

เภสัชจลนศาสตร์และการทำนายประสิทธิผลของยาเซฟไตรอะโซน ในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

Pharmacokinetics and Predicted Effectiveness of Ceftriaxone in β -Thalassemia / Hemoglobin E patients

นวรรตน์ ปัญจสวัสดิ์วงศ์¹, วันชัย ตริยะประเสริฐ^{1*} และ อิศรางค์ นุชประยูร²

¹ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* Corresponding author: twanchai@chula.ac.th

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี และทำนายประสิทธิผลการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาเซฟไตรอะโซน **วิธีการศึกษา:** อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 18 คน ได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม ครั้งเดียว โดยหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที หลังจากนั้นจึงเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมด 10 ครั้ง ๆ ละ 5 มิลลิลิตร ณ เวลา 0, 15, 30 (หลังจากที่ให้ยาหมดแล้ว), 40 นาที จากนั้นที่ 1, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา การวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมาใช้หลักการโครมาโทกราฟีแบบของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) **ผลการศึกษา:** สำหรับการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_e) เฉลี่ยเท่ากับ 0.0146 ± 0.0146 ชั่วโมง⁻¹ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) เฉลี่ยเท่ากับ 8.27 ± 1.35 ชั่วโมง พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมาเทียบกับเวลา (AUC) เฉลี่ยเท่ากับ $1,544.66 \pm 275.75$ ชม.*มคก./มล. ปริมาตรการกระจายยา (Vd) เฉลี่ยเท่ากับ $7,847.09 \pm 1338.35$ มล. และค่าการกำจัดของยา (CL) เฉลี่ยเท่ากับ 667.22 ± 120.04 มล./ชม. ซึ่งมีค่าแตกต่างจากรายงานในคนสุขภาพดี ผลของการทำนายประสิทธิผลของยา ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย โดยใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ ($T > MIC$ ร้อยละ 80) เมื่อพิจารณาจากระดับยาในพลาสมา พบว่ายาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Salmonella*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* และ *S. aureus* แต่ไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa* ใดๆก็ตาม เมื่อพิจารณาจากระดับยาอิสระในพลาสมา พบว่า ยาเซฟไตรอะโซนไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus* และ *P. aeruginosa* สรุป: ยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง ทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที อาจมีผลทำให้ $T > MIC$ มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 80 ซึ่งไม่เพียงพอต่อการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ดังนั้นจึงแนะนำการเพิ่มค่า $T > MIC$ ให้สูงขึ้น ด้วยการเพิ่มขนาดยา หรือลดระยะเวลาห่างของการให้ยา หรือเพิ่มระยะเวลาการให้ยาให้นานขึ้น

คำสำคัญ: เภสัชจลนศาสตร์, เซฟไตรอะโซน, ผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

Thai Pharm Health Sci J 2009;4(3):295-301[§]

บทนำ

โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (β -thalassemia/hemoglobin E) เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดหนึ่งที่พบมากในคนแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และพบมากในคนไทย

โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ^{1,2} ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพหลายอย่างซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมยาได้ เช่น ภาวะโลหิตจางเรื้อรังเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตก (chronic hemolytic

[§] 14th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

anemia) เป็นสาเหตุทำให้เพิ่มอัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจ (cardiac output) ลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) และเลือดมีปริมาณมากขึ้น (hypervolemia) ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่าง ๆ เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งตับและไต ซึ่งอาจเพิ่มการเมแทบอลิซึมยาและการกำจัดยาออกจากร่างกายได้^{2,3}

ยาเซฟไตรอะโซนจัดเป็นยาต้านจุลชีพชนิดหนึ่งที่ใช้รักษาภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ซาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอัส ซึ่งมีการวิจัยชี้ให้เห็นว่าหลายประการทำให้เกิดภาวะติดเชื้อได้ง่าย⁴⁻⁶ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ต้องตัดม้าม ซึ่งในประเทศไทยพบได้ประมาณร้อยละ 30 ยานี้มีความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีน (protein binding) ร้อยละ 85 - 95 และมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) ยาว ส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (โดย glomerular filtration) ส่วนที่เหลือประมาณร้อยละ 40 จะถูกขจัดออกทางตับ (ทางน้ำดี)⁷⁻¹⁰

มีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับการจับของยาเซฟไตรอะโซนกับพลาสมาโปรตีน พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ซาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอัส มีระดับยาอิสระในพลาสมาสูงกว่าอาสาสมัครสุขภาพดี¹¹ มีรายงานการวิจัยเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซน โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยหนัก⁷ และผู้ป่วยใช้ไทพอยด์¹² พบว่าผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนที่แตกต่างจากคนสุขภาพดี เนื่องจากภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) ส่งผลให้ยาเซฟไตรอะโซนในรูปอิสระมีมากขึ้น ทำให้ยาถูกกำจัดออกได้มากขึ้น⁷ การอักเสบของลำไส้เล็ก ตับ และม้ามส่งผลให้อวัยวะเหล่านี้โตขึ้น และเกิดการสะสมของน้ำที่อยู่นอกเส้นเลือด (extravascular fluid) ทำให้ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution; Vd) เพิ่มขึ้น¹² การที่ผู้ป่วยใช้ไทพอยด์มีการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนมากกว่าคนสุขภาพดี ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดน้อยกว่าคนสุขภาพดี ทำให้ยาเซฟไตรอะโซนไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียบางชนิด ซึ่งโดยปกติยาเซฟไตรอะโซนสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียชนิดนั้นในคนสุขภาพดีได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ซาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอัส ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมุ่งศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ซาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอัส และทำนายประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ในอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ซาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอัส ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาสาสมัครแต่ละคนได้รับการซักประวัติ การตรวจร่างกายทั่วไป และตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ฮีโมโกลบิน (Hb) ฮีมาโตคริต (Hct) การทำงานของตับ ได้แก่ แอสปาทเตสอะมิโนทรานสเฟอเรส (AST) อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (ALT) อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส (ALP) และ บิลิรูบิน (bilirubin) การทำงานของไต ได้แก่ ยูเรียไนโตรเจน (BUN) และ ซีรัมครีเอตินีน (Scr) และ อัลบูมิน (albumin) ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัยมีเกณฑ์ดังนี้ ผู้ป่วยต้องมีอายุระหว่าง 18 - 45 ปี มีน้ำหนักระหว่าง 30 - 70 กิโลกรัม และไม่ได้รับเลือดอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย ส่วนเกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย คือ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (Scr มีค่าต่ำกว่า 25 มิลลิกรัม/นาที่) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (AST, ALT มีค่าเกิน 3 เท่าของค่าปกติ) ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน หรือเซฟาโลสปอริน หรือผู้ป่วยได้รับยาอื่นที่ส่งผลต่อระดับยาเซฟไตรอะโซนในเลือด ได้แก่ กลุ่มยา uricosuric agents (เช่น probenecid และ sulfipyrazone) ภายใน 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย ส่วนเกณฑ์การถอนตัวออกจากการวิจัย คือ ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งแพทย์มีความเห็นให้ออกจากการวิจัย หรือผู้ป่วยที่ต้องการถอนตัวออกจากการวิจัย

การให้ยาและการเก็บตัวอย่างเลือด

อาสาสมัครได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที เพียงครั้งเดียว และเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมด 10 ครั้ง ๆ ละ 5 มิลลิกรัม ณ เวลาก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15, 30 (หลังจากให้ยาหมดแล้ว), 40 นาที จากนั้นเก็บที่ 1, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา

การวิเคราะห์ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

วิเคราะห์ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีแบบของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography; HPLC)¹³ ซึ่งได้รับการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ (validate method) ดังนี้ เส้นกราฟของการสอบเทียบ (standard calibration curve) ที่ความ

