mg PO (single dose)	29.7	1.6	243	34.8	0.041	1.94
ผู้ป่วยที่ได้รับการ ปลูกถ่ายตับ (n = 17)	0.05 mg/kg/12hr IV			3300	11.7	0.053	0.85
	0.3 mg/kg/day PO	68.5	2.3	519			
ผู้ป่วยที่ได้รับการ ปลูกถ่ายไต (n = 26)	0.02 mg/kg/12hr IV			294	18.8	0.083	1.41
	0.2 mg/kg/day PO	19.2	3.0	203			
	0.3 mg/kg/day PO	24.2	1.5	288			
ผู้ป่วยเด็ก (อายุ < 14 ปี) ที่ได้รับการ ปลูกถ่ายตับ (n = 12)	0.037mg/kg/day IV				11.5	0.138	2.6
ผู้ป่วยที่มีการ ทำงานของไตผิดปกติ ^a (n = 12)	0.02mg/kg/4hr IV			393	26.3	0.038	1.07
ผู้ป่วยที่มีการ ทำงานของตับผิดปกติเล็กน้อย ^b (n = 6)	0.02mg/kg/4hr IV			367	60.6	0.042	3.1
	7.7mg PO (single dose)			488	66.1	0.034	3.7

a: ระดับ serum creatinine อยู่ในช่วง 344 ถึง 1061 $\mu\text{mol/L}$; ผู้ป่วย 5 ใน 12 รายกำลังได้รับการฟอกเลือด และ ผู้ป่วยทุกคนกำลังรอการปลูกถ่ายไต

b: ไม่มีรายละเอียดเพิ่มเติมมากกว่านี้

คำย่อ: AUC = area under the concentration time curve, CL = clearance, C_{max} = peak concentration in whole blood, IV = intravenously, PO = orally, t_{1/2} = elimination half-life, t_{max} = time to achieve C_{max}, Vd = volume of distribution

ที่มา: รายการอ้างอิงหมายเลข 61

1.7.1 การดูดซึมยา

พบว่า การดูดซึมยา tacrolimus โดยระบบทางเดินอาหารหลังการรับประทานยานั้นมีความไม่คงที่ และ ไม่สมบูรณ์ ยา tacrolimus มี oral bioavailability ประมาณร้อยละ 20 ถึง 25^{61,62} พบว่าค่าเฉลี่ยของ oral bioavailability ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (n = 26) และ ตับ (n = 17) และ อาสาสมัครปกติ (n = 16) เท่ากับร้อยละ 17, 22 และ 18 ตามลำดับ⁶¹ ในอีกการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของ oral bioavailability เท่ากับร้อยละ 25 (มีค่าอยู่ในช่วงร้อยละ 4 ถึง 93)⁶² โดยทั่วไปเวลาที่มิระดับยาสูงสุดมีค่าเฉลี่ย 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา แต่ค่านี้ก็มีความแปรผันได้มาก^{61,62}

การศึกษาในอาสาสมัครปกติ และ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับพบว่าอาหารที่มีปริมาณไขมัน และ คาร์โบไฮเดรตสูงจะลดอัตรา และ ปริมาณของการดูดซึมยา tacrolimus เมื่อรับประทานยาหลังอาหาร 0.25 ถึง 1.5 ชั่วโมง⁶¹ ระดับยาสูงสุดจะลดลงประมาณร้อยละ 50 ถึง 75 และ AUC จะลดลงประมาณร้อยละ 25 ถึง 40 เมื่อเปรียบเทียบกับรับประทานยาตอนท้องว่าง โดยปกติผลของอาหารต่อการดูดซึมยาจะมีมากที่สุดเมื่อรับประทานยา tacrolimus ภายในเวลาไม่นาน (0.25 ชั่วโมง) หลังรับประทานอาหารที่มีปริมาณไขมันสูง ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (7 รายเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และ 10 รายไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน) พบว่าการรับประทานยา tacrolimus พร้อมกับอาหารเช้าแบบ continental ที่มีปริมาณไขมันสูงจะมีผลกระทบต่ออัตราการดูดซึมของยา โดยที่อาหารจะมีผลกระทบต่ออัตราการดูดซึมของยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน⁶³ แม้ว่าผู้ทำการศึกษาจะบ่งชี้ว่าอาหารไม่มีผลกระทบต่อ AUC ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่พบว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานจะมีค่ามัธยฐานของ AUC เท่ากับ 145 ชั่วโมง · นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในภาวะท้องว่างเปรียบเทียบกับ 106 ชั่วโมง · นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในภาวะที่รับประทานอาหารเช้า ซึ่งแสดงว่ามีการลดลงของการดูดซึมยาถึงร้อยละ 27 ในอีกการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งมีการทำงานของไตคงที่พบว่า การรับประทานอาหารที่มีปริมาณไขมันเล็กน้อยจะมีผลกระทบต่อ oral bioavailability ของยา tacrolimus น้อยมาก¹⁴ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับในภาวะท้องว่าง AUC จะมีการลดลงร้อยละ 2, 12 และ 9 ที่เวลา 3 สัปดาห์, 6 เดือน และ 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตตามลำดับ

1.7.2 การกระจายยา

เนื่องจากยา tacrolimus จะจับอยู่กับเม็ดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นการวัดระดับยาในเลือดจึงมักจะวัดใน whole blood ระดับยาที่วัดได้ใน whole blood จะมีค่ามากกว่าที่วัดใน plasma ประมาณ 15 ถึง 35 เท่า สัดส่วนนี้สามารถแปรผันได้มากขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ เช่น ระดับ hematocrit และ ระดับยาในเลือด^{61,62} พบว่าประมาณร้อยละ 99 ของยา tacrolimus ใน plasma จะจับอยู่กับโปรตีนใน plasma (โปรตีนตัวหลักคือ albumin และ α -1-acid glycoprotein)⁶¹ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา tacrolimus จะมีการกระจายยาอย่างกว้างขวางไปสู่เนื้อเยื่อส่วนใหญ่ ได้แก่ ปอด, ม้าม, หัวใจ, ไต, ตับอ่อน, สมอง, กล้ามเนื้อ และ ตับ ยา tacrolimus สามารถผ่านข้ามรก และ พบในน้ำนมแม่ได้⁶²

1.7.3 กระบวนการ metabolism และ การกำจัดยา

ก่อนถูกกำจัดออกจากร่างกายนั้นยา tacrolimus จะถูก metabolized อย่างเกือบสมบูรณ์ โดยอาศัย cytochrome P450 (CYP) 3A4 isoenzymes ซึ่งกระบวนการนี้จะเกิดขึ้นในตับเป็นหลัก และ ใน intestinal mucosa เป็นที่รอง⁶² ยังไม่เป็นที่แน่ชัดถึงจำนวนของ metabolites ที่เกิดขึ้น แต่พบว่ามีอย่างน้อย 8^{61,64}, 9^{65,66} หรือ 15⁶² metabolites พบว่า metabolic pathways ที่ใช้เป็นหลักคือ hydroxylation และ demethylation และ metabolite ที่มีมากที่สุดคือ 13-O-demethyl-tacrolimus^{61,62,64,65} ฤทธิ์ของยา tacrolimus นั้นมาจาก parent drug เป็นหลัก แม้ว่า 13-O-demethyl-tacrolimus^{61,62,64,65} และ metabolites อื่นๆอีกบางตัว^{64,65} ก็มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน

พบว่า elimination half-life ($t_{1/2}$) ของยา tacrolimus ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (ประมาณ 19 ชั่วโมง) จะนานกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (ประมาณ 12 ชั่วโมง) แต่ยังไม่ทราบว่าจะทำไมจึงเป็นเช่นนี้ พบว่ายา tacrolimus ที่ให้ทางหลอดเลือดดำจะถูกขับถ่ายออกมาทางปัสสาวะในรูปของ unchanged drug น้อยกว่าร้อยละ 1 และ จะถูกขับถ่ายออกมาทางปัสสาวะทั้งหมด (ในรูปของ metabolites และ unchanged drug) มากกว่าร้อยละ 2 เพียงเล็กน้อย⁶¹ มากกว่าร้อยละ 90 ของยาที่ให้จะถูกขับถ่ายออกมาทางอุจจาระ⁶¹ ข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่าทางหลักในการขับถ่าย metabolites ของยา tacrolimus คือ ทางน้ำดี⁶²

จากข้อมูลในหลายการศึกษาพบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus สามารถเปลี่ยนแปลงไปตามสภาวะของผู้ป่วย และ ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต¹³⁻¹⁵ สาเหตุของการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับ

hematocrit และ serum albumin ซึ่งจะมีระดับต่ำในช่วงหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตใหม่ๆ ทำให้มียาในรูปอิสระมากขึ้นจึงถูก metabolized มากขึ้น ระดับ hematocrit และ serum albumin จะกลับสู่ระดับปกติเมื่อผู้ป่วยฟื้นจากการผ่าตัด ทำให้มียาในรูปอิสระน้อยลงจึงถูก metabolized น้อยลง อีกเหตุผลหนึ่งคือการเปลี่ยนแปลงของขนาดยา corticosteroid เมื่อเวลาผ่านไปหลังการปลูกถ่ายไต เนื่องจากยา corticosteroid จะชักนำ cytochrome P450 (CYP) 3A4 isoenzymes ทำให้ยา tacrolimus ถูก metabolized มากขึ้น การลดขนาดยา corticosteroid เมื่อเวลาผ่านไปหลังการปลูกถ่ายไตจึงทำให้ยา tacrolimus ถูก metabolized น้อยลง จากผลทั้งหมดดังกล่าวจึงทำให้ clearance ของยา tacrolimus ลดลงเมื่อเวลาผ่านไปหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งทำให้ต้องมีการปรับลดขนาดยาลงตามไปด้วย

1.8 ประสิทธิภาพการรักษาในการปลูกถ่ายไต

1.8.1 Primary therapy ในผู้ใหญ่

1.8.1.1 การเปรียบเทียบกับยา cyclosporin

ข้อมูลการศึกษาแบบ prospective randomized nonblind trials เปรียบเทียบระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแสดงไว้ในตารางที่ 2 โดยสรุปพบว่า tacrolimus-based regimens จะมี patient และ graft survival rates เหมือนกับ cyclosporin-based regimens แต่ tacrolimus-based regimens จะมี acute rejection rates ต่ำกว่า cyclosporin-based regimens²⁶

ตารางที่ 2 ข้อมูลการศึกษาแบบ prospective randomized nonblind trials เปรียบเทียบระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต^a

รายการอ้างอิง	n	Dosage regimen (mg/kg/day) ^b	เวลาในการประเมินหลังการปลูกถ่ายไต (เดือน)	ผล (ร้อยละของผู้ป่วย)			
				patient survival	graft survival	acute rejection	steroid resistant acute rejection
การเปรียบเทียบยา tacrolimus กับ cyclosporin standard formulation							
European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group ^{2,3}	303	TAC 0.3 PO + AZA + CS	12	93	83	26**	
			48	85	72		
	145	CsA 8 PO + AZA + CS	12	97	86	46	
			48	88	71		
US FK 506 Kidney Transplant Group ¹	205	TAC 0.2 PO + AZA + CS (+ ALA induction therapy)	12	96	91	31**	
			36	92	82		
	207	CsA 10 PO + AZA + CS (+ ALA induction therapy)	12	97	88	46	
			36	92	79		
การเปรียบเทียบยา tacrolimus กับ cyclosporin microemulsion formulation							
Ahsan et al. ^{4,5}	76	TAC 0.15-0.2 PO + AZA + CS (+/- ALA induction therapy)	24	96	84	18	13 ^c
	72	TAC 0.15-0.2 PO + MMF + CS (+/- ALA induction therapy)	24	94	83	17	6
	75	CsA 8-10 PO + MMF + CS (+/- ALA induction therapy)	24	88	77	23	12

ตารางที่ 2 (ต่อ) ข้อมูลการศึกษาแบบ prospective randomized nonblind trials เปรียบเทียบระหว่างยา tacrolimus และ cyclosporin ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต^a

รายการอ้างอิง	n	Dosage regimen (mg/kg/day) ^b	เวลาในการประเมินผลการปลูกถ่ายไต (เดือน)	ผล (ร้อยละของผู้ป่วย)			
				patient survival	graft survival	acute rejection	steroid resistant acute rejection
การเปรียบเทียบยา tacrolimus กับ cyclosporin microemulsion formulation							
Jurewicz ⁵⁸ ; Morris-Stiff et al. ⁶⁹	90	TAC 0.2 PO + AZA + CS	36	96	88*	32 (23 ^{*†})	
	89	CsA 8 PO + AZA + CS	36	92	76	39 (42 [†])	
Sperschneider et al. ⁵	286	TAC 0.3 PO + AZA + CS	6			20**	9**
	271	CsA 8-10 PO + AZA + CS	6			37	21

a: ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ cadaveric renal transplantation

b: หลังเริ่มการรักษาด้วย TAC หรือ CsA ขนาดยาจะถูกปรับเปลี่ยนตาม whole-blood trough drug concentrations, toxicity, graft rejection และ ปัจจัยอื่นๆ

c: steroid resistant acute rejection ที่ต้องการการรักษาด้วย ALA

d: ข้อมูลในวงเล็บแสดงถึงอัตราของ biopsy-proven acute rejection ใน subgroup ของผู้ป่วย (97 ราย) ที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาเพิ่มเติม

