

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบา-ตาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี



นางสาวนวรรตน์ ปัญจสวัสดิ์วงศ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PHARMACOKINETICS OF CEFTRIAXONE IN β -THALASSEMIA/HEMOGLOBIN E
PATIENTS



Miss Navarat Panjasawatwong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรค
เบาต่ำ-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

โดย

นางสาวนวรรตน์ ปัญจสวัสดิ์วงศ์

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

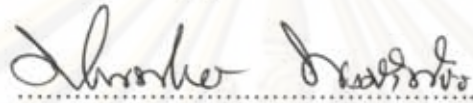
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ศรียะประเสริฐ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์อิสรางค์ นุชประbour

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพชร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิสวรรณกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ศรียะประเสริฐ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์อิสรางค์ นุชประbour)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทัศน์ ฟูเจริญ)

นวรรคน์ ปัญงสวัสดิ์วงศ์ : เกสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/
 ซีโมโกลบินอี. (PHARMACOKINETICS OF CEFTRIAXONE IN β -THALASSEMIA/
 HEMOGLOBIN E PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ. ดร.วันชัย ดริยะประเสริฐ,
 อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : รศ. นพ.อิสรางค์ นุชประยูร, 116 หน้า.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง
 ในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ซีโมโกลบินอี หารูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วย
 กลุ่มนี้ และสร้างแบบจำลองกราฟความเข้มข้นของยากับเวลา อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 18 คน
 ได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม ครั้งเดียว โดยหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที หลังจากนั้นจึง
 ทำการเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมด 10 ครั้งๆ ละ 5 มิลลิลิตร ณ เวลาก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15, 30 (หลังจากที่
 ให้ยาหมดแล้ว), 40 นาที ค่อยไปที่เวลา 1, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา การวิเคราะห์ระดับยา
 ในพลาสมาใช้หลักการ โครมาโทกราฟีแบบของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC)

ผลการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ พบว่า ค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_e) เฉลี่ยเท่ากับ 0.0860 ± 0.0146 ชั่วโมง⁻¹ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) เฉลี่ยเท่ากับ 8.27 ± 1.35 ชั่วโมง พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของ
 ความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (AUC) เฉลี่ยเท่ากับ 1544.66 ± 275.75 ชั่วโมง*ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
 ปริมาตรการกระจายยา (V_d) เฉลี่ยเท่ากับ 7847.09 ± 1338.35 มิลลิลิตร และค่าการกำจัดของยา (CL) เฉลี่ย
 เท่ากับ 667.22 ± 120.04 มิลลิลิตร/ชั่วโมง โดยรูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความเหมาะสมที่สุดที่จะ
 นำมาใช้อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา คือ แบบจำลองสองห้อง
 ตามสมการ $C_t = -1306386e^{-2.3673(t)} + 121.12e^{-0.0847(t)} + 1306264.88e^{-2.3669(t)}$

การสร้างกราฟแบบจำลอง เพื่อหาเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถ
 ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ (Time above MIC, T > MIC) แสดงให้เห็นว่ายาเซฟไตรอะโซนขนาด 1
 กรัม วันละครั้ง ทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ Salmonella,
 Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli และ Staphylococcus aureus อย่างไรก็ตาม
 ตาม ถ้าพิจารณาในระดับยีสระในพลาสมา พบว่า ยาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ Salmonella,
 Streptococcus pneumoniae ดังนั้นการให้ยาเซฟไตรอะโซนในขนาดดังกล่าว อาจมีผลทำให้เวลาที่ระดับยา
 ในเลือดอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 80 ได้ การ
 เพิ่มประสิทธิภาพของยาเซฟไตรอะโซนในการฆ่าเชื้อสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การเพิ่มขนาดยา หรือ
 การลดระยะห่างของการให้ยา หรือ การเพิ่มระยะเวลาการให้ยา

ภาควิชา เกสัชกรรมปฏิบัติ..... ลายมือชื่อนิสิต นวรัตน์ ปัญงสวัสดิ์วงศ์
 สาขาวิชา เกสัชกรรมคลินิก..... ลายมือชื่อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก A 12
 ปีการศึกษา 2552..... ลายมือชื่อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม Bolmal yu/nyu

5076570333 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : PHARMACOKINETIC / CEFTRIAXONE / WINNONLIN /
 β -THALASSEMIA/HEMOGLOBIN E PATIENTS

NAVARAT PANJASAWATWONG : PHARMACOKINETICS OF
 CEFTRIAXONE IN β -THALASSEMIA/HEMOGLOBIN E PATIENTS. THESIS
 ADVISOR : ASST. PROF. WANCHAI TREYAPRASERT, Ph.D. , THESIS CO-
 ADVISOR : ASSOC. PROF. ISSARANG NUCHPRAYOON, M.D., Ph.D., 116 pp.

The purposes of this study were to evaluate pharmacokinetics of intravenous ceftriaxone 1 g once daily in β -thalassemia/hemoglobin E patients, to develop ceftriaxone pharmacokinetic model and to simulate concentration-time curve. Eighteen β -thalassemia/hemoglobin E patients were recruited and subsequently received a single dose of ceftriaxone 1 g by intravenous infusion over 30 min. Blood samples were collected at times 0, 0.25, 0.5, 0.67, 1, 2, 4, 8, 12 and 24 hr after administration of the drug. Plasma ceftriaxone concentrations were assayed by high performance liquid chromatography (HPLC).

The results of non-compartmental pharmacokinetic analysis show that the mean value \pm standard deviation of elimination rate constant (K_e) was $0.0860 \pm 0.0146 \text{ hr}^{-1}$, half-life ($t_{1/2}$) 8.27 ± 1.35 hr, area under the curve (AUC_{inf}) $1544.66 \pm 275.75 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$, volume of distribution (V_d) $7847.09 \pm 1338.35 \text{ mL}$ and ceftriaxone clearance (CL) $667.22 \pm 120.04 \text{ mL/hr}$. The most suitable pharmacokinetic model that can describe the pharmacokinetic profile of ceftriaxone concentrations was a two-compartment model as equation $C_t = -1306386e^{-2.3673(t)} + 121.12e^{-0.0847(t)} + 1306264.88e^{-2.3669(t)}$.

The simulation of concentration-time curve to determine the time when concentration exceeds the MIC ($T > MIC$) shows that ceftriaxone 1 g by intravenous infusion over 30 min once daily had efficacy against *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Nevertheless, free drug concentration had efficacy against *Salmonella* and *Streptococcus pneumoniae*. As this dosage regimen of ceftriaxone, it might affect time above MIC value ($< 80\%$). The efficacy of ceftriaxone could be increased by giving higher dose or decreasing the dosing interval or increasing the infusion duration.

Department : Pharmacy Practice.....

Student's Signature Navarat Panjasawatwong

Field of Study : Clinical Pharmacy.....

Advisor's Signature Wanchai Treyaprasert

Academic Year : 2009.....

Co-Advisor's Signature Issarang Nuchprayoon

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยความช่วยเหลือและความกรุณาเป็นอย่างยิ่งจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วันชัย ศรียะประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้เสียสละเวลาช่วยสอนวิธีการใช้โปรแกรมต่างๆ ที่ใช้ในการวิเคราะห์ผล ให้แนวคิด ให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ด้วยความเอาใจใส่ ความเมตตาและให้กำลังใจ รวมถึงช่วยตรวจสอบวิทยานิพนธ์ จนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้ และขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ นพ. อิศรางค์ นุชประยูร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้คำแนะนำปรึกษาเป็นอย่างดี ตลอดจนให้การสนับสนุนและช่วยเหลือในการจัดหา อุปกรณ์ที่ใช้ในการเจาะเลือด และสถานที่ที่ใช้ทำการวิจัย

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย ขอขอบพระคุณภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ที่ใช้ทำการวิจัย ตลอดจนอนุญาตให้ใช้เครื่องมือเหวี่ยง (Centrifuge) จนเสร็จสิ้นการวิจัย และขอขอบพระคุณสภากาชาดไทย ที่ให้ความอนุเคราะห์พลาสมา สำหรับใช้ในการวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมา

นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นายแพทย์พิชพงษ์ ต้นสุกผล ที่ให้ความช่วยเหลือตรวจร่างกายอาสาสมัคร และอยู่ดูแลอาสาสมัครตลอดการวิจัย ขอขอบพระคุณคุณนันทพร เจริญผล พยาบาลที่ให้ความช่วยเหลือ แนะนำเรื่องอุปกรณ์ที่ใช้ในการเจาะเลือด และช่วยให้ยาแก่อาสาสมัคร ตลอดจนเจาะเลือดอาสาสมัครจนสิ้นสุดการวิจัย

ขอขอบคุณคุณเพ็ญภา เสาร์คำ เพื่อนตั้งแต่สมัยเรียนปริญญาตรี ที่ช่วยสอนเทคนิคการใช้เครื่อง HPLC ตลอดจนคอยให้คำแนะนำในเรื่องต่างๆ เป็นอย่างดี ขอขอบคุณคุณวรุณรัตน์ สุกาญจนเศรษฐ์ ที่ได้ร่วมทำการวิจัยด้วยกันมาตลอดจนเสร็จสิ้น และขอขอบคุณผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่านที่มีความตั้งใจอันดี ทุ่มเทและสละเวลาอันมีค่าเพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลการวิจัย นอกจากนี้ขอขอบคุณผู้ที่มีส่วนช่วยให้การวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ซึ่งไม่ได้เอ่ยนามมา ณ ที่นี้ด้วย

ท้ายสุดนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัวที่คอยดูแลเอาใจใส่ และให้กำลังใจมาโดยตลอด และขอบคุณเพื่อนๆ พี่ๆ นิสิตทุกท่านที่มีส่วนสนับสนุนเป็นกำลังใจ ให้คำแนะนำและช่วยเหลือผู้วิจัยเสมอมา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ฉ
สารบัญคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย.....	6
การแบ่งชนิดของธาลัสซีเมีย.....	6
โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี.....	7
การติดเชื้อในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย.....	11
ยาเซฟไตรอะซอน.....	17
การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลนศาสตร์ เพื่อทำนายประสิทธิภาพของยา.....	29
การทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	31
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	36
วัสดุและอุปกรณ์.....	36
วิธีการวิเคราะห์ระดับยาเซฟไตรอะซอน.....	38
การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์.....	45
การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์.....	47

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัย และอภิปรายผล.....	49
การตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	49
การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์.....	63
การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์.....	78
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	93
สรุปผลการวิจัย.....	93
ข้อเสนอแนะ.....	95
รายการอ้างอิง.....	96
ภาคผนวก.....	100
ภาคผนวก ก ตารางแสดงอาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย...	101
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย.....	102
ภาคผนวก ค แบบบันทึกผลตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	104
ภาคผนวก ง แบบบันทึกข้อมูลการตรวจวัดระดับยาในเลือด.....	105
ภาคผนวก จ แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....	106
ภาคผนวก ฉ ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	107
ภาคผนวก ช เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย.....	114
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	116

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	ความถี่ของการติดเชื้อที่รุนแรงจากแบคทีเรียในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย.....	15
2.2	ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาเซฟไตรอะโซนที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ.....	25
2.3	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลนศาสตร์จำแนกตามชนิดของยาปฏิชีวนะ.....	30
2.4	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มต่างๆ และในขนาดยาที่ต่างกัน.....	34
4.1	ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	51
4.2	เส้นกราฟของการสอบเทียบของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	51
4.3	ความถูกต้องของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	56
4.4	ความแม่นยำภายในรอบการดำเนินการเดียวกันของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	57
4.5	ความแม่นยำระหว่างรอบการดำเนินการของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	57
4.6	ความคงตัวต่อสภาวะการแช่แข็ง-ละลาย ของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	58
4.7	ความคงตัวในระยะสั้นของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	59
4.8	ความคงตัวในระยะยาวของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	60
4.9	ความคงตัวของยาที่ผ่านกระบวนการสกัด สำหรับการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	61
4.10	การค้นพบยาหลังการสกัด สำหรับการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา...	62
4.11	ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี.....	64
4.12	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ส่วนที่ 1.....	65
4.13	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ส่วนที่ 2.....	66