เข้มข้นตั้งแต่ 5 - 300 มกค./มล. พบค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R^2) มากกว่า 0.999 ความถูกต้องมีค่าในช่วงร้อยละ 97.38 - 113.13 ความแม่นยำภายในรอบการดำเนินการเดียวกัน (within-run precision) และความแม่นยำระหว่างรอบการดำเนินการ (between-run precision) มีค่าไม่เกินร้อยละ 8 นอกจากนี้ พบว่าความคงตัว (stability) แบบต่าง ๆ อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

คำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัครแต่ละคนโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ WinNonlin[®] (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA) ได้แก่ พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (AUC) ค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_e) ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) ค่าการกำจัดของยา (CL) และปริมาตรการกระจายยา (Vd) โดยคำนวณพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (AUC) ด้วยวิธีแบบสี่เหลี่ยมคางหมู (trapezoidal method) คำนวณค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_e) จากความชันของกราฟลอการิทึมแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในพลาสมา กับเวลา (log concentration-time curve) ในส่วนการกำจัดยา (elimination phase) คำนวณค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) จากค่า $0.693/K_e$ ค่าการกำจัดของยา (CL) จาก Dose/AUC และคำนวณปริมาตรการกระจายยา (Vd) จากค่า CL/ K_e

การทำนายประสิทธิผลของยาเซฟไตรอะโซน

นำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์มาใช้ทำนายประสิทธิผลของการฆ่าเชื้อ คือ เวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (time above MIC, T > MIC) เนื่องจากยาเซฟไตรอะโซนมีแบบแผนของการฆ่าเชื้อแบบ time-dependent killing วิธีการหาค่า T > MIC โดยนำระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาเฉลี่ย ณ เวลาต่าง ๆ มาสร้างกราฟ เปรียบเทียบกับค่า MIC₉₀ (ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ร้อยละ 90) ของเชื้อแบคทีเรีย 6 ชนิด¹⁴ ที่เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคหาลัสซีเมีย ได้แก่ Salmonella (MIC₉₀ = 0.1 มกค./มล.) Streptococcus pneumoniae (MIC₉₀ = 0.25 มกค./มล.)

Klebsiella pneumoniae (MIC₉₀ = 4 มกค./มล.) *Escherichia coli* (MIC₉₀ = 4 มกค./มล.) *Staphylococcus aureus* (MIC₉₀ = 8 มกค./มล.) และ *Pseudomonas aeruginosa* (MIC₉₀ > 64 มกค./มล.) ค่า T > MIC คำนวณจากสมการ (การวิจัยนี้ใช้ระยะห่างของการให้ยาเท่ากับ 24 ชั่วโมง)

$$T > MIC = \frac{\text{เวลาที่ระดับยาในพลาสมาอยู่เหนือค่า MIC}}{\text{ระยะห่างของการให้ยา}} \times 100$$

การทำนายประสิทธิผลของยาเซฟไตรอะโซน พิจารณาจากระดับยารวมในพลาสมา (total drug) ที่วิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC ส่วนยาในรูปอิสระ (free drug) ได้จากการคำนวณโดยจากค่า protein binding ร้อยละ 91.32¹¹ ถ้า T > MIC มีค่าร้อยละ 80 - 100 ของระยะห่างของการให้ยา¹⁵ ถือว่ายา มีประสิทธิผลดี

ผลการศึกษา

อาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-หาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย และยินยอมเข้าร่วมการวิจัย มีจำนวนทั้งสิ้น 18 คน เป็นเพศชาย และหญิงอย่างละ 9 คน อายุระหว่าง 18 - 45 ปี (อายุเฉลี่ยเท่ากับ 30.11 ± 6.35 ปี) อาสาสมัครมีน้ำหนักระหว่าง 40 - 60 กก. (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 48.67 ± 7.80 กก.) ส่วนสูงระหว่าง 143.5 - 170 ซม. (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 157.53 ± 9.32 ซม.) และค่าดัชนีมวลกายระหว่าง 16.3 - 25.95 กก./ม.² (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 19.54 ± 2.24 กก./ม.²) อาสาสมัครส่วนใหญ่ตัดม้าม (16 คน) นอกจากนี้ อาสาสมัครเคยได้รับเลือดทุกคน โดย 11 คน ได้รับเลือดมากกว่า 2 สัปดาห์ แต่ไม่เกิน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย และอาสาสมัคร 7 คน ได้รับเลือดมากกว่า 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย

สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 1) พบว่าอาสาสมัครทุกคนมีการทำงานของตับและไตปกติ ส่วนระดับฮีโมโกลบิน (ค่าปกติ 13.0 - 18.0 ก./ดล.) และฮีมาโตคริต (ค่าปกติ 40.0 - 54.0%) ต่ำกว่าค่าปกติ และระดับบิลิรูบิน (ค่าปกติ 0.00 - 1.00 มก./ดล.) สูงกว่าค่าปกติ หลังจากที่ได้รับยาเซฟไตรอะโซนแล้ว พบว่าไม่มีรายใดที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด
ฮีโมโกลบิน (ก./ดล.)	7.45 ± 1.35	5.2 - 9.7
ฮีมาโตคริต (เปอร์เซ็นต์)	24.79 ± 3.68	19.8 - 31.7
แอสปาเตสอะมิโนทรานสเฟอเลส (ยูนิต/ล.)	54.39 ± 22.72	17 - 102
อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเลส (ยูนิต/ล.)	46.22 ± 22.74	10 - 85
อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส (ยูนิต/ล.)	97.76 ± 43.84	26 - 219
บิลิรูบินรวม (มก./ดล.)	2.46 ± 1.12	1.18 - 4.93
ไดเรคทิลิรูบิน (มก./ดล.)	0.52 ± 0.22	0.28 - 1.19
ยูเรียไนโตรเจน (มก./ดล.)	12.22 ± 4.40	4 - 21
ซีรัมครีเอตินีน (มก./ดล.)	0.47 ± 0.16	0.24 - 0.81
อัลบูมิน (ก./ดล.)	4.01 ± 0.78	2.1 - 4.8

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

เมื่อพิจารณาระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาเฉลี่ย ณ เวลาต่าง ๆ พบว่าระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาสูงสุดภายในเวลา 0.5 ชั่วโมง หลังจากนั้นระดับยาค่อย ๆ ลดลงและยังคงมีระดับยาในพลาสมาแม้เวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง ระดับยาที่เวลาต่าง ๆ ของอาสาสมัครแต่ละคนมีความแตกต่างกัน ทำให้ระดับยาค่าต่ำสุดและสูงสุดมีช่วงกว้าง (ตารางที่ 2 และรูปที่ 1) เนื่องจากความแตกต่างของการกระจายยา การเมแทบอลิซึม

และการกำจัดยาออกจากร่างกาย ระหว่างอาสาสมัครแต่ละคน (inter-subject variations)

ผลของการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรม WinNonlin[®] พบว่าค่าคงที่ของการกำจัดยา (Ke) เฉลี่ยเท่ากับ 0.0860 ± 0.0146 ชม.⁻¹ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) เฉลี่ยเท่ากับ 8.27 ± 1.35 ชม. พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมาเทียบกับเวลา (AUC) เฉลี่ยเท่ากับ 1544.66 ± 275.75 ชม.*มคก./มล. ปริมาณการกระจายยา (Vd) เฉลี่ยเท่ากับ 7847.09 ± 1338.35 มล. และค่าการกำจัดยา (CL) เฉลี่ยเท่ากับ 667.22 ± 120.04 มล./ชม.