คำย่อ: ALA = antilymphocyte antibody, AZA = azathioprine, CS = corticosteroids, CsA = cyclosporin, MMF = mycophenolate mofetil, PO = orally, TAC = tacrolimus

* $p \leq 0.05$ vs CsA group, ** $p < 0.001$ vs CsA group

ที่มา: รายการอ้างอิงหมายเลข 2-6, 67-69

1.8.1.2 การเปรียบเทียบระหว่าง tacrolimus-based regimens ที่ประกอบด้วยยา 2 ตัว หรือมากกว่า

มีการศึกษาพบว่า acute rejection rates ของ tacrolimus-based regimens ที่ประกอบด้วยยา 3 ตัว (tacrolimus, mycophenolate mofetil และ corticosteroids) จะต่ำกว่า tacrolimus-based regimens ที่ประกอบด้วยยา 2 ตัว (tacrolimus และ corticosteroids)^{70,71} หรือ 3 ตัว (tacrolimus, azathioprine และ corticosteroids)⁷² ในทำนองเดียวกันเมื่อให้ antithymocyte globulin เพิ่มเข้าไปใน tacrolimus-based regimens ที่ประกอบด้วยยา 3 ตัวจะพบว่ามีผู้ป่วยที่เกิด acute rejection น้อยลง⁷³ แต่เมื่อเปรียบเทียบ patient หรือ graft survival ระหว่างการศึกษาต่างๆ แล้วจะพบว่าไม่มีการศึกษาใดที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นในข้อมูลของการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 3 ปี⁷⁴ จากการศึกษาหนึ่ง⁷⁵ พบว่า tacrolimus-based regimens ที่ประกอบด้วยยา 2 ตัวจะมี graft survival ที่ดีกว่า tacrolimus-based regimens ที่ประกอบด้วยยา 3 ตัว (tacrolimus, azathioprine และ corticosteroids)

1.8.2 Rescue therapy ในผู้ใหญ่

มีการศึกษาแบบ noncomparative clinical trial หลายการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยา tacrolimus สำหรับ rescue therapy ในผู้ป่วยที่เกิด acute rejection ในขณะที่ได้รับ cyclosporin-based regimens อยู่ โดยสรุปพบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลา 1 ถึง 3 ปีหลังจากเปลี่ยนยาจาก cyclosporin ไปเป็น tacrolimus ผู้ป่วยจะมี patient survival rates มากกว่าร้อยละ 90 และมี graft survival rates มากกว่าร้อยละ 70¹

1.8.3 ประสิทธิภาพการรักษาในเด็ก

ผลจากหลายการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่า tacrolimus-based regimens ซึ่งใช้สำหรับ primary หรือ rescue therapy จะมีประสิทธิภาพเหมือนกับในการศึกษาของผู้ใหญ่¹ ในการศึกษาที่ใหญ่ที่สุด (n = 81)⁷⁶ พบว่าในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งได้รับ tacrolimus-based regimens สำหรับ primary therapy จะมี patient และ graft survival rates ที่ 1 ปีเกือบถึงร้อยละ 100 และ จะมี patient และ graft survival rates ที่ 4 ปีเท่ากับร้อยละ 94 และ 84 ตามลำดับ ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยสามารถหยุดการรักษาด้วยยา corticosteroids ได้

1.9 ผลข้างเคียง

ข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียง และการเปรียบเทียบผลข้างเคียงของยา tacrolimus และ cyclosporin เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปีหลังได้รับการปลูกถ่ายไต หรือ ตับ แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียง และการเปรียบเทียบผลข้างเคียงของยา tacrolimus และ cyclosporin เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปีหลังได้รับการปลูกถ่ายไต หรือ ตับ^a

ผลข้างเคียง	อุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียง (ร้อยละ)		การเปรียบเทียบผลข้างเคียง (จำนวนการศึกษา ^b)
	TAC	CsA	
ทางไต			
ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น ^c	20-45	14-41	TAC ≡ CsA (2) TAC > CsA (1)
Oliguria	8-21	8-12.5	TAC ≡ CsA (1) TAC > CsA (1)
ไตวาย	10-11	6-6.5	TAC ≡ CsA (2)
ทางระบบประสาท			
Tremor	35-56	12-46	TAC > CsA (3) TAC ≡ CsA (1)
ปวดศีรษะ	20.5-64	14-60	TAC ≡ CsA (3)
นอนไม่หลับ	24-32	26-29.5	TAC ≡ CsA (2)
Paresthesia	13.5-40	15-30	TAC > CsA (2) TAC ≡ CsA (1)
สับสน	10	3	TAC > CsA (1)
Generalized spasm	8	2	TAC > CsA (1)
ทาง metabolism			
โรคเบาหวาน ^d	8-20	2-9	TAC > CsA (2) TAC ≡ CsA (1)
น้ำตาลในเลือดสูง ^e	16-47	7-38	TAC > CsA (2) TAC ≡ CsA (1)