ตารางที่		หน้า
4.14	ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ณ เวลาต่างๆ หลังจากได้รับยาเซฟไตรอะโซน 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที..	68
4.15	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี แต่ละคน.....	81
4.16	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี หลังจากได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม เพียงครั้งเดียวเปรียบเทียบกับ การวิจัยอื่นๆ.....	82
4.17	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าสถิติที่ใช้ในการตัดสินใจเลือกแบบจำลองห้องเดียว.....	85
4.18	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าสถิติที่ใช้ในการตัดสินใจเลือกแบบจำลองสองห้อง.....	85
4.19	ระดับยาในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ ที่ได้จากการทำนายโดยใช้สมการแบบจำลองสองห้อง.....	87
4.20	ระดับยาเซฟไตรอะโซนรวม และระดับยาเซฟไตรอะโซนอิสระในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ.....	90



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
2.1	กลไกการเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย.....	12
2.2	พยาธิกำเนิดของโรคติดเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย.....	14
2.3	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลนศาสตร์ที่ใช้ในการทำนาย ประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อ.....	29
3.1	การเตรียมตัวอย่างพลาสมา.....	40
4.1	โครมาโทแกรมของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	50
4.2	เส้นกราฟของการสอบเทียบของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	54
4.3	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 1 และ 2.....	69
4.4	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 3 และ 4.....	70
4.5	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 5 และ 6.....	71
4.6	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 7 และ 8.....	72
4.7	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 9 และ 10.....	73
4.8	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 11 และ 12.....	74
4.9	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 13 และ 14.....	75
4.10	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 15 และ 16.....	76
4.11	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 17 และ 18.....	77
4.12	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาเฉลี่ยและ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) กับเวลา.....	78

ภาพที่	หน้า
4.13 ภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการกำจัดยา และค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมากับเวลา.....	83
4.14 ภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาตรการกระจายยา และค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมากับเวลา.....	83
4.15 กราฟแสดงการนำระดับยาในพลาสมาเฉลี่ยและเวลามาวิเคราะห์เทียบกับค่าที่ทำนายได้ในสมการแบบจำลองห้องเดียว.....	86
4.16 กราฟแสดงการนำระดับยาในพลาสมาเฉลี่ยและเวลามาวิเคราะห์เทียบกับค่าที่ทำนายได้ในสมการแบบจำลองสองห้อง.....	86
4.17 กราฟแสดงประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย 6 ชนิด.....	89
4.18 กราฟแสดงประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย 5 ชนิด.....	90
4.19 กราฟจำลองระดับยาในเลือดกับเวลา และค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย เมื่อเพิ่มขนาดยา.....	91
4.20 กราฟจำลองระดับยาในเลือดกับเวลา และค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย เมื่อเพิ่มระยะเวลาการให้ยา.....	92



ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญย่อ

%CV	=	Coefficient of variation
AAP	=	American Academy of Pediatrics
ALP	=	Alkaline phosphatase
ALT	=	Alanine aminotransferase
AST	=	Aspartate aminotransferase
AUC	=	Area under the curve
BMI	=	Body mass index
BUN	=	Blood urea nitrogen
CBC	=	Complete blood count
CDC	=	Centers for Disease Control and Prevention
CL	=	Ceftriaxone clearance
C _{max}	=	Maximum concentration
e	=	Exponential function
$t > MIC$	=	Time when free drug concentration exceeds the MIC
Hb	=	Hemoglobin
Hct	=	Hematocrit
HPLC	=	High Performance Liquid Chromatography
HQC	=	High quality control
K _a	=	Absorption rate constant
K _e	=	Elimination rate constant
LLOQ	=	Lower limit of quantification
LQC	=	Low quality control
MIC	=	Minimal inhibitory concentration
MQC	=	Middle quality control
MSC	=	Model selection criteria
R ²	=	Coefficient of determination
Scr	=	Serum creatinine
SD	=	Standard deviation

$T > MIC$ = Time when concentration exceeds the MIC

$t_{1/2\alpha}$ = Elimination half-life

$t_{1/2\beta}$ = Distribution half-life

T_{max} = Time to maximal concentration

V_d = Volume of distribution



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ธาลัสซีเมียเป็นโรคความผิดปกติทางพันธุกรรมในการสังเคราะห์สายโกลบิน ซึ่งสายโกลบินนี้เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง ฮีโมโกลบินมีหน้าที่จับกับออกซิเจนและนำออกซิเจนไปเลี้ยงยังเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย โครงสร้างของฮีโมโกลบินประกอบด้วย 2 ส่วนคือ ส่วนที่เป็นฮีโม และส่วนที่เป็นสายโกลบิน โดยฮีโมโกลบิน 1 โมเลกุลประกอบด้วยสายโกลบิน 4 สาย ซึ่งจับอยู่กับฮีโม 4 โมเลกุล ฮีโมโกลบินที่สำคัญในผู้ใหญ่คือ Hb A (Hemoglobin A) ซึ่งประกอบด้วยสายโกลบินชนิดแอลฟา (α -globin chain) 2 สาย และสายโกลบินชนิดเบต้า (β -globin chain) 2 สาย การสร้างสายโกลบินดังกล่าวถูกควบคุมโดยยีนโกลบินแอลฟา (α -globin gene) และยีนโกลบินเบต้า (β -globin gene) ตามลำดับ โรคธาลัสซีเมียเป็นผลมาจากการกลายพันธุ์ของยีนโกลบินที่ควบคุมการสร้างสายโกลบินนั้นๆ ทำให้สายโกลบินมีปริมาณน้อยลงหรือสร้างไม่ได้เลย เมื่อการสร้างสายโกลบินชนิดใดชนิดหนึ่งลดลงหรือสร้างไม่ได้เลย จะทำให้เกิดความไม่สมดุลของปริมาณสายโกลบิน เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้น แดงง่าย ทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง ผลจากภาวะโลหิตจางทำให้มีการดูดซึมเหล็กเพิ่มขึ้นที่ลำไส้เล็ก ประกอบกับเหล็กจากเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ ทำให้ร่างกายมีเหล็กมากเกินไป (Iron overload) และไปจับกับอวัยวะต่างๆ เช่น ตับ ตับอ่อน หัวใจ ต่อมไทรอยด์ และผิวหนัง ทำให้มีพยาธิสภาพและการทำงานของอวัยวะเหล่านี้เสื่อมลงไป เกิดผลแทรกซ้อนตามมา เช่น โรคตับแข็ง โรคเบาหวาน การทำงานของหัวใจล้มเหลว การเจริญเติบโตของร่างกายช้า และการเจริญทางเพศน้อย นอกจากนี้ผิวหนังยังมีสีคล้ำกว่าเดิมเนื่องจากเหล็กที่มีมากเกินไปนี้จะกระตุ้นการสร้างเม็ดสีที่ผิวหนัง โพรงกระดูกที่ขยายใหญ่ขึ้นและม้ามที่โตขึ้น ทำให้มีเลือดไปคั่งในอวัยวะเหล่านี้ และปริมาณเลือดส่วนที่เป็นพลาสมาเพิ่มขึ้น ภาวะโลหิตจางจึงยิ่งมากขึ้นอีก และหัวใจก็ต้องทำงานเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การทำงานของหัวใจล้มเหลว [1-5]

เมื่อแบ่งโรคธาลัสซีเมียตามยีนที่เป็นสาเหตุให้การสังเคราะห์สายโกลบินน้อยลง (Genetic classification) สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ โรคแอลฟา-ธาลัสซีเมีย (α -thalassemia disease) และโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย (β -thalassemia disease) [1, 5] โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (β -thalassemia/hemoglobin E) เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดหนึ่งที่พบมากในคนแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และพบมากในคนไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ [1, 6] จากการศึกษาทางด้านระบาดวิทยาพบอุบัติการณ์ของประชากรที่มียีนธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ที่ผิดปกติในภาค

ตะวันออกเฉียงเหนือประมาณร้อยละ 32-60 และพบในคนกรุงเทพมหานครได้ถึงร้อยละ 13-17/[3-5] ผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีความรุนแรงของโรคแตกต่างกันได้มาก กลุ่มที่มีอาการรุนแรงจะมีความผิดปกติตั้งแต่อายุ 1-9 ปี ใบหน้ามีการเปลี่ยนแปลงแบบธาลัสซีเมีย ซีด ตับโต ม้ามโต กลุ่มที่มีอาการปานกลางจะซีดไม่มาก ตับม้ามโตไม่มาก และหน้าตาไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ส่วนกลุ่มที่มีอาการน้อยจะซีดเล็กน้อย หน้าตาไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อตรวจเลือดจึงจะพบความผิดปกติ [1-5]

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพหลายอย่างซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมยาได้ เช่น ภาวะโลหิตจางเรื้อรังเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตก (Chronic hemolytic anemia) เป็นสาเหตุทำให้เพิ่มอัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจ (Cardiac output), ลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย (Peripheral vascular resistance) และเลือดมีปริมาณมากขึ้น (Hypervolemia) ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงยังเนื้อเยื่อต่างๆ เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งตับและไต ซึ่งอาจเพิ่มการเมแทบอลิซึมยาและการกำจัดยาออกจากร่างกายได้ [6, 7] การศึกษาของจิรนุช ดันคณิตเลิศ และคณะ (2550)[6] พบว่าผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีการเมแทบอลิซึมยาพาราเซตามอลแตกต่างจากคนสุขภาพดี นอกจากนี้การศึกษาของนนทิยา สมภาร และคณะ (2550)[7] พบว่าผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ CYP 2E1 และ CYP3A4 ดังนั้นผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ที่ได้รับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์เหล่านี้ อาจมีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นหรือลดลง จนทำให้เกิดพิษจากยาหรือไม่ได้ผลในการรักษาได้

ภาวะติดเชื้อมักพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จำนวน 1018 คน ที่สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช พบว่าผู้ป่วย 435 คน (ร้อยละ 42.7) มาพบแพทย์ด้วยภาวะติดเชื้อมาโดยบังเอิญ การศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ที่โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 111 คน พบว่าผู้ป่วย 52 คน (ร้อยละ 47) เสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อ และผู้ป่วย 23 คน (ร้อยละ 21) เสียชีวิตจากภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure) เชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตมักเป็นเชื้อแบคทีเรีย [8] ภาวะการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีสาเหตุหลายประการ เช่น ภาวะซีดเรื้อรังร่วมกับการที่ผู้ป่วยได้รับเลือดบ่อย ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเหล็กเกิน (Iron overload) ภูมิคุ้มกันของร่างกายจึงลดลง ผู้ป่วยซีดเรื้อรังมีผลทำให้ผิวหนังบางและแห้ง ส่งผลให้ผู้ป่วยติดเชื้อมีบริเวณผิวหนังได้ง่าย โครงสร้างโพรงกะโหลกของผู้ป่วยที่ผิดปกติ ทำให้กายวิภาคในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมบริเวณเยื่อหุ้มสมองส่วนต้นบกพร่อง ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรังทำให้บิลิรูบิน (Bilirubin) เพิ่มสูงขึ้น เกิดนิ่วในถุงน้ำดี และการอักเสบของถุงน้ำดี เมื่อผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีภาวะติดเชื้อ ผู้ป่วยมักจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง (Broad spectrum antibiotic) โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในกลุ่ม

เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3[9] สำหรับผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ได้รับการตัดม้าม จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *Pneumococcus*, *H. influenza*, และ *Salmonella sp.* ผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับคำแนะนำให้ทานยาเพนนิซิลลินเป็นประจำเพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดังกล่าว แต่เมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยมีไข้ขึ้นมา แพทย์มักเลือกใช้ยาเซฟไตรอะโซนเป็นทางเลือกแรก (Drug of choice) ในการรักษาเชื้อที่อาจคือยาเพนนิซิลลิน[10]