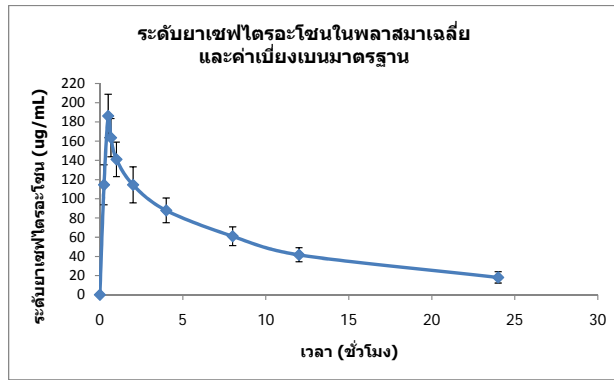
ประสิทธิผลของยาเซฟไตรอะโซน

ในการพิจารณาประสิทธิผลของยาเซฟไตรอะโซนโดยใช้ค่า $T > MIC$ จากกราฟระดับยาในพลาสมาเฉลี่ย ณ เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับค่า MIC₉₀ ของเชื้อแบคทีเรีย (รูปที่ 2 และ 3) พบว่าเมื่อพิจารณาจากระดับยารวมในพลาสมา (total drug concentration) ยาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อ *Salmonella*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* และ *S. aureus* ($T > MIC$ เท่ากับร้อยละ 100) อย่างไรก็ตาม ยาเซฟไตรอะโซนไม่มีประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa* ($T > MIC$ เท่ากับร้อยละ 33.33)

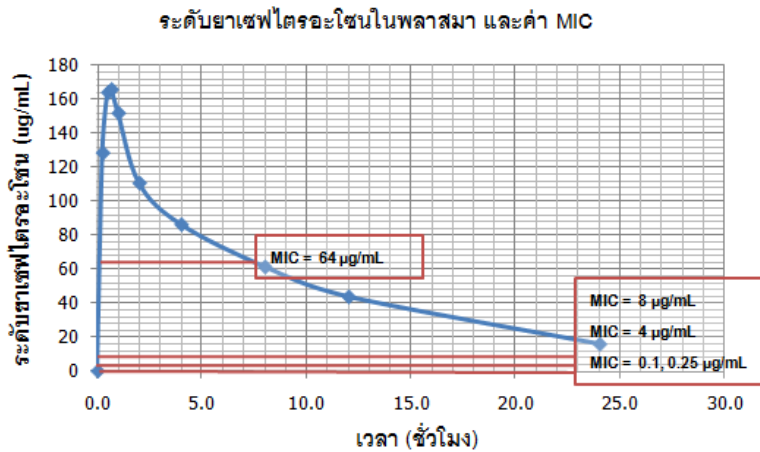
เมื่อพิจารณาประสิทธิผลจากระดับยาอิสระในพลาสมา (free drug concentration) ยาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อ *Salmonella* และ *S. pneumoniae* ($fT > MIC$ เท่ากับร้อยละ 100) แต่ยาเซฟไตรอะโซนไม่มีประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อ *K. pneumoniae*, *E. coli* ($fT > MIC$ เท่ากับร้อยละ 45.83) และ *S. aureus* ($fT > MIC$ เท่ากับร้อยละ 14.58)

ตารางที่ 2 ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาเฉลี่ย ณ เวลาต่าง ๆ

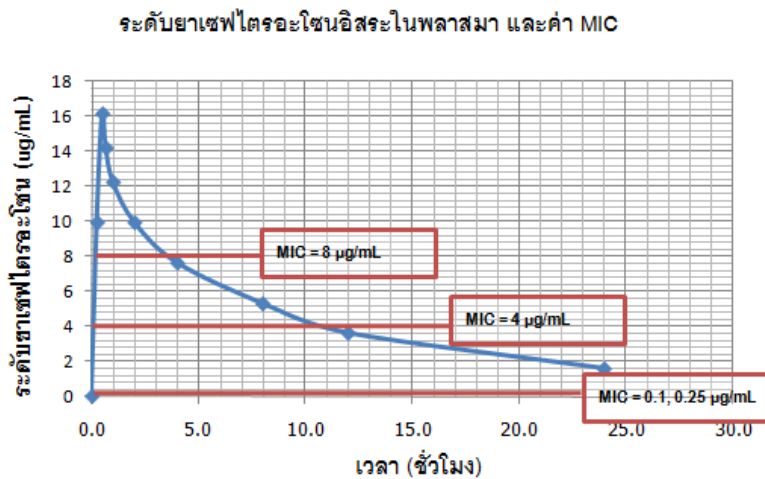
	ระดับยาเซฟไตรอะโซน (มคก./มล.) ณ เวลาหลังจากเริ่มให้ยา (ชั่วโมง)									
	0	0.25	0.5	0.67	1.0	2.0	4.0	8.0	12.0	24.0
ค่าเฉลี่ย	0	114.53	186.25	163.61	141.06	114.47	87.84	60.97	41.60	18.10
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0	20.82	22.64	19.80	17.95	18.79	12.91	9.75	7.40	5.82
ค่าต่ำสุด	0	70.98	129.62	113.48	100.70	78.98	67.83	44.68	26.97	9.36
ค่าสูงสุด	0	149.91	243.79	196.53	171.32	155.56	110.98	81.49	53.81	31.26