ตารางที่ 3 (ต่อ) ข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียง และ การเปรียบเทียบผลข้างเคียงของยา tacrolimus และ cyclosporin เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปีหลังได้รับการปลูกถ่ายไต หรือ ตับ^a

ผลข้างเคียง	อุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียง (ร้อยละ)		การเปรียบเทียบผลข้างเคียง (จำนวนการศึกษา ^b)
	TAC	CsA	
ทาง metabolism			
โคเลสเตอรอลในเลือดสูง	8	14.5	CsA > TAC (1)
โปรตีนในเลือดสูง	21-45	16-26	TAC ≡ CsA (1) TAC > CsA (1)
ทางระบบทางเดินอาหาร			
ท้องเสีย	22-72	10-47	TAC > CsA (2) TAC ≡ CsA (1)
คลื่นไส้	17-46	16-37	TAC ≡ CsA (2) TAC > CsA (1)
ท้องผูก	31-35	35-42.5	TAC ≡ CsA (2)
เบื่ออาหาร	34	24	TAC > CsA (1)
ทางหัวใจ และ หลอดเลือด			
ความดันโลหิตสูง	35-50	39-56	TAC ≡ CsA (4)
เจ็บหน้าอก หรือ angina	11-19	3-13	TAC ≡ CsA (1) TAC > CsA (1)
หัวใจเต้นผิดจังหวะ	1.3	6.2	CsA > TAC (1)
อื่นๆ			
สิ่ว	3	10	CsA > TAC (1)
ผมร่วน	11-20	1-6	TAC > CsA (2)
โลหิตจาง	17.5-47	17-38	TAC ≡ CsA (1) TAC > CsA (1)
Gingivitis	1.5	9	CsA > TAC (1)
Gum/gingival hyperplasia	0.5-1	5-6	CsA > TAC (2)

ตารางที่ 3 (ต่อ) ข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียง และ การเปรียบเทียบผลข้างเคียงของยา tacrolimus และ cyclosporin เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปีหลังได้รับการปลูกถ่ายไต หรือ ตับ^a

ผลข้างเคียง	อุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียง (ร้อยละ)		การเปรียบเทียบผลข้างเคียง (จำนวนการศึกษา ^b)
	TAC	CsA	
อื่นๆ			
Hirsutism	0-7	9-31	CsA > TAC (4)
คัน	15-36	7-20	TAC > CsA (2)

a: ข้อมูลมาจากการศึกษาแบบ randomized multicentre nonblind trials 4 การศึกษาใหญ่ที่ทำใน US หรือ Europe (n = 369-529) ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นด้วย โดยส่วนใหญ่คือยา corticosteroids และ azathioprine ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมักได้รับเฉพาะยา corticosteroids ร่วมกับ TAC

b: ไม่ทุกการศึกษาที่รายงานอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงทุกอย่าง

c: ไม่สัมพันธ์กับภาวะ renal allograft rejection

d: คำจำกัดความแตกต่างกันในระหว่างแต่ละการศึกษา

คำย่อ: CsA = cyclosporin, TAC = tacrolimus, เครื่องหมาย > หมายถึงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p \leq 0.05$).

เครื่องหมาย \equiv หมายถึงไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ที่มา: รายการอ้างอิงหมายเลข 2, 4, 77, 78

ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา tacrolimus ได้แก่ การเกิดพิษต่อไต, การเกิดพิษต่อระบบประสาท, การรบกวน glucose metabolism, การรบกวนระบบทางเดินอาหาร และ ความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ยังทำให้มีความไวต่อการติดเชื้อ และ การเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้น ผลข้างเคียงเหล่านี้เกิดขึ้นจากยา cyclosporin ได้เช่นเดียวกัน แม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงบางอย่างจะแตกต่างกัน ยา tacrolimus มักไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่เฉพาะกับยา cyclosporin คือ hirsutism, gingivitis และ gum hyperplasia แต่อาจทำให้เกิดผมร่วง และ คันในผู้ป่วยบางคนได้