ยาเซฟไตรอะโซนจัดเป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่มเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างทั้งแกรมบวกและแกรมลบ โดยยานี้มีความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีน (Protein binding) ได้ถึงร้อยละ 85-95 และมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (Elimination half-life) ยาว การกำจัดยาเซฟไตรอะโซนส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (โดย Glomerular filtration) ส่วนที่เหลือประมาณ ร้อยละ 40 จะถูกขจัดออกทางตับ (ทางน้ำดี)[11-14] ปัจจุบันมีการใช้ยาเซฟไตรอะโซนกันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคติดเชื้อต่างๆ โดยยาเซฟไตรอะโซนมักถูกเลือกใช้เป็น Empirical therapy ในการรักษาโรคติดเชื้อกรณีที่ยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อ มีรายงานผลการศึกษารื่องเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซน โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยหนัก [11] และผู้ป่วยไข้ไทฟอยด์[15] ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนที่แตกต่างจากคนสุขภาพดี เนื่องจากภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (Hypoalbuminemia) ส่งผลให้ยาเซฟไตรอะโซนในรูปอิสระมีมากขึ้น ทำให้ยาถูกขจัดออกได้มากขึ้น [11] การอักเสบของลำไส้เล็ก ตับ และม้ามส่งผลให้อวัยวะเหล่านี้โตขึ้น และเกิดการสะสมของน้ำที่อยู่นอกเส้นเลือด (Extravascular fluid) ทำให้ปริมาตรการกระจายยา (Volume of distribution, Vd) เพิ่มขึ้น [15] จากรายงานการวิจัยของออร์ตัน โลहितนาวิ และคณะ (2542)[16] เรื่อง การศึกษาร้อยละของการจับของยาคลอกซาซิลิน ยาเซฟไตรอะโซน และยาฟูโรซิไมด์กับพลาสมาโปรตีนของผู้ป่วยโรคติดเชื้อในหลอดเลือด พบว่า ผู้ป่วยโรคติดเชื้อมีปริมาณยาอิสระในเลือดสูงกว่าอาสาสมัครสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยโรคติดเชื้อมีระดับฮีมาโตคริต ฮีโมโกลบิน โปรตีนรวม อัลบูมิน และโกลบูลิน ต่ำกว่าอาสาสมัครสุขภาพดี นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคติดเชื้อยังมีระดับบิลิรูบิน จำนวนเม็ดเลือดขาวรวมลิมโฟไซต์ อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส แอสปาเตสอะมิโนทรานสเฟอเรส อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส สูงกว่าอาสาสมัครสุขภาพดี อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยอื่นๆ อีกมากมายที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซน เช่น การเปลี่ยนแปลงยา และการกำจัดยาออกจากร่างกาย

ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อกันมากขึ้น ได้แก่ Deferoxamine และ Deferiprone ซึ่งเป็นยาขับเหล็ก แต่การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับยาอื่นๆ ที่ใช้กันบ่อย เช่น ยาปฏิชีวนะ พบว่ามีข้อมูลน้อยมาก และในทางปฏิบัติ การใช้ยาเหล่านี้ไม่ได้คำนึงถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากพยาธิสภาพของโรคติดเชื้อที่อาจส่งผลถึงระดับยาในเลือด เช่น การเพิ่มขึ้นของปริมาตร

เลือดในร่างกาย ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง ภาวะตับและไตบกพร่อง ภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง เป็นต้น ดังนั้นการวิจัยนี้จึงศึกษาหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ซึ่งผลที่ได้จะมีประโยชน์ในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย สำหรับการรักษา ช่วยป้องกันและแก้ไขปัญหาคือยา

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
2. ทารูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic model) ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี และสร้างแบบจำลอง (Simulate) กราฟความเข้มข้นของยากับเวลา

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ ศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ทำการศึกษาวิจัย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ข้อตกลงเบื้องต้น

อาสาสมัครโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการตรวจร่างกายทั่วไป และตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ได้แก่ ฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต การทำงานของตับ (อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส แอสปาเตสอะมิโนทรานสเฟอเรส อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส และบิลิรูบิน) การทำงานของไต (ยูเรียไนโตรเจน และซีรัมครีอะตินีน) และอัลบูมิน

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)[17, 18]

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา ซึ่งใช้อธิบายกระบวนการดูดซึม (Absorption) กระบวนการกระจายยา (Distribution) กระบวนการเมแทบอลิซึม (Metabolism) และกระบวนการขับถ่าย (Excretion)

2. รูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic model)

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ที่ใช้อธิบายกราฟความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา

3. ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic parameters)[17]

ได้แก่ พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (AUC) ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) ระดับยาในเลือดสูงสุด (Cmax) ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, Vd) ค่าการกำจัดของยา (CL) และค่าคงที่ของการกำจัดยา (elimination rate constant, Ke)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยคนไทยโรคเบา-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
2. ได้รูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบา-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
3. ได้แบบจำลองกราฟความเข้มข้นของยากับเวลา และสามารถนำมาเปรียบเทียบกับค่า ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (MIC) เพื่อหาเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่า MIC ($T > MIC$)

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย

โรคธาลัสซีเมียเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมในการสังเคราะห์ฮีโมโกลบิน โดยมีการสร้างสายโกลบินชนิดใดชนิดหนึ่งลดน้อยลง ลักษณะทางคลินิกของโรคธาลัสซีเมียเป็นผลมาจากความไม่สมดุลของการสังเคราะห์สายโกลบิน ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงไม่มีประสิทธิภาพ เม็ดเลือดแดงถูกทำลาย และเกิดภาวะโลหิตจาง โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยในประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งประชากรในภาคเหนือและตะวันออกเฉียงเหนือ และพบว่าประมาณร้อยละ 30-40 ของประชากรทั้งประเทศจะเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดใดชนิดหนึ่ง [4, 19]

การแบ่งชนิดของธาลัสซีเมีย [1, 4, 5]

การแบ่งชนิดของธาลัสซีเมียทำได้หลายแบบ ดังนี้

1. การแบ่งตามความรุนแรงทางคลินิก (Clinical classification)

1.1 ธาลัสซีเมีย เมเจอร์ (Thalassemia major) เป็นกลุ่มที่มีความรุนแรงมาก โรคที่จัดเป็นเบต้า-ธาลัสซีเมีย เมเจอร์ ได้แก่ โรคโฮโมซัยกัส เบต้า-ธาลัสซีเมีย (Homozygous β -thalassemia) และโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (β -thalassemia/Hemoglobin E disease) ในบางราย ผู้ป่วยจะซีดมาก จึงจำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ และจะเสียชีวิตตั้งแต่อายุน้อยถ้าไม่ได้รับการรักษา ส่วนแอลฟา-ธาลัสซีเมีย เมเจอร์ หมายถึงโรคฮีโมโกลบิน บาร์ตส์ ฮัยดรอปสูฟีทาลิส (Hemoglobin Bart's Hydrops Fetalis) ซึ่งมีความรุนแรงมากจนเด็กที่เป็นโรคนี้อาจเสียชีวิตทุกรายตั้งแต่ในครรภ์มารดา หรือเมื่อคลอด หรือหลังคลอดไม่นาน

1.2 ธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย (Thalassemia intermedia) เป็นกลุ่มที่มีความรุนแรงน้อยกว่าธาลัสซีเมีย เมเจอร์ แต่ก็มากกว่าธาลัสซีเมีย ไมเนอร์ โรคที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้มีมาก อาทิ โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ในบางราย โรคฮีโมโกลบิน เอช (Hemoglobin H disease) และโรคโฮโมซัยกัส ฮีโมโกลบิน คอนสแตนต์สปริง (Homozygous hemoglobin constant spring) ในบางราย ผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับเลือดบ้างเป็นครั้งคราว

1.3 ธาลัสซีเมีย ไมเนอร์ (Thalassemia minor) เป็นกลุ่มที่ไม่มีอาการและไม่ต้องการรักษา การวินิจฉัยโรคทำได้โดยการตรวจทางโลหิตวิทยาเท่านั้น

2. การแบ่งตามยีนที่เป็นสาเหตุให้การสังเคราะห์สายโกลบินน้อยลง (Genetic classification)

สามารถแบ่งออกได้เป็นโรคแอลฟา-ธาลัสซีเมีย และโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย นอกจากนี้ ยังมีโรคธาลัสซีเมียชนิดอื่นๆ อีก ซึ่งพบน้อยและไม่มีความสำคัญ เช่น โรคเดลต้าเบต้า-ธาลัสซีเมีย และโรคแกมมาเดลต้าเบต้า-ธาลัสซีเมีย

โรคธาลัสซีเมียแบ่งเป็นกลุ่มตามยีนที่เป็นสาเหตุได้ดังนี้

2.1 โรคแอลฟา-ธาลัสซีเมีย ได้แก่

- โรคเด็กบวมน้ำจากฮีโมโกลบิน บาร์ตส์ ฮัยดรอปส์ฟิทัลิส (Hemoglobin Bart's Hydrops Fetalis)
- โรคฮีโมโกลบิน เอช (Hemoglobin H disease)
- โรคโฮโมซัยกัส ฮีโมโกลบิน คอนสแตนต์สปริง (Homozygous hemoglobin constant spring)

2.2 โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย ได้แก่

- โรคโฮโมซัยกัส เบต้า-ธาลัสซีเมีย (Homozygous β -thalassemia)
- โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (β -thalassemia/ Hemoglobin E disease)

โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (β -thalassemia/ Hemoglobin E disease)[1, 4, 19]

โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี เป็นภาวะ Compound heterozygote ของยีนเบต้า-ธาลัสซีเมีย และยีนฮีโมโกลบินอี โดยที่ในประเทศไทยและประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีความชุกของยีนฮีโมโกลบินอีมาก จึงพบผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ได้บ่อยกว่าโรคโฮโมซัยกัส เบต้า-ธาลัสซีเมีย โดยทั่วไปโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าโรคโฮโมซัยกัส เบต้า-ธาลัสซีเมีย และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุถึงวัยผู้ใหญ่ แต่เนื่องจากข้อจำกัดในด้านเศรษฐกิจและการรักษา จึงพบผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกรุนแรงและมีภาวะแทรกซ้อนได้มาก

ลักษณะทางคลินิก

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี เป็นผลมาจากสายแอลฟา-โกลบินที่มีอยู่เกิน เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างอติจุลภาค (Ultrastructure) ในคีย์โพลลาสมาของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน และความผิดปกติของโปรตีนที่เชื่อมเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงเหล่านี้ถูกทำลายได้ง่าย ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงไม่มีประสิทธิภาพ และเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางร่วมกับดีซ่าน การที่ร่างกายสร้างเม็ดเลือดแดงไม่มีประสิทธิภาพ กระตุ้นให้ร่างกายพยายามผลิตเม็ดเลือดแดงมากขึ้น ทำให้มีการขยายตัวของไขกระดูก เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระดูก โดยมีกระดูกส่วน Cortex บางและกระดูกโครงหน้า

เปลี่ยนไป นอกจากนี้มีการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกในที่ต่างๆ ของร่างกาย รวมทั้งที่ตับและม้าม ทำให้ตับและม้ามโตขึ้น นอกจากนี้การทำลายเม็ดเลือดแดงซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ม้าม เป็นสาเหตุสำคัญทำให้ม้ามโต

ลักษณะทางคลินิกของโรคเบต้า -ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี คือ ภาวะโลหิตจางเรื้อรังจากเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย ผู้ป่วยซีด อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ตัวเหลือง และตาเหลือง ตับและม้ามโต และมีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะใบหน้า ที่เรียกว่า “ใบหน้าธาลัสซีเมีย” กล่าวคือ กระดูกส่วนหน้าผากและแก้มนูนเนื่องจากไขกระดูกขยายตัวออก ทำให้ส่วนดั้งจมูกดูแบน ผู้ป่วยบางคนมีกระดูก Maxilla ขึ้น การเรียงตัวของฟันผิดปกติ โครงสร้างของจมูกและโพรงจมูกเปลี่ยนแปลงไป เป็นสาเหตุทำให้เกิดไซนัสอักเสบเรื้อรัง หรือเลือดกำเดาออกบ่อยๆ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะเจริญเติบโตไม่สมอายุและมีรูปร่างผอมแห้ง