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาเฉลี่ยกับเวลา



รูปที่ 2 กราฟแสดงระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาเฉลี่ย ณ เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับค่า MIC₉₀ ของเชื้อแบคทีเรีย Salmonella (MIC₉₀ = 0.1 มก./มล.), *S. pneumoniae* (MIC₉₀ = 0.25 มก./มล.), *K. pneumoniae* (MIC₉₀ = 4 มก./มล.), *E. coli* (MIC₉₀ = 4 มก./มล.), *S. aureus* (MIC₉₀ = 8 มก./มล.) และ *P. aeruginosa* (MIC₉₀ > 64 มก./มล.)



รูปที่ 3 กราฟแสดงระดับยาเซฟไตรอะโซนอิสระในพลาสมาเฉลี่ย ณ เวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับค่า MIC₉₀ ของเชื้อแบคทีเรีย Salmonella (MIC₉₀ = 0.1 มก./มล.), *S. pneumoniae* (MIC₉₀ = 0.25 มก./มล.), *K. pneumoniae* (MIC₉₀ = 4 มก./มล.), *E. coli* (MIC₉₀ = 4 มก./มล.), *S. aureus* (MIC₉₀ = 8 มก./มล.) และ *P. aeruginosa* (MIC₉₀ > 64 มก./มล.)

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ที่ได้จากการวิจัยนี้กับการวิจัยในคนสุขภาพดี (ตารางที่ 3) พบว่าผู้ป่วยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) นานกว่าคนสุขภาพดี ประมาณ 2 ชั่วโมง^{9,13} ค่าปริมาตรการกระจายยา (Vd) น้อยกว่าคนสุขภาพดี^{9,10} และค่าการกำจัดยา (CL) น้อยกว่าคนสุขภาพดี⁹ สาเหตุอาจเนื่องมาจากภาวะเหล็กเกิน ทำให้เหล็กไปจับกับอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ ตับอ่อน หัวใจ ทำให้มีพยาธิสภาพและการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ เสื่อมลงไป ซึ่งส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้

ในการทำนายประสิทธิผลของยาโดยใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ สำหรับยาเซฟไตรอะซอนในการฆ่าแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย เมื่อพิจารณาจากระดับยารวมในพลาสมา พบว่ายาเซฟไตรอะซอนมีประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อ *Salmonella*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* และ *S. aureus* แต่ไม่มีประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa* อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากระดับยาอิสระในพลาสมา พบว่า ยาเซฟไตรอะซอนมีประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อ