ผลข้างเคียงหลายอย่างของยา tacrolimus นั้นมีความสัมพันธ์กับขนาดยา พบว่าการเกิดพิษต่อไต, การเกิดพิษต่อระบบประสาท, การรบกวน glucose metabolism, การรบกวนระบบทางเดินอาหาร และ การติดเชื้ออาจเกิดบ่อยขึ้น หรือ รุนแรงขึ้นเมื่อมีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นผลข้างเคียงเหล่านี้จึงสามารถรักษาได้โดยการลดขนาดยา ยาที่ให้ร่วมด้วยเช่นยา corticosteroids ก็อาจมีส่วนร่วมที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงบางอย่าง

จากการศึกษาใหญ่หลายการศึกษาในการปลูกถ่ายไต หรือ ตับพบว่าอัตราการหยุดยาเนื่องจากการเกิดผลข้างเคียงมักจะพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus มากกว่า cyclosporin การเกิดพิษต่อไตเกิดขึ้นถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus หรือ cyclosporin การเกิดพิษต่อระบบประสาทจากยา tacrolimus ส่วนใหญ่จะมีอาการแสดงคือ tremor, ปวดศีรษะ, นอนไม่หลับ และ paresthesia อาการแสดงบางอย่างได้แก่ tremor และ paresthesia อาจพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus มากกว่า cyclosporin

โรคเบาหวาน และ/หรือ น้ำตาลในเลือดสูงก็มักจะพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus มากกว่า cyclosporin ในการศึกษาใหญ่หลายการศึกษาในการปลูกถ่ายไต หรือ ตับ ใน 2 การศึกษาใหญ่ในการปลูกถ่ายไต²⁴ พบว่าอุบัติการณ์ของ new-onset type 1 diabetes mellitus ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus vs cyclosporin คือร้อยละ 20 vs 4 ใน US trial⁴ และ 8 vs 2 ใน European study² อย่างไรก็ตามประมาณ 1/4 ถึง 1/3 ของผู้ป่วยที่เกิดโรคเบาหวานหลังได้รับยา tacrolimus สามารถหยุดการรักษาด้วย insulin ภายใน 1 ปี นอกจากนั้นยังพบว่ายา tacrolimus ไม่ได้ทำให้เกิดโรคเบาหวานมากกว่ายา cyclosporin ในการศึกษาของการปลูกถ่ายหัวใจ มีการศึกษาเร็วๆนี้ในการปลูกถ่ายไตพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดโรคเบาหวานหลังได้รับยา tacrolimus มีการลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีต⁷⁰ ซึ่งบ่งชี้ว่าประสิทธิภาพการรักษาที่เพิ่มขึ้นอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงนี้ ผลข้างเคียงอื่นๆของยา tacrolimus ทางด้าน metabolism ได้แก่ภาวะไปดัสเซียมในเลือดสูง และ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ

มีการศึกษาหลายการศึกษาที่พบว่ายา tacrolimus มีผลข้างเคียงต่อ lipid profiles และ/หรือ cardiovascular risk profile น้อยกว่ายา cyclosporin ในหลายการศึกษาพบว่ายา tacrolimus มีความสัมพันธ์กับระดับที่ต่ำกว่าของ total cholesterol, triglycerides และ/หรือ low density lipoprotein (LDL)-cholesterol เมื่อเปรียบเทียบกับยา cyclosporin พบว่ามีถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus ที่มีความดันโลหิตสูง แต่ก็มักจะมี ความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin สามารถมีความดันโลหิตสูงที่มีความรุนแรงมากกว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin จะมีความดันโลหิตสูงที่ต้องการการรักษาบ่อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus

อาการของการรบกวนระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus ได้แก่ ท้องเสีย, คลื่นไส้ และ ท้องผูก พบว่าอาการท้องเสียจะพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin

ในการศึกษาใหญ่หลายการศึกษาในการปลูกถ่ายไต หรือ ตับพบว่าอัตราการติดเชื้อจะเหมือนกันในระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus และ cyclosporin

โดยทั่วไปพบว่าผลข้างเคียงของยา tacrolimus ในเด็กจะเหมือนกับในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยเด็กจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) ที่รุนแรงถึงชีวิตเพิ่มขึ้น พบว่าในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับอาจมีอุบัติการณ์ของ PTLD ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporin ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับพบว่าอุบัติการณ์ของ PTLD ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus แบบ primary therapy อยู่ในช่วงร้อยละ 3 ถึง 11 พบว่าอุบัติการณ์ของ PTLD ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา tacrolimus แบบ rescue therapy จะสูงกว่าในแบบ primary therapy ซึ่งอาจเกิดเนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะได้รับปริมาณยากดภูมิคุ้มกันสะสมมากกว่า