ผู้ป่วยโรคเบต้า -ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จะมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกันได้มาก โดยเฉพาะภาวะโลหิตจาง รายที่มีความรุนแรงมากอาจมีลักษณะทางคลินิกเช่นเดียวกับโรค ไฮโมซัยกัส เบต้า-ธาลัสซีเมีย และแสดงอาการตั้งแต่อายุไม่ถึง 1 ปี มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกและมีการเจริญเติบโตล่าช้า ส่วนรายที่มีความรุนแรงน้อยอาจจะไม่มีอาการผิดปกติใดๆ เลย

นอกจากลักษณะทางคลินิกดังกล่าวข้างต้น ผู้ป่วย โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ยังเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ดังจะได้กล่าวต่อไปนี้

การเจริญเติบโตช้า

ผู้ป่วยที่มีภาวะซีดตั้งแต่อายุน้อยๆ และไม่ได้รับการรักษา จะมีอัตราการเจริญเติบโตและพัฒนาการช้ากว่าเด็กคนอื่นๆ และมีความสูงน้อยกว่า ซึ่งเป็นผลมาจากภาวะซีดและขาดฮอร์โมนเพศ ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่าจะมีความสูงน้อยกว่า โดยที่การตอบสนอง ต่อ Growth hormone releasing factor ไม่แตกต่างจากคนปกติ แต่บางรายตอบสนองช้ากว่าคนปกติ

การขาดฮอร์โมนเพศ

ความผิดปกติเป็นชนิด Hypogonadotrophic hypogonadism ซึ่งมีสาเหตุจากภาวะซีดและขาดเหล็กเกิน ทำให้การพัฒนาลักษณะทางเพศล่าช้า ผู้ป่วยหญิงบางคนอาจไม่มีประจำเดือน ประจำเดือนมาช้ากว่าปกติ หรือประจำเดือนมาไม่ปกติ ไม่มีการเจริญของเต้านม ไม่มีขนที่รักแร้ และขนที่หัวหน่าว ผู้ป่วยชายมีอวัยวะเพศขนาดเล็ก การขาดฮอร์โมนเพศจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตช้าด้วย

กระดูกผิครูป

ภาวะซีดเรื้อรังทำให้ไขกระดูกต้องผลิตเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น เพื่อทดแทนเม็ดเลือดแดงที่ถูกทำลายไป ผลคือ ส่วนของไขกระดูกขยายตัวมาก ดังนั้น กระดูกกะโหลกศีรษะ กระดูกซี่โครง และกระดูกสันหลัง จึงขยายตัวออกและผิครูปไป ผู้ป่วยมีลักษณะใบหน้าเปลี่ยนไป และดูคล้ายคลึงกัน นอกจากนี้การขยายตัวของไขกระดูกยังมีผลทำให้เกิดกระดูกพรุน และมีการทำลายของกระดูกส่วน Trabecula เป็นผลให้กระดูกหักง่าย เนื่องจากมีพยาธิสภาพ (Pathological fracture) เกิดการขาดฮอร์โมนพาราไธรอยด์ และ โรคกระดูกนุ่ม (Osteomalacia)

การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก

ในช่วงเวลาที่เป็นตัวอ่อนในครรภ์มารดานั้น ไขกระดูกมีอยู่ทั้งในกระดูกและนอกกระดูก (เช่น ตับ ม้าม ต่อมน้ำเหลือง) ซึ่งพร้อมที่จะทำงานอีกเมื่อมีการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดมากผิดปกติ ผู้ป่วยที่มีการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกอาจมีเพียงก้อนตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย แต่หากก้อนโตขึ้นและกดทับอวัยวะที่สำคัญจะทำให้เกิดอาการผิดปกติ ตัวอย่างเช่น ถ้ากดทับประสาทไขสันหลังหรือสมองจะเกิดอาการจากการกดทับระบบประสาท อาทิ แขนขาอ่อนแรง และชัก ก้อนในช่องท้องอาจโตมากจนอุดกั้นทางเดินปัสสาวะได้

การทำงานของหัวใจล้มเหลว

ภาวะซีดเรื้อรังที่ไม่ได้รับการรักษามีผลทำให้หัวใจต้องทำงานหนัก ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อยง่าย ขาบวม นอนราบไม่ได้ การศึกษาโดยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiography) ในผู้ป่วยโรคเบต้า-ทาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จำนวน 25 ราย พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของฮีโมโกลบินกับขนาดของห้องหัวใจ และความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเหล็กเกินกับการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจที่ผิดปกติไป ร่วมกับจังหวะการเต้นของหัวใจที่ไม่สม่ำเสมอ อาการทางหัวใจส่วนใหญ่มักจะตอบสนองต่อการให้เลือด และยาขับเหล็ก ความผิดปกติอื่นๆ ทางหัวใจที่อาจพบร่วมด้วย คือ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (Pericarditis) ภาวะมีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (Pericardial effusion) ซึ่งอาจเกิดจากสาเหตุต่างๆ เช่น การติดเชื้อไวรัส และโรคหัวใจรูห์มาติก (Rheumatic heart disease)

ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดแดงปอด

ผู้ป่วยโรคเบต้า -ทาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ส่วนหนึ่ง โดยเฉพาะผู้ที่ตัดม้ามไปแล้ว มีอาการเหนื่อยง่าย ระดับออกซิเจนในเลือดต่ำกว่าปกติ และอาการของหัวใจซึ่งขาดทำงานล้มเหลว จากการตรวจพบภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดแดงปอด (Pulmonary thromboembolism) ในร้อยละ 41 ของผู้ป่วยโรคเบต้า-ทาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 54 ของกลุ่มที่ตัดม้ามแล้ว

และร้อยละ 16 ของกลุ่มที่ไม่ได้ตัดม้าม บริเวณที่พบภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดแดงปอดบ่อย คือ ปอดกลีบ Lingual ปอดกลีบกลางข้างขวา และตอนหน้าของปอดกลีบบนทั้งสองข้าง

ส่วนประกอบสำคัญของลิ่มเลือด คือ เกร็ดเลือด การศึกษาโดยการสวนหัวใจ (Cardiac catheterization) ในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จำนวน 8 ราย ที่มีการทำงานของหัวใจล้มเหลว ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้ว 7 ราย พบว่า ผู้ป่วยทุกรายมีภาวะเลือดขาดออกซิเจน (Hypoxemia) และมีความดันเลือดสูงในหลอดเลือดปอด (Pulmonary hypertension) ซึ่งมีความรุนแรงต่างๆ กัน การศึกษาการทำงานของเกร็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคเบต้า - ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดถึงสาเหตุของการจับตัวของเกร็ดเลือดในหลอดเลือดฝอยของปอด อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ตัดม้ามไปแล้วมีแนวโน้มที่จะมีการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่า และมีปริมาณเกร็ดเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ตัดม้าม นอกจากนี้พบการจับตัวของเกร็ดเลือดผิดปกติ แต่ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มดังกล่าว ผู้ป่วยโรคเบต้า -ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีค่า Euglobulin lysis time ยาวกว่าปกติ แสดงว่าน่าจะมีฤทธิ์การทำลายไฟบริน (Fibrinolytic activity) ลดลง

ภาวะเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อ

ภาวะเหล็กเกิน และมีเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่สุดของผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ซึ่งเป็นผลจากการได้รับเลือดทดแทน และการดูดซึมธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินสูงกว่า 6 กรัม /เดซิลิตร จะมีการดูดซึมธาตุเหล็กน้อยกว่าผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่านี้ ดังนั้น ความรุนแรงของภาวะธาตุเหล็กสะสมของผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จึงน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮีโมซัยกัส เบต้า-ธาลัสซีเมีย มาก ธาตุเหล็กที่ไปแทรกซึมตามอวัยวะต่างๆ ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของอวัยวะต่างๆ เช่น

- การทำงานของหัวใจล้มเหลว
- การเกิดพังผืดในเนื้อตับ ซึ่งจะเพิ่มปริมาณขึ้นตามอายุของผู้ป่วยจนกระทั่งเกิดตับ

แข็งในที่สุด

- ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ ได้แก่ (1) การขาดฮอร์โมนเพศ ซึ่งมีความรุนแรงในระดับต่างๆ กัน ถ้าเป็นไม่มากผู้ป่วยก็สามารถแต่งงานและมีบุตรได้ (2) โรคเบาหวาน มีโอกาสเกิดขึ้นได้หากผู้ป่วยมีชีวิตอยู่นานพอและไม่ได้รับยาขับเหล็ก และ (3) การขาดฮอร์โมนต่อมพาราไธรอยด์

นอกจากนั้น ธาตุเหล็กยังสะสมอยู่ตามอวัยวะระบบต่างๆ แต่อาจไม่ก่อให้เกิดอาการ เช่น ที่ผิวหนัง ผนังลำไส้ และที่ข้อต่างๆ

นิ้วในถุงน้ำดี

นิ้วในถุงน้ำดี พบได้ในโรคโลหิตจางทุกชนิดที่เกิดจากภาวะเม็ดเลือดแดงถูกทำลายเรื้อรัง การตรวจผู้ป่วยด้วยการอัลตราซาวด์ พบว่าร้อยละ 54 ของผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีนิ้วในถุงน้ำดี สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการของโรคธาลัสซีเมียไม่รุนแรง นิ้วในถุงน้ำดีอาจเป็นอาการนำให้ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการปวดท้องบริเวณชายโครงขวา และเป็นเหตุให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องว่าเป็นโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (หรือโรคฮีโมโกลบินเอชแล้วแต่กรณี) ผู้ป่วยบางรายมีอาการรุนแรงจากการติดเชื้อมีกระดูกเนื่องจากถุงน้ำดีอักเสบ

แผลเรื้อรังที่ขา

รายงานผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีแผลเรื้อรังที่ขา มักเป็นผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย ทั้งชนิดเมเจอร์ และอินเตอร์มีเดีย แผลมักเกิดบริเวณตาตุ่มด้านใน (Medial malleolus) การเกิดแผลไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของการขาดเลือดที่ได้รับ หรือระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วย แผลมักจะไม่หาย หรือเมื่อหายแล้วก็มักกลับมาเป็นใหม่

กลไกการเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย (ภาพที่ 2.1)

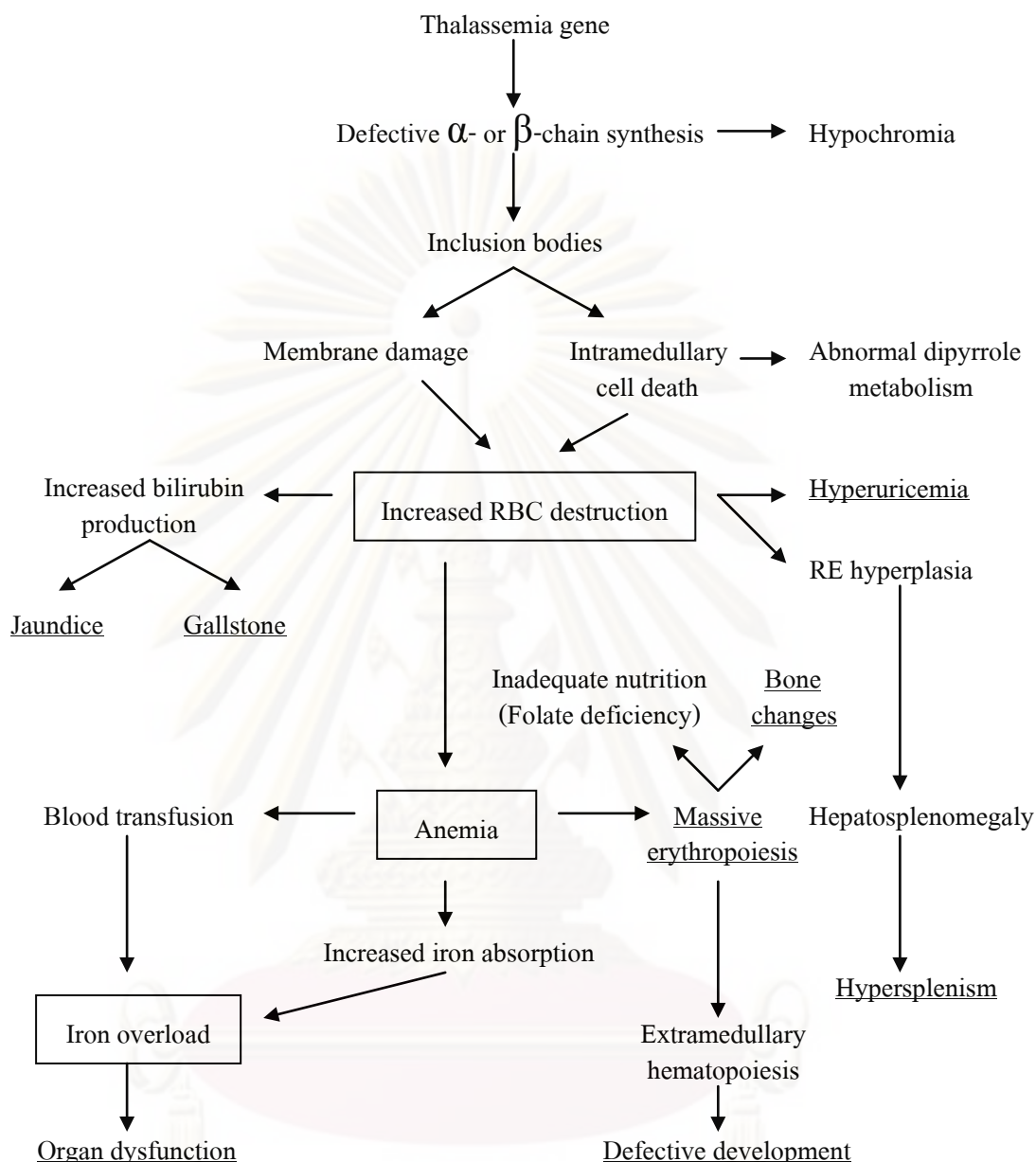
การติดเชื้อมีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย

การติดเชื้อมีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จำนวน 1018 ราย ที่สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช พบว่าผู้ป่วย 435 ราย (ร้อยละ 42.7) มาพบแพทย์ด้วยการติดเชื้อมีอย่างหนึ่ง การศึกษาสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ที่โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 111 ราย พบว่า 52 ราย (ร้อยละ 47) เกิดจากการติดเชื้อมี และ 23 ราย (ร้อยละ 21) เกิดจากการทำงานของหัวใจล้มเหลว ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญอันดับรอง ทั้งนี้ผู้ป่วยกลุ่มที่ตัดม้ามไปแล้วเกิดอันตรายจากการติดเชื้อมีมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ตัดม้าม เชื่อที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตมักเป็นเชื้อแบคทีเรีย[8]

ปัจจัยชักนำการติดเชื้อมีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย/4, 8, 9/

ปัจจัยชักนำให้ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียเกิดการติดเชื้อมีได้ง่ายมีหลายประการ ดังนี้ (ภาพที่ 2.2)

1. ภาวะโลหิตจางเรื้อรัง มีการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะโลหิตจางกับปอดอักเสบ และกับการเกิดแผลเรื้อรังที่ขา เชื่อว่าภาวะเนื้อเยื่อขาดออกซิเจนเนื่องจากโลหิตจางเรื้อรังทำให้ระบบป้องกันของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการซ่อมแซมเนื้อเยื่อผิดปกติไป ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อมีได้ง่าย



ภาพที่ 2.1 กลไกการเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย[4]

2. ความผิดปกติในโครงสร้างและผลเชิงกล การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใบหน้าของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย การขยายตัวของไขกระดูก และการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก ร่วมกับการเจริญของเนื้อเยื่อลิมโฟด์มากเกินไป (Lymphoid hyperplasia) อาจทำให้เกิดการอุดกั้นการระบายของสารคัดหลั่งต่างๆ ผู้ป่วยจึงมีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนได้บ่อย ได้แก่ ไซนัสอักเสบ ต่อมทอนซิลอักเสบ ไชนัสอักเสบเรื้อรัง และหูชั้นกลางอักเสบ

นอกจากนี้ การที่ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียเกิดนิวในถุงน้ำดี ทำให้มีการอักเสบในถุงน้ำดีหรือทางเดินน้ำดีได้บ่อย

3. การตัดม้ามออก ม้ามมีบทบาทสำคัญในการกำจัดเชื้อโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อแบคทีเรีย ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามออก จะมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้าม

ม้ามเป็นอวัยวะสำคัญในการกรองหรือกำจัดเชื้อโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากม้ามเป็นแหล่งของเซลล์ในระบบ Reticuloendothelial ได้แก่ แมโครฟาจ (Macrophage) ที่คอยจับกินเชื้อโรคที่ผ่านมายังม้าม นอกจากนี้ม้ามยังเป็นอวัยวะในระบบลิมโฟยด์ที่สำคัญในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Immune response) ต่อการกระตุ้นโดยเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมต่างๆ การตอบสนองดังกล่าวรวมทั้งการสร้างภูมิคุ้มกัน โกลบูลินที่เป็นแอนติบอดีต่อเชื้อโรค ทำให้เชื้อเหล่านี้ถูกจับกินโดยแมโครฟาจได้ง่าย นอกจากนี้ม้ามเป็นแหล่งสังเคราะห์ Tuftsin ซึ่งมีโครงสร้างเป็น Tetrapeptide และมีฤทธิ์กระตุ้นฟาโกไซโต (Phagocyte) ดังนั้นการตัดม้ามออกไปจึงทำให้ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียได้ง่าย

4. ภาวะเหล็กเกิน ปริมาณธาตุเหล็กที่เพิ่มขึ้นทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายลดต่ำลงจากหลายสาเหตุ ได้แก่

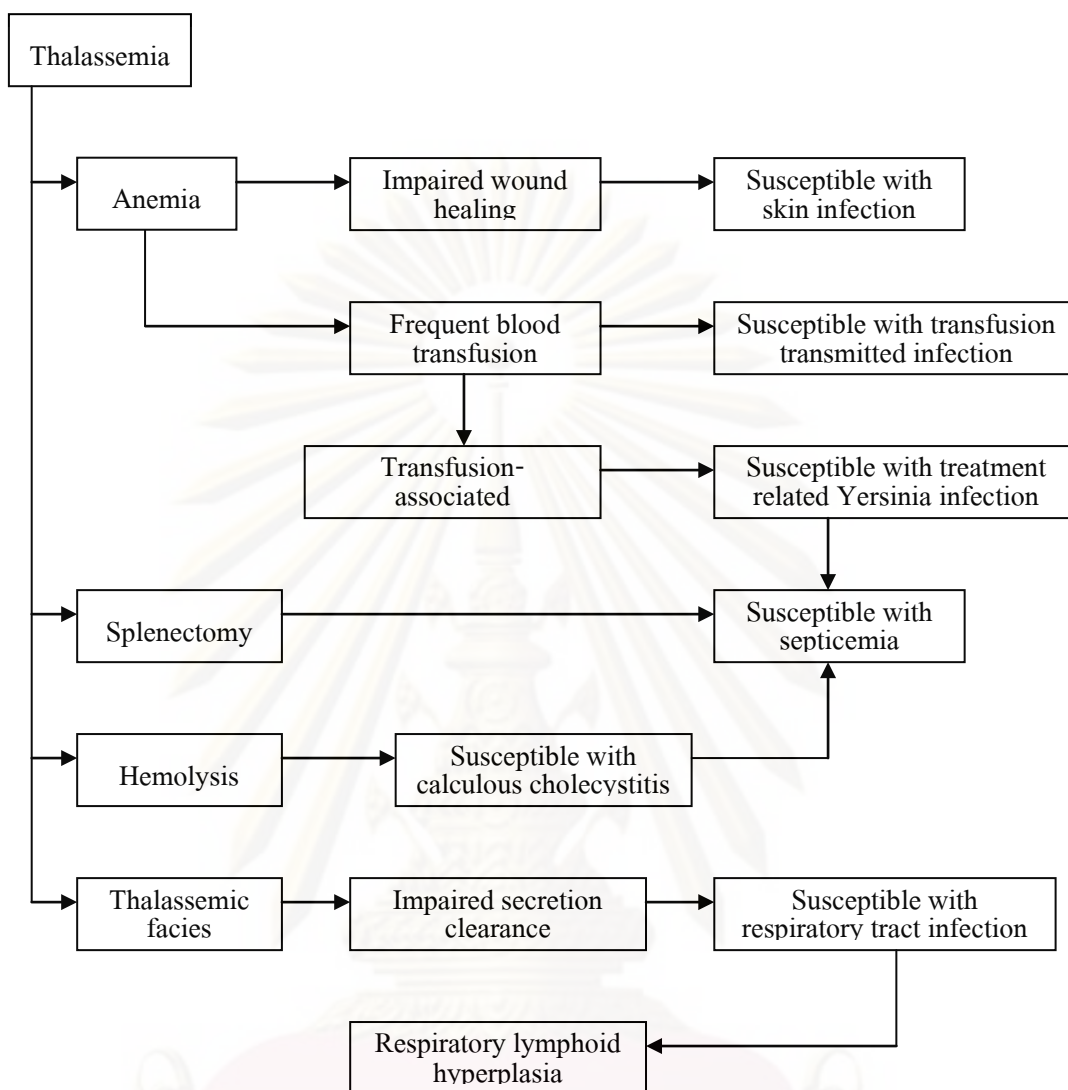
4.1 โปรตีน Transferrin และ Lactoferrin ที่อิ่มตัวด้วยธาตุเหล็กจะสูญเสียคุณสมบัติในการยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อแบคทีเรีย

4.2 ปริมาณเหล็กที่เพิ่มขึ้นในเซลล์ทำให้มีพิษต่อเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์เม็ดเลือดขาว ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวทำหน้าที่บกพร่อง

4.3 ธาตุเหล็กจะสะสมในอวัยวะที่สำคัญ เช่น ตับ และต่อมไร้ท่อ ทำให้ผู้ป่วยเกิดตับแข็ง และโรคเบาหวาน ซึ่งทั้งสองภาวะดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อแบคทีเรียลดลง

4.4 ปริมาณธาตุเหล็กที่เพิ่มขึ้นในของเหลวนอกเซลล์ ทำให้เหมาะแก่การเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด เช่น *Yersinia enterocolitica* และ *Vibrio vulnificus* เป็นต้น

5. การได้รับเลือด ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดบ่อยครั้งจะเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่มากับผลิตภัณฑ์เลือดมากขึ้น เชื่อดังกล่าวได้แก่ Human immunodeficiency (HIV) และไวรัสตับอักเสบนชนิดบี ซี ดี เป็นต้น



ภาพที่ 2.2 พยาธิกำเนิดของโรคติดเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย[9]

แบบแผนของการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย[8, 9]

1. การติดเชื้อแบคทีเรีย

แบคทีเรียเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย โดยอาจก่อให้เกิดการติดเชื้อทั้งชนิดที่ไม่รุนแรงและชนิดที่รุนแรง

การติดเชื้อชนิดที่ไม่รุนแรงที่พบได้บ่อย ได้แก่ คอหอยอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ Streptococcus ฟีที่ผิวหนัง และแผลเรื้อรังที่ขาจากการติดเชื้อ Staphylococcus ภาวะอุจจาระร่วงเฉียบพลัน ซึ่งเชื้อที่แยกได้มักจะเป็นชนิดที่มีอยู่ในทางเดินอาหารตามปกติ (Normal flora) การติดเชื้อรุนแรงจากแบคทีเรียเป็นอันตรายและเป็นสาเหตุการตายที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามไปแล้ว ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง สัตว์ของผู้ที่ตัด

ม้ามไปแล้วกับผู้ที่ยังไม่ได้ตัดม้ามเท่ากับ 1.4:1 และผู้ที่ตัดม้ามไปแล้วจะมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ตัดม้าม เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมักเป็นแบคทีเรียแกรมลบ (Gram-negative bacteria)

ชนิดของการติดเชื้อที่รุนแรงจากแบคทีเรียในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่เป็นผู้ใหญ่ (ตารางที่ 2.1) ได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินน้ำดี (Biliary tract infection) ปอดบวม (Pneumonia) การติดเชื้อในกระแสเลือด (Septicemia) เป็นต้น เชื้อที่เป็นสาเหตุที่เพาะได้จากเลือดหรือแหล่งติดเชื้อ ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 27) *Escherichia coli* (ร้อยละ 18) *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 14) *Streptococcus pneumoniae* (ร้อยละ 14) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบการติดเชื้อในกระแสเลือดจาก *Salmonella* และพบโรค Melioidosis ได้ประปราย