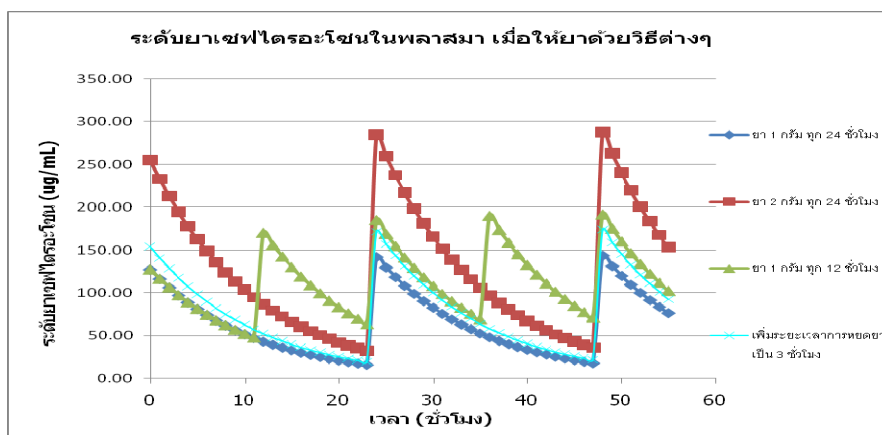
Salmonella และ *S. pneumoniae* เท่านั้น ผลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า ควรคำนึงถึงระดับยาในรูปอิสระ เพราะยารูปอิสระเท่านั้นที่สามารถกระจายเข้าสู่ช่องว่างภายนอกเส้นเลือดและออกฤทธิ์ได้¹⁵⁻¹⁷ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีร้อยละการจับกับพลาสมาโปรตีนสูง จะทำให้ระดับยารวมในพลาสมาแตกต่างจากระดับยาอิสระในพลาสมามาก ถ้าพิจารณาประสิทธิผลของยาปฏิชีวนะโดยใช้เพียงระดับยารวมในพลาสมา อาจทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่คำนวณได้มีค่าสูง ซึ่งส่งผลให้การทำนายประสิทธิผลของยาปฏิชีวนะผิดพลาดได้^{16,17} อาจทำให้เชื้อเกิดการดื้อยาได้

ผลจากการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าการให้ยาเซฟไตรอะซอนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง ทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที อาจมีผลทำให้ $T > MIC$ มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 80 ซึ่งไม่เพียงพอต่อการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ที่เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ดังนั้นจึงแนะนำให้เพิ่มค่า $T > MIC$ โดยการเพิ่มขนาดยา (จากขนาด 1 กรัม เป็น 2 กรัม) หรือ การลดระยะเวลาห่างของการให้ยา (จากให้ยาทุก 24 ชั่วโมง เป็นทุก 12 ชั่วโมง) หรือเพิ่มระยะเวลาการให้ยา (จากหยดยานาน 30 นาที เป็น 3 ชั่วโมง)^{18,19} (รูปที่ 4)

ตารางที่ 3 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี หลังจากได้รับยาเซฟไตรอะซอนขนาด 1 กรัม เพียงครั้งเดียว เปรียบเทียบกับการวิจัยอื่น ๆ

การวิจัย	การบริหารยา	Ke (hr ⁻¹)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ug*hr/mL)	Vd (L)	CL (mL/min)
Patel และคณะ ⁹	ทางหลอดเลือดดำ นาน 30 นาที	0.11 ± 0.01	6.2 ± 0.8	1006 ± 118	9.0 ± 1.1	16.8 ± 2.2
Zhou และคณะ ¹⁰	ทางหลอดเลือดดำ นาน 3 นาที	N/A	8.1 ± 0.3	1507 ± 210	8.5 ± 1.3	11.3 ± 1.8
อรรณ ศรีสกุลชัย ¹³	ทางกล้ามเนื้อ	0.12 ± 0.01	6.36 ± 0.66	1,772.49 ± 165.48	N/A	N/A
งานวิจัยนี้	ทางหลอดเลือดดำ นาน 30 นาที	0.09 ± 0.01	8.27 ± 1.35	1,544.66 ± 275.75	7.85 ± 1.3	11.12 ± 2.0

N/A = ไม่ทราบข้อมูล



รูปที่ 4 แสดงกราฟจำลอง (simulation) ระดับยาเซฟไตรอะซอนในพลาสมา เมื่อให้ยาด้วยวิธีต่าง ๆ

การวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยไทยโรคธาลัสซีเมีย ผลการวิจัยทำให้ทราบว่าผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนต่างจากคนสุขภาพดี การให้ยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง เข้าทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของยา ทั้งนี้ อาจเพิ่มประสิทธิภาพของยาเซฟไตรอะโซนในการฆ่าเชื้อโดยการเพิ่มขนาดยา หรือลดระยะเวลาของการให้ยา หรือเพิ่มระยะเวลาการให้ยา