พบว่ายา tacrolimus จะมีความเสี่ยงต่อผู้หญิงมีครรภ์ไม่มากไปกว่ายา cyclosporin และ ผู้หญิงมีครรภ์ที่ได้รับยา tacrolimus อาจมีอุบัติการณ์ของภาวะ maternal hypertension หรือ pre-eclampsia ต่ำกว่าผู้หญิงมีครรภ์ที่ได้รับยา cyclosporin

1.10 ปฏิกริยาระหว่างตัวยา

เนื่องจากยา tacrolimus จะถูก metabolized โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A4 isoenzymes ดังนั้นการให้ยาที่กระตุ้น หรือ ยับยั้งการทำงานของ isoenzymes นี้ร่วมกับยา tacrolimus จึงมีผลทำให้ metabolism ของยา tacrolimus เปลี่ยนแปลงไป ยาที่อาจมีผลกระทบต่อ metabolism ของยา tacrolimus แสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ยาที่อาจมีผลกระทบต่อ metabolism ของยา tacrolimus

ยาที่อาจมีผลเพิ่มระดับยา tacrolimus ในเลือด
Calcium channel blocker
Diltiazem
Nicardipine
Nifedipine
Verapamil
Antifungal agent
Clotrimazole
Fluconazole
Itraconazole
Ketoconazole

ตารางที่ 4 (ต่อ) ยาที่อาจมีผลกระทบท่อ metabolism ของยา tacrolimus

ยาที่อาจมีผลเพิ่มระดับยา tacrolimus ในเลือด
<p>Macrolide antibiotic</p> <p>Clarithromycin</p> <p>Erythromycin</p> <p>Troleandomycin</p> <p>Gastrointestinal prokinetic agent</p> <p>Cisapride</p> <p>Metoclopramide</p> <p>ยาอื่นๆ</p> <p>Bromocriptine</p> <p>Cimetidine</p> <p>Cyclosporin</p> <p>Danazol</p> <p>Methylprednisolone</p>
ยาที่อาจมีผลลดระดับยา tacrolimus ในเลือด
<p>Anticonvulsant</p> <p>Carbamazepine</p> <p>Phenobarbital</p> <p>Phenytoin</p> <p>Antibiotic</p> <p>Rifabutin</p> <p>Rifampin</p>

ที่มา: รายการอ้างอิงหมายเลข 61

1.10 ขนาดการให้ยา และ การบริหารยา

ขนาดเริ่มต้นของยา tacrolimus ที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากเอกสารกำกับยาของประเทศสหรัฐอเมริกา และ สหราชอาณาจักรแสดงไว้ในตารางที่ 5 ควรบริหารยา tacrolimus ทางการรับประทาน (หรือ ทาง intranasal gastric tube ถ้าจำเป็น) เนื่องจากการบริหารยาทางหลอดเลือดดำจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ anaphylaxis และ อาจทำให้เกิดพิษต่อไตขั้นรุนแรง สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยา tacrolimus ได้ก็อาจเริ่มการรักษาโดยการบริหาร

ยาทางหลอดเลือดดำติดต่อกันอย่างต่อเนื่อง และ ควรเปลี่ยนไปบริหารยาทางการรับประทานให้เร็วที่สุดเมื่อผู้ป่วยพร้อมซึ่งมักจะใช้เวลาภายใน 2 ถึง 3 วัน การเริ่มยาควรเริ่มภายใน 24 ชั่วโมงหลังการปลูกถ่ายไต การบริหารยา tacrolimus ทางรับประทานจะแบ่งให้เป็นวันละ 2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง

ตารางที่ 5 ขนาดเริ่มต้นของยา tacrolimus ที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)

กลุ่มผู้ป่วย	สหรัฐอเมริกา ¹¹		สหราชอาณาจักร ⁷¹	
	ทางการรับประทาน	ทางหลอดเลือดดำ	ทางการรับประทาน	ทางหลอดเลือดดำ
ผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต	0.2	0.03-0.05	0.15-0.3	0.05-0.1
เด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไต	ไม่มีข้อแนะนำ		0.3	0.1