ตารางที่ 2.1 ความถี่ของการติดเชื้อที่รุนแรงจากแบคทีเรียในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย [8]

ชนิดของการติดเชื้อ	จำนวนครั้ง
การติดเชื้อในกระแสเลือด	21
การติดเชื้อที่ทางเดินน้ำดี	9
ปอดบวม	9
โรคอุจจาระร่วงที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด	8
การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	6
ไข้ enteric	6
ฝีที่ตับ	5

ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 70 ราย ที่ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

สำหรับการติดเชื้อที่รุนแรงในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียเด็กของโรงพยาบาลศิริราชจะคล้ายคลึงกับผู้ป่วยผู้ใหญ่ ในระยะเวลา 12.5 ปี มีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่รับไว้ในโรงพยาบาลและตรวจเพาะเชื้อในเลือดได้ผลบวกรวม 53 ราย เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้าม 27 ราย และตัดม้ามไปแล้ว 26 ราย เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ซึ่งพบใน 48 ราย (ร้อยละ 90.6) เชื้อเหล่านี้ ได้แก่ *Salmonella* ซึ่งพบบ่อยที่สุด *Escherichia coli*, Non-fermentative Gram-negative rod, *Vibrio cholera*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aeromonas hydrophila* เป็นต้น ส่วนแบคทีเรียแกรมบวกที่พบ ได้แก่ *Streptococcus* และ *Staphylococcus* ภาวะช็อคพบในผู้ป่วย 9 ราย โดยเกิดจากเชื้อแกรมลบ 8 ราย และเชื้อแกรมบวก 1 ราย ผู้ป่วยที่เกิดภาวะช็อคมี 2 รายที่ไม่ได้ตัดม้าม ซึ่งรอดชีวิต แต่ในจำนวน 7 รายที่ตัดม้ามไปแล้ว เสียชีวิตถึง 6 ราย สรุปได้ว่าการติดเชื้อที่รุนแรงเกิดขึ้นได้ทั้งในผู้ป่วยเด็กที่ตัดม้ามไปแล้วและผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ตัดม้าม เชื้อ

สาเหตุที่พบในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็นแบคทีเรียแกรมลบ ภาวะช็อคพบในผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้วมากกว่า และการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้วจะแย่กว่าผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ตัดม้าม

นอกจากการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ ที่กล่าวแล้วข้างต้น ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็ก Desferrioxamine ยังมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *Yersinia enterocolitica* ซึ่งเชื้อนี้เป็นแบคทีเรียแกรมลบ พบได้ในเนื้อหมูดิบและอาหารแช่เย็น รายงานผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดังกล่าวมักมาจากประเทศตะวันตก ส่วนในประเทศไทยพบน้อยมาก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะในประเทศไทยยังมีการใช้ยาขับเหล็กน้อย การติดเชื้อ *Yersinia enterocolitica* อาจจะเป็นการติดเชื้อเฉพาะที่ซึ่งมักไม่รุนแรงและสงบได้เอง เช่น การอักเสบที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย (Ileum) การอักเสบของต่อมน้ำเหลือง (Adenitis) ที่ Mesentery หรืออาจเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งมีอัตราการตายสูง สาเหตุที่พบการติดเชื้อ *Yersinia* ได้บ่อยในผู้ที่ได้รับยาขับเหล็ก เนื่องจากแบคทีเรียชนิดนี้ใช้เหล็กในการเจริญเติบโต แต่ไม่สามารถสร้าง Siderophore เพื่อจับเหล็กได้เอง ต้องอาศัยจากแหล่งอื่น รวมทั้งจาก Desferrioxamine ซึ่งเป็น Siderophore ชนิดหนึ่ง

2. การติดเชื้อไวรัส

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของไขหวัดมากกว่าคนปกติ นอกจากนี้การศึกษาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสชนิดต่างๆ ในเลือด พบว่าผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย มีหลักฐานแสดงว่ามีการติดเชื้อ Coxsackie B มากกว่าคนปกติที่เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียดังกล่าวอาจจะมีอาการของไขหวัด เชื้อหุ้มหัวใจอักเสบ อูจจาระร่วง และเชื้อหุ้มสมองอักเสบโดยไม่พบเชื้อแบคทีเรีย (Aseptic meningitis)

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสจากเลือดที่ได้รับ โดยเฉพาะถ้าต้องได้รับเลือดบ่อยครั้ง เชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบซี HIV (Human immunodeficiency virus) Cytomegalovirus เป็นต้น การติดเชื้อไวรัสเหล่านี้ อาจก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพที่รุนแรงในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำให้การทำงานของตับซึ่งอาจมีเหล็กเกินอยู่แล้วทำงานแย่ลง การติดเชื้อ HIV ทำให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยลดลง และเกิดการติดเชื้ออื่นๆ ได้ ในปัจจุบันกระบวนการของธนาคารเลือดในการตรวจและคัดกรองเลือดที่มีปัญหา ช่วยลดการติดเชื้อดังกล่าวลง แต่ยังคงอาจพบเชื้อไวรัสอื่นที่เป็นสาเหตุ เช่น ไวรัสตับอักเสบนอกเหนือจาก เอ บี และซี

3. การติดเชื้ออื่นๆ

โรคติดเชื้อที่สำคัญ คือ Pythiosis โรคนี้เกิดจากเชื้อ *Pythium insidiosum* ซึ่งมีลักษณะคล้ายรา (Fungus-like organism) เชื้อดังกล่าวพบมากบริเวณหนองน้ำและบึง ทำให้เกิดโรคในพืชบริเวณดังกล่าว และเกิดโรคในสัตว์ (ได้แก่ วัว ม้า สุนัข) ที่สัมผัสเชื้อผ่านทางชุมชน เกิดการติดเชื้อ

เป็นแผลเรื้อรังที่มีพยาธิสภาพเป็น Granuloma สำหรับการติดเชื้อในคน ปัจจุบันมีรายงานประมาณ 30 ราย ซึ่งส่วนใหญ่มาจากประเทศไทย

การติดเชื้อในคนมี 3 รูปแบบ คือ

ก การติดเชื้อที่ตา (*Ophthalmic form*) ได้แก่ กระจกตาอักเสบ (Keratitis) แผลที่กระจกตา (Corneal ulcer) ผู้ป่วยมักเป็นชวานาที่ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ และสัมผัสกับเชื้อขณะทำงานในที่ซึ่งมีน้ำขัง

ข การติดเชื้อที่ผิวหนังและใต้ผิวหนัง (*Cutaneous และ Subcutaneous form*) พบในผู้ป่วยที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย

ค การติดเชื้อที่หลอดเลือด (*Vascular form*) เป็นชนิดที่ร้ายแรงมากที่สุด มีรายงานเฉพาะจากประเทศไทยในผู้ป่วยอย่างน้อย 15 ราย ซึ่งทุกรายเป็นโรคธาลัสซีเมีย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชวานา มีประวัติสัมผัสบริเวณที่มีน้ำขัง โดยเชื้อจะเข้าทางรูขุมขน รอยเกา หรือแผล โดยเฉพาะที่ขา และอาจทำให้เกิดแผลเรื้อรัง ขณะเดียวกันเชื้อจะลุกลามถึงหลอดเลือดแดงทำให้มีการอักเสบ ต่อมาเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด ทำให้เนื้อเยื่อส่วนปลายขาดเลือดมาเลี้ยง เกิดเนื้อเน่าตาย (Gangrene) ที่เท้าและขาเป็นสำคัญ ผู้ป่วยบางรายมีไข้ร่วมด้วย การติดเชื้อจะลามขึ้นไปตามผนังหลอดเลือดจนถึงรอยแยกของหลอดเลือดใหญ่เอออร์ตา ผู้ป่วยมักเสียชีวิต โดยอาจมีพยาธิสภาพที่อวัยวะอื่น เนื่องจากเชื้อกระจายไปตามหลอดเลือดที่ไปเลี้ยง เช่น ไต ม้าม เป็นต้น ปัจจุบันยังไม่มียาต้านเชื้อราที่ได้ผลในการรักษาการติดเชื้อดังกล่าว

ยาเซฟไตรอะซอน

1. คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมี (Physicochemical Properties)/[20, 21]

ยาเซฟไตรอะซอนเป็นยาปฏิชีวนะกึ่งสังเคราะห์ในกลุ่มเซฟาโลสปอริน โดยยาเซฟไตรอะซอน ประกอบด้วย Aminothiazolyl-acetyl side chain และ Methoxyimino group ที่ตำแหน่งที่ 7 ของแกนกลางของยาเซฟาโลสปอริน (Cephalosporin nucleus) ในส่วนของ Aminothiazolyl side chain จะทำให้ยามีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อเชื้อ Enterobacteriaceae และส่วนของ Methoxyimino group จะทำให้ยาทนต่อการถูกไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) โดย β -lactamase นอกจากนี้ยาเซฟไตรอะซอนยังมี Acidic enol ใน Triazine moiety ที่ตำแหน่งที่ 3 ของแกนกลางของยาเซฟาโลสปอริน ส่งผลให้ยามีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาว

1.1 ความคงตัวของยา (Stability)/[20, 22]

ผงยาเซฟไตรอะโซน โซเดียม ควรเก็บไว้ที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส และเก็บในภาชนะที่ป้องกันแสง อย่างไรก็ตามสารละลายเซฟไตรอะโซนที่ผสมแล้วไม่จำเป็นต้องป้องกันแสง ส่วนยาเซฟไตรอะโซน โซเดียม ที่แช่แข็ง ควรเก็บไว้ที่อุณหภูมิไม่เกิน -20 องศาเซลเซียส

เมื่อผสมยาเซฟไตรอะโซน โซเดียม ด้วย 0.9% sodium chloride หรือ 5% dextrose สารละลายที่ประกอบด้วยยาเซฟไตรอะโซน 100 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จะเก็บที่อุณหภูมิห้องได้นาน 24 ชั่วโมง หรือเก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสได้นาน 10 วัน ส่วนสารละลายที่ประกอบด้วยยาเซฟไตรอะโซน 250 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จะเก็บที่อุณหภูมิห้องได้นาน 24 ชั่วโมง หรือเก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสได้นาน 3 วัน

2. เกษัชวิทยา (Pharmacology)

2.1 กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)/[20, 22, 23]

ยาเซฟไตรอะโซนมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Bactericidal) โดยยับยั้งการสังเคราะห์ Mucopeptide ที่ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย

เมื่อแบ่งยาตามฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ (Spectrum of activity) ยาเซฟไตรอะโซนจัดเป็นยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3

2.2 ประสิทธิภาพในหลอดทดลอง (In vitro activity)/[20, 21]

โดยทั่วไป ยาเซฟไตรอะโซนจะมีฤทธิ์ต่อเชื้อ Susceptible staphylococci น้อยกว่ายาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1 แต่ยาเซฟไตรอะโซนจะมีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบกว้างกว่ายาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1 และ 2

ในหลอดทดลอง ยาเซฟไตรอะโซนจะมีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปทรงกลมชนิดที่ใช้ออกซิเจน (Gram-positive aerobic cocci bacteria) ได้แก่ Staphylococci ที่สร้าง Penicillinase Staphylococci ที่ไม่สร้าง Penicillinase และ Streptococci บางสายพันธุ์ แต่ Staphylococci ที่คือต่อ Penicillinase-resistant penicillin และ Enterococci จะคือต่อยาเซฟไตรอะโซน นอกจากนี้ยาเซฟไตรอะโซนจะมีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดที่ใช้ออกซิเจน (Gram-negative aerobic bacteria) ได้แก่ Neisseria Haemophilus Enterobacteriaceae Pseudomonas spp. และ Acinetobacter ยาเซฟไตรอะโซนจะมีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobic bacteria) ได้แก่ Actinomyces และ Clostridium บางสายพันธุ์

2.3 การดื้อยา (Resistance)/20/

ยาเซฟไตรอะโซนจะทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ β -lactamase ได้เหมือนกับยาเซฟโทรแทกซิม (Cefotaxime) แต่จะทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์นี้ได้น้อยกว่ายาเซฟโซติทิน (Cefoxitin)