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปี พ.ศ. 2552

เอกสารอ้างอิง

- จินตนา ศิรินาวิน, ชนินทร์ ลีม่วงศ์, พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ, และคณะ. ความรู้พื้นฐานธาลัสซีเมียเพื่อการป้องกันและควบคุมโรค. กรุงเทพมหานคร. หมอชาวบ้าน, 2547: น. 1-65.
- Tankanitert J, Morales NP, Howard TA, et al. Effects of combined UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1*28 and 1A6*2 on paracetamol pharmacokinetics in B-thalassemia/HbE. *Pharmacology* 2007;79:97-103.
- Sompam N, Kukongviriyapan U, Tassaneeyakul W, Jetsrisuparb A, Kukongviriyapan V. Modification of CYP2E1 and CYP3A4 activities in haemoglobin E-beta thalassemia patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63: 43-50.
- ชานินทร์ อินทรกำจรชัย. โรคธาลัสซีเมีย. ใน: พรเทพ เทียนสิวกุล (บรรณาธิการ). โลหิตวิทยาคลินิก. กรุงเทพมหานคร. สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544: น. 153-165.
- วันชัย วนะชีวานาวิน, วรวรรณ ต้นไพจิตร. ภาวะติดเชื้อ. ใน: จินตนา ศิรินาวิน, วันชัย วนะชีวานาวิน, วรวรรณ ต้นไพจิตร, ชนินทร์ ลีม่วงศ์ (บรรณาธิการ). ธาลัสซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ. กรุงเทพมหานคร. หมอชาวบ้าน, 2544: น. 191-199.
- พิชัย คณิตจรสกุล. Infections in thalassemia. ใน: สมเกียรติ วัฒนศิริชัยกุล, เกศรา อัครดามงคล, มาเรีย ริกันดี, สมชาย สันติวัฒนกุล (บรรณาธิการ). ภาวะติดเชื้อ: Molecular, cellular to clinical basis. กรุงเทพมหานคร. เม็ดทรายพริ้นติ้ง, 2547: น. 1860-1866.
- Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, et al. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;47: 421-429.
- Soysal A, Erasov K, Akpınar I, Bakir M. Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors. *Turk J Pediatr* 2007;49:404-407.
- Patel IH, Chen S, Parsonnet M, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *J Antimicrob Chemother* 1981; 20: 634-641.
- Zhou H, Chan YM, Arnold K, Sun M. Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in healthy chinese adults. *J Antimicrob Chemother* 1985;20:192-196.
- อรรถัน โลहितนาวิ, มนุพัศ โลहितนาวิ, ศราวุฒิ อู่พูนินันท์. การศึกษาร้อยละของการจับของยากลอกซาซิลิน, เซฟไตรอะโซนและฟูโรซีไมด์กับพลาสมาโปรตีนของผู้ป่วยธาลัสซีเมียในหลอดทดลอง (รายงานการวิจัย). พิษณุโลก. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2542.
- Acharya G, Crevoisier C, Butler T, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients with typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2415-2418.
- อรรวรรณ ศรีสกุลชัย. ชีวสมมูลของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเซฟไตรอะโซน. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต, ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2538.
- Gerald K. AHFS drug information. Bethesda. American Society of Health-System Pharmacists, 2009.
- Perry TR, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone: a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:685-694.
- Kovar A, Dalla T, Derendorf H. Comparison of plasma and free tissue levels of ceftriaxone in rat by microdialysis. *J Pharm Sci* 1997;86:52-56.
- Schmidt S, Rock K, Sahre M, et al. Effect of protein binding on the pharmacological activity of highly bound antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3994-4000.
- Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of β -lactams in the patient care setting. *Critical Care* 2008;12:1-5.
- Schuck EL, Dalhoff A, Stass H, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) evaluation of a once-daily treatment using ciprofloxacin in an extended-release dosage form. *Infection* 2005;33:22-28.