ที่มา: รายการอ้างอิงหมายเลข 61, 79

ในช่วง maintenance therapy ขนาดยา tacrolimus ที่ให้มักจะลดลง และ เป้าหมายของระดับยาในเลือดที่ต้องการก็จะต่ำลง โดยทั่วไปผู้ป่วยเด็กจะต้องการขนาดยาที่มากกว่าผู้ใหญ่เพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดที่เท่ากัน ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ หรือ ไตผิดปกติควรได้รับยาในขนาดที่น้อยที่สุดของช่วงที่แนะนำ การให้ยา tacrolimus สำหรับ rescue therapy ควรเริ่มให้ยาในขนาดเดียวกันกับที่แนะนำให้ใช้สำหรับ primary therapy และ ควรเริ่มให้ยา tacrolimus ที่เวลาประมาณ 24 ชั่วโมงหลังจากหยุดยา cyclosporin เนื่องจากอาหารสามารถมีผลกระทบต่อการดูดซึมของยา tacrolimus ในทางปฏิบัติจึงแนะนำให้รับประทานยาตอนท้องว่าง (1 ชั่วโมงก่อน และ 2 ชั่วโมงหลังอาหาร)¹⁴

1.11 การติดตามระดับยาในเลือด

เนื่องจากในผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับประทานยา tacrolimus จะมี oral bioavailability แตกต่างกันมาก และ ยานี้มี therapeutic window แคบ ดังนั้นการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดร่วมกับการติดตามอาการทางคลินิก และ ผลการ ตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆเป็นปัจจัยที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต เพื่อที่จะช่วยให้มีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้

ป่วยแต่ละราย ซึ่งจะช่วยป้องกันการเกิด allograft rejection ในกรณีที่มีระดับยาในเลือดต่ำเกินไป หรือ การเกิด toxicity ในกรณีที่มีระดับยาในเลือดสูงเกินไป ปัจจัยต่างๆซึ่งมีผลกระทบต่อความถี่ในการติดตามระดับยาได้แก่ ความบกพร่องในการทำงานของตับ หรือ ไต, การเพิ่ม หรือ ลดยาที่มีผลกระทบต่อ metabolism ของยา tacrolimus และ เวลาที่ผ่านมาไปหลังการปลูกถ่ายไต

วิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์ระดับยา tacrolimus มีหลายวิธี⁸⁰ แต่ที่เป็นแบบ commercial kits ซึ่งจะมีความสะดวกในทางปฏิบัตินั้นมีอยู่ 2 วิธีคือ microparticle enzyme immunoassay (MEIA) และ ELISA โดยทั้ง 2 วิธีนี้จะใช้ monoclonal antibody ซึ่งมีความสามารถในการจับกับ parent compound และ metabolites ของยา tacrolimus พบว่าวิธี MEIA มีความง่าย และ รวดเร็วกว่า แต่มีความไวต่ำกว่าวิธี ELISA ในปัจจุบันวิธี MEIA (IMx Tacrolimus II assay; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมมากที่สุด และ มีความสามารถในการวิเคราะห์ระดับยา tacrolimus ได้ต่ำที่สุดเท่ากับ 1.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร⁸¹ ข้อควรระวังของวิธีนี้คือ monoclonal antibody มีความไม่จำเพาะ และสามารถจับกับ metabolites ของยา tacrolimus ได้ ในภาวะที่มีความบกพร่องในการขับถ่ายยา tacrolimus เช่น cholestasis อาจมีการคั่งของ metabolites ของยา tacrolimus เกิดขึ้น ซึ่งจะทำให้ระดับยาที่ถูกวัดด้วยวิธีนี้สูงเกินจริงได้ ในกรณีนี้ควรใช้วิธีการวัดระดับยาที่มีความจำเพาะเช่น high-performance liquid chromatography (HPLC)/MS/MS⁸¹

การติดตามระดับยา tacrolimus ทำได้โดยการวัด trough level หรือ การหาพื้นที่ใต้เส้นแสดงระดับยา (area under the concentration time curve, AUC) พบว่า AUC จะบ่งถึงปริมาณยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ และ เป็นดัชนีที่ใช้ในการติดตามระดับยาที่ดีกว่าการวัด trough level^{7,8} จากข้อมูลการศึกษาของยา tacrolimus ในอดีตพบว่า trough level มีความสัมพันธ์ที่ดีกับ AUC และมีข้อเสนอแนะให้ใช้ trough level ในการติดตามระดับยา⁹⁻¹² โดยมีเป้าหมายของ trough level ในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ 7-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ ในช่วงตั้งแต่ 4 ถึง 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ 5-15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร⁵¹