สายพันธุ์ที่ดื้อยาของเชื้อบางชนิด ได้แก่ *Enterobacter* และ *Pseudomonas aeruginosa* จะเกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาเซฟไตรอะโซน เนื่องจากเชื้อมีความสามารถในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ β -lactamase ผลคือเอนไซม์ β -lactamase นี้จะทำลายฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะที่มีโครงสร้างเบต้า-แลคแทม (β -lactam antibiotic) โดยการไปจับกับยาซึ่งจะป้องกันไม่ให้ยาไปจับกับ Penicillin-binding protein ของเชื้อได้

3. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)/20-24/

ยาเซฟไตรอะโซนมีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบ Nonlinear dose-dependent

3.1 การดูดซึมยา (Absorption)

ยาเซฟไตรอะโซนไม่ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงต้องให้ยาโดยการฉีดเท่านั้น

เมื่อให้ยาเซฟไตรอะโซน 0.5-1 กรัม เข้าทางกล้ามเนื้อ เพียงครั้งเดียว แก่คนสุขภาพดี พบว่าระดับยาในเลือดสูงสุดจะเกิดขึ้นภายใน 1.5-4 ชั่วโมง หลังจากที่ได้รับยา

เมื่อให้ยาเซฟไตรอะโซน 0.5-2 กรัม ทุก 12 หรือ 24 ชั่วโมง เข้าทางกล้ามเนื้อ หรือหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที โดยให้ยาหลายครั้ง (Multiple dose) แก่คนสุขภาพดี พบว่าระดับยาในเลือดที่ Steady state ในวันที่ 4 ของการได้รับยา จะสูงกว่าระดับยาในเลือดโดยให้ยาเพียงครั้งเดียว ประมาณร้อยละ 15-36

การให้ยาเซฟไตรอะโซน 0.5 และ 1.5 กรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ แก่คนสุขภาพดี พบว่าระดับยาในเลือดสูงสุดเฉลี่ย คือ 151 และ 286 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ เมื่อให้ยาในขนาดเท่ากัน พบว่า การให้ยาเข้าทางกล้ามเนื้อจะทำให้มีระดับยาในเลือดเฉลี่ยสูงสุดต่ำกว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำประมาณร้อยละ 50 ในขณะที่พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (AUC) ไม่แตกต่างกัน หลังจากที่ได้รับยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง การให้ยาทั้ง 2 แบบนี้ จะทำให้มีระดับยาในเลือดเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน

3.2 การกระจายตัว (Distribution)

เมื่อให้ยาทางกล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ ยาเซฟไตรอะโซนจะกระจายได้ดี ในเนื้อเยื่อและของเหลวในร่างกาย ได้แก่ ไขน้ำดี ปอด กระดูก น้ำดี เนื้อเยื่อของต่อมลูกหมาก มดลูก กล้ามเนื้อเล็กๆ ในหัวใจ น้ำลาย น้ำตา เยื่อหุ้มปอด เยื่อช่องท้อง ไชข้อ และของเหลว ในเยื่อช่องท้อง

ปริมาตรการกระจายของยาเซฟไตรอะโซน (Volume of distribution, Vd) จะขึ้นอยู่กับขนาดยา และมีค่าอยู่ระหว่าง 5.8-13.5 ลิตร ในคนสุขภาพดี เมื่อให้ยาเซฟไตรอะโซน 0.5 กรัม และ 2 กรัม เพียงครั้งเดียว แก่คนสุขภาพดี พบว่าปริมาตรการกระจายของยาเฉลี่ย คือ 8.5-9.4 และ 10.0-11.4 ลิตร ตามลำดับ

ยาเซฟไตรอะโซนสามารถแพร่กระจายเข้าสู่ไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid, CSF) ได้ และจะแพร่กระจายได้มากขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมอง แต่การกระจายของยาในน้ำเลี้ยงลูกตาจะน้อย การจับของยาเซฟไตรอะโซนกับพลาสมาโปรตีนจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้น โดยพบว่าจะลดลงแบบไม่เป็นเส้นตรง เมื่อความเข้มข้นของยาเพิ่มขึ้น

ยาเซฟไตรอะโซนสามารถผ่านรกและกระจายเข้าสู่น้ำคร่ำได้ โดยระดับยาสูงสุด จะเกิดขึ้นภายใน 4-8 ชั่วโมง หลังจากที่ได้รับยา นอกจากนี้ยาเซฟไตรอะโซนสามารถกระจายเข้าสู่ น้ำนมได้เล็กน้อย โดยระดับยาสูงสุดในน้ำนมจะเกิดขึ้นภายใน 4-6 ชั่วโมง หลังจากที่ได้รับยา และค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในน้ำนมกับเวลา มีค่าประมาณร้อยละ 3-4 เมื่อเปรียบเทียบกับในเลือด

3.3 การกำจัดยา (Elimination)

ยาเซฟไตรอะโซนจะถูกกำจัดในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางตับและไต ยาจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ โดย Glomerular filtration เป็นหลัก นอกจากนี้ยายังถูกกำจัดออกทางอุจจาระ โดยผ่านทางน้ำดีอีกด้วย

เมื่อให้ยาเซฟไตรอะโซนแก่ผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของตับและไตปกติ พบว่า ร้อยละ 33-67 ของยาจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนที่เหลือจะถูกกำจัดออกทางอุจจาระในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ค่าครึ่งชีวิตของการกระจายยา (Distribution half-life, $t_{1/2\alpha}$) มีค่าเท่ากับ 0.12-0.7 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (Elimination half-life, $t_{1/2\beta}$) มีค่าเท่ากับ 5.4-10.9 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาจะเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง แต่ค่านี้จะเพิ่มขึ้นในเด็กแรกเกิดและผู้สูงอายุที่อายุมากกว่า 75 ปี

4. การใช้ยาทางคลินิก และประสิทธิภาพของยา (Clinical use and efficacy)[20-22]

4.1 การรักษาโรคติดเชื้อที่ได้รับการยอมรับแล้ว (Treatment of established infections)

4.1.1 การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (Urinary tract infections)

ยาเซฟไตรอะโซนนำมาใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะทั้งชนิดซับซ้อนและไม่ซับซ้อน (Complicated and uncomplicated urinary tract infections) ซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* หรือ *Proteus vulgaris* ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ ยาเซฟไตรอะโซน 0.25-3.0 กรัม/วัน โดยให้ยาทางกล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ 1-2 ครั้ง/วัน ขนาดยาที่นิยมใช้ คือ ยาเซฟไตรอะโซน 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 5-10 วัน

4.1.2 การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง (Lower respiratory tract infections)

ยาเซฟไตรอะโซนนำมาใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่าง (ได้แก่ ปอดบวม) ซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปทรงกลม (เช่น *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) หรือเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (เช่น *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*) ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ ยาเซฟไตรอะโซน 1-2 กรัม วันละครั้ง

4.1.3 การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (Septicemia)

ยาเซฟไตรอะโซนนำมาใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* หรือ *Klebsiella pneumoniae* ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา สำหรับผู้ใหญ่ ยาเซฟไตรอะโซน 1-2 กรัม วันละครั้ง สำหรับเด็กแรกเกิด เด็กทารก และเด็ก ใช้ยาเซฟไตรอะโซน 50-75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละครั้งหรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

4.1.4 การติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ (Sexually transmitted infections)

4.1.4.1 การติดเชื้อหนองใน (Infection due to uncomplicated gonorrhea)

โรคหนองในมีสาเหตุมาจากเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* โรคหนองในมักจะเกิดร่วมกับการติดเชื้อ Chlamydial และ Mycoplasmal ยาเซฟไตรอะโซนไม่สามารถใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อ 2 ตัว ดังกล่าวข้างต้นได้ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคหนองใน คือ ยาเซฟไตรอะโซน 250 มิลลิกรัม โดยให้ยาทางกล้ามเนื้อ เพียงครั้งเดียว

ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคสหรัฐอเมริกา (US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) และสถาบันกุมารเวชศาสตร์ของประเทศสหรัฐอเมริกา

(American Academy of Pediatrics, AAP) ได้แนะนำให้เด็กแรกเกิดที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อหนองใน ได้รับยาเซฟไตรอะโซนเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากมารดา ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยาเซฟไตรอะโซน 25-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (โดยขนาดยาที่ให้ไม่ควรเกิน 125 มิลลิกรัม) โดยให้ยาทางกล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ เพียงครั้งเดียว

ตาอักเสบในทารกเนื่องจากเชื้อหนองใน (Gonococcal ophthalmia neonatorum)

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาเซฟไตรอะโซน 125 มิลลิกรัม ทางกล้ามเนื้อ เพียงครั้งเดียว โดยไม่ได้ทายาปฏิชีวนะ (ซึ่งการใช้ยาทั้ง 2 อย่างร่วมกัน จะให้ผลดีในการรักษาตาอักเสบในทารกเนื่องจากเชื้อหนองใน แต่ผู้ป่วยก็ไม่มีอาการแสดงทางคลินิกหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงให้เห็นว่ามีการแพร่กระจายของเชื้อ CDC และ AAP แนะนำให้ใช้ยาเซฟไตรอะโซนเป็นเวลา 7 วัน โดยให้ยาทางกล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ ในการรักษา ตาอักเสบในทารกเนื่องจากเชื้อหนองใน

การอักเสบของอวัยวะภายในช่องเชิงกรานแบบเฉียบพลัน และอณฑะอักเสบ (Acute pelvic inflammatory disease and epididymitis)

CDC และ AAP แนะนำให้ใช้ยาเซฟไตรอะโซนร่วมกับยาอีริโทรมัยซิน (Erythromycin) ในการรักษา Acute PID ในเด็ก นอกจากนี้ CDC ยังแนะนำให้ใช้ยาเซฟไตรอะโซนร่วมกับยาดีออกซีไซคลิกลิน (Doxycycline) ในเด็กที่อายุมากกว่า 7 ปี

สำหรับผู้ใหญ่ที่อณฑะอักเสบ ซึ่งมีสาเหตุมาจาก *Neisseria gonorrhoeae* และ/หรือ *Chlamydia trachomatis* แนะนำให้ใช้ยาเซฟไตรอะโซน 250 มิลลิกรัม โดยให้ยาทางกล้ามเนื้อ เพียงครั้งเดียว หลังจากนั้นจึงรับประทานยาดีออกซีไซคลิกลิน เป็นระยะเวลา 7 วัน

4.1.4.2 การติดเชื้อหนองในเทียม (Non-gonococcal infections)

ซิฟิลิสระยะแรก และแผลริมอ่อน (Primary syphilis and Chancroid)

ผู้ป่วยที่เป็นซิฟิลิสจำนวน 27 คน ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเซฟไตรอะโซน 125 มิลลิกรัม ทางกล้ามเนื้อ เพียงครั้งเดียว พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 25 คน (คิดเป็นร้อยละ 93) ไม่มีอาการแสดงทางคลินิกหรือผลตรวจที่แสดงว่ามีการติดเชื้อ ภายหลังจากที่รักษาไปแล้ว 3 เดือน

CDC และแพทย์หลายท่าน แนะนำให้ฉีดยาเซฟไตรอะโซน 250 มิลลิกรัม เข้าทางกล้ามเนื้อ เพียงครั้งเดียว เพื่อรักษาแผลที่อวัยวะเพศ นอกจากนี้ยังแนะนำให้ใช้ยาเซฟไตรอะโซนแทนยาอีริโทรมัยซิน ในการรักษาแผลริมอ่อนที่มีสาเหตุมาจาก *Haemophilus ducreyi*

4.1.5 การติดเชื้อที่ผิวหนัง เนื้อเยื่ออ่อน กระดูก และข้อ (Skin, soft tissue bone and joint infections)

การติดเชื้อที่ผิวหนัง และ โครงสร้างของผิวหนังมีสาเหตุมาจากเชื้อ

Susceptible *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* (group A β -hemolytic streptococci), *Viridans streptococci*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides fragilis* หรือ *Peptostreptococcus*

การติดเชื้อที่กระดูก และข้อมีสาเหตุมาจากเชื้อ Susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* หรือ *Klebsiella pneumoniae*

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ ยาเซฟไตรอะโซน 2 กรัม/วัน โดยให้ยาทางกล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ แต่สามารถใช้ยาเซฟไตรอะโซนในขนาดสูงได้ถึง 2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อที่มีการดื้อยา สำหรับระยะเวลาในการรักษาจะแตกต่างกันไป การติดเชื้อที่กระดูก อาจต้องใช้เวลาในการรักษานานกว่า 2 เดือน

4.1.6 การติดเชื้อแบคทีเรียชนิดรุนแรง (Serious bacterial infections)

เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาเซฟไตรอะโซน 2 กรัม วันละครั้ง และยา เซฟฟูรอกซิม (Cefuroxime) 1.5 กรัม ร่วมกับยาเจนตาไมซิน 80 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรง จำนวน 64 คน พบว่า อัตราการหายจากโรค (Cure rate) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาเซฟไตรอะโซน และใช้ยา 2 ตัวร่วมกัน มีค่าเท่ากับร้อยละ 94 และ 75 ตามลำดับ ประสิทธิภาพของการใช้ยาเซฟไตรอะโซน 2 กรัม วันละครั้ง เทียบเท่ากับการใช้ยาเซฟโทรแทกซิม 2 กรัม ทุก 4 ชั่วโมง

4.1.7 การติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อหุ้มสมอง (Bacterial meningitis)

ยาเซฟไตรอะโซนนำมาใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อหุ้มสมอง ซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อ *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* หรือ *Streptococcus pneumoniae* นอกจากนี้ยาเซฟไตรอะโซนยังนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อหุ้มสมองและการติดเชื้อที่ระบบประสาทส่วนกลางอื่นๆ ซึ่งมีสาเหตุมาจาก Enterobacteriaceae ที่ไวต่อยา (เช่น *Escherichia coli*, *Klebsiella*) อย่างไรก็ตามไม่ควรนำยาเซฟไตรอะโซนมาใช้เดี่ยวๆ ในการรักษาแบบ Empiric เมื่อมีการติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อหุ้มสมอง ซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อ *Listeria monocytogenes*, Enterococci, Staphylococci หรือ *Pseudomonas aeruginosa* ขนาดยาที่ใช้ในการ

รักษา คือ ยาเซฟไตรอะโซน 2 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง โดยให้ยาทางกล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ เป็นระยะเวลา 7-14 วัน

4.1.8 การติดเชื้อในผู้ป่วยโรคมะเร็ง (Infections in cancer patients)

ยาเซฟไตรอะโซนเป็นยาที่มีประโยชน์อย่างมากในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunocompromised patients) มีการศึกษาเรื่องการใช้ยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีนิวโทรฟิลต่ำ แล้วเกิดมีไข้ขึ้นมาพบว่าผู้ใหญ่ที่ใช้ยาเซฟไตรอะโซน 2-3 กรัม/วัน หรือเด็กที่ใช้ยาเซฟไตรอะโซน 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละครั้ง โดยยาเซฟไตรอะโซนเพียงตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่น ผู้ป่วยเหล่านี้หายจากภาวะไข่คิดเป็นร้อยละ 62.5-100

4.1.9 การติดเชื้ออื่นๆ (Miscellaneous infections)

สำหรับการติดเชื้อที่เชื้อหุ้มหัวใจ ซึ่งมีสาเหตุมาจาก Streptococcal หรือ Haemophilus ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา คือ ยาเซฟไตรอะโซน 2 กรัม วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

สำหรับผู้ป่วยไข้ไทฟอยด์ การใช้ยาเซฟไตรอะโซน 3-4 กรัม ทางหลอดเลือดดำ วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน จะมีประสิทธิภาพเท่ากับการใช้ยาคลอแรมเฟนิคอล (Chloramphenicol) ทางหลอดเลือดดำหรือโดยการรับประทาน เป็นระยะเวลา 14 วัน

4.2 การป้องกันการติดเชื้อ (Prophylaxis)

4.2.1 การป้องกันการติดเชื้อระหว่างการผ่าตัด (Perioperative prophylaxis)

ยาเซฟไตรอะโซนเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์การติดเชื้อระหว่างการผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับยาก่อนการผ่าตัด ประมาณ 0.5-2 ชั่วโมง เพื่อให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงพอที่จะป้องกันการติดเชื้อในระหว่างการผ่าตัด

ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาเซฟไตรอะโซนที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ (Minimum inhibitory concentration, MIC) แสดงดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาเซฟไตรอะโซนที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ[20]

เชื้อ	MIC ₉₀ (ug/mL)
Gram-positive Aerobic Bacteria	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3-8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16-50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.15-0.25
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.06-0.78
Viridans streptococci	0.5-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.15-0.25
Gram-negative Aerobic Bacteria	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> nonpenicillinase-producing	0.002-0.02
penicillinase-producing	0.001-0.15
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.003-0.03
Enterobacteriaceae ได้แก่ <i>Citrobacter</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Providencia</i> และ <i>Yersinia enterocolitica</i>	0.05-4
<i>Proteus mirabilis</i>	0.006-0.1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.12-8
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.5-25
<i>Serratia marcescens</i>	0.25-32
<i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Salmonella paratyphi</i> , <i>Salmonella</i> <i>sendi</i> , <i>Salmonella typhi</i> และ <i>Salmonella typhimurium</i>	0.04-0.1
<i>Shigella</i>	0.02-0.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥ 64
<i>Moraxella</i> และ <i>Eikenella corrodens</i>	1-2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	64

ตารางที่ 2.2 ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาเซฟไตรอะโซนที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ[20] (ต่อ)

เชื้อ	MIC ₉₀ (ug/mL)
Anaerobic Bacteria	
<i>Actinomyces, Fusobacterium, Lactobacillus, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propionibacterium</i> และ <i>Veillonella</i>	0.5-16
<i>Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron</i> และ <i>Bacteroides vulgatus</i>	≥ 32
Chlamydia	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	8-32

5. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction)[20-22]

5.1 อาการเฉพาะที่ (Local reactions)

- ปวดบริเวณที่ฉีดยา (Pain) มีลักษณะแข็ง (Induration) และ แข็งกดเจ็บ (Tenderness) พบได้ประมาณร้อยละ 1

- หลอดเลือดดำอักเสบ (Phlebitis) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ

5.2 Hypersensitivity

- ผื่นผิวหนัง (Rash) พบได้ประมาณร้อยละ 1.7

- อาการคัน (Pruritus) ไข้ (Fever) หนาวสั่น (Chill) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

5.3 ระบบเลือด

- ภาวะมีเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้น (Eosinophilia) พบได้ประมาณร้อยละ 6
ภาวะมีเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น (Thrombocytosis) พบได้ประมาณร้อยละ 5.1 และภาวะมีเม็ดเลือดขาวน้อยลง (Leukopenia) พบได้ประมาณร้อยละ 2.1

- ภาวะโลหิตจาง (Anemia) ภาวะโลหิตจางเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตก (Hemolytic anemia)
ภาวะมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยลง (Neutropenia) ภาวะมีเม็ดเลือดขาวชนิด ลิมโฟไซต์น้อยลง (Lymphopenia) ภาวะมีเกล็ดเลือดน้อยลง (Thrombocytopenia) และ Prothrombin time นานกว่าปกติ พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

5.4 ระบบทางเดินอาหาร

- ท้องเสีย (Diarrhea) พบได้ประมาณร้อยละ 2.7
- คลื่นไส้ (Nausea) หรืออาเจียน (Vomiting) และ การรับรสเปลี่ยนแปลงไป (Dysgeusia)

พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

5.5 ตับ

- แอสปาเตสอะมิโนทรานสเฟอเรส (Aspartate aminotransferase, AST) เพิ่มขึ้น พบได้ประมาณร้อยละ 3.1 หรือ อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (Alanine aminotransferase, ALT) เพิ่มขึ้น พบได้ประมาณร้อยละ 3.3

- การเพิ่มขึ้นของอัลคาไลน์ฟอสฟาเทส (Alkaline phosphatase, ALP) และบิลิรูบิน (Bilirubin) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

5.6 ไต

- ยูเรียไนโตรเจน (BUN) มีค่าเพิ่มขึ้น พบได้ประมาณร้อยละ 1.2

- การเพิ่มขึ้นของค่าซีรัมครีอะตินีน (Serum creatinine, Scr) และการพบผลึกในปัสสาวะ พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

5.7 ระบบประสาทส่วนกลาง

- อาการปวดศีรษะ(Headache) หรือมึนงง (Dizziness) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

5.8 อาการอื่นๆ

- เหงื่อออกมาก (Diaphoresis) และหน้าแดง (Flushing) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

5.9 อาการที่พบได้น้อย (น้อยกว่าร้อยละ 0.1)

ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย (Dyspepsia) ใจสั่น (Palpitation) ชัก (Seizure) นิ่วในไต (Nephrolithiasis) หลอดลมตีบ (Bronchospasm) การแพ้ยาอย่างรุนแรง (Anaphylaxis)

6 ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ (Precautions and contraindications)/[20-22]

ยาเซฟไตรอะโซนมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน หรือเพนนิซิลลิน นอกจากนี้ยาเซฟไตรอะโซนยังมีข้อห้ามใช้ในทารกที่มีภาวะเหลือง (Hyperbilirubinemic neonates) โดยเฉพาะอย่างยิ่งทารกที่คลอดก่อนกำหนด เนื่องจากมีรายงานว่ายาเซฟไตรอะโซนสามารถแทนที่การจับของบิลิรูบินกับ Albumin binding site

การใช้ยาเซฟไตรอะโซนอาจทำให้เกิดการเจริญเติบโตของเชื้อที่ไม่ไวต่อยาได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Candida*, enterococci, *B. fragilis* หรือ *Pseudomonas aeruginosa* การดื้อยาของ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Enterobacter* บางสายพันธุ์อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างที่มีการใช้ยาเซฟ

ไตรอะโซน ดังนั้นควรเฝ้าสังเกตผู้ป่วยระหว่างที่มีการใช้ยา ถ้าผู้ป่วยมีการติดเชื้อใหม่ ควรให้การรักษาที่เหมาะสม

การใช้ยาเซฟไตรอะโซนควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคทางเดินอาหารและลำไส้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งลำไส้ใหญ่อักเสบ (Colitis) เนื่องจากมีรายงานว่าการใช้ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน อาจทำให้เกิดอาการท้องเสียซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อ *Clostridium difficile* และลำไส้ใหญ่อักเสบ (หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Antibiotic-associated pseudomembranous colitis)

เนื่องจากยาเซฟไตรอะโซนตกตะกอนในถุงน้ำดี ดังนั้นควรใช้น้ำอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคเกี่ยวกับถุงน้ำดี ทางเดินน้ำดี ตับ หรือตับอ่อน ถ้าผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาเซฟไตรอะโซน ควรมีการตรวจอัตราชาวคือ่วัยวะในช่องท้องระหว่างการรักษา

ถึงแม้ว่าไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง แต่ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับร่วมกับการทำงานของไตบกพร่อง ควรได้รับการตรวจวัดระดับยาในเลือดร่วมด้วย ผู้ป่วย 2 กลุ่มหลังนี้ ควรได้รับยาเซฟไตรอะโซนน้อยกว่า 2 กรัม/วัน

7 อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interactions)/20, 22, 23/

7.1 โพรเบนเนซิด (Probenecid)

การให้ยาโพรเบนเนซิด 500 มิลลิกรัม/วัน ร่วมกับยาเซฟไตรอะโซน พบว่ายาโพรเบนเนซิดไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซน โดยสันนิษฐานว่ายาเซฟไตรอะโซนถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก (โดย Glomerular filtration) และทางอื่นที่ไม่ใช่ทางไต อย่างไรก็ตามเมื่อให้ยาโพรเบนเนซิดในขนาดที่สูงขึ้น (1 หรือ 2 กรัม/วัน) ร่วมกับยาเซฟไตรอะโซน ยาโพรเบนเนซิดจะยับยั้งการขจัดยาเซฟไตรอะโซนออกทางน้ำดี และยาโพรเบนเนซิดจะแทนที่การจับของยาเซฟไตรอะโซนกับพลาสมาโปรตีน

7.2 อะมิโนไกลโคไซด์ (Aminoglycoside)

ยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์จะเสริมฤทธิ์กับยาเซฟไตรอะโซนในการต้านเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Enterobacter* บางสายพันธุ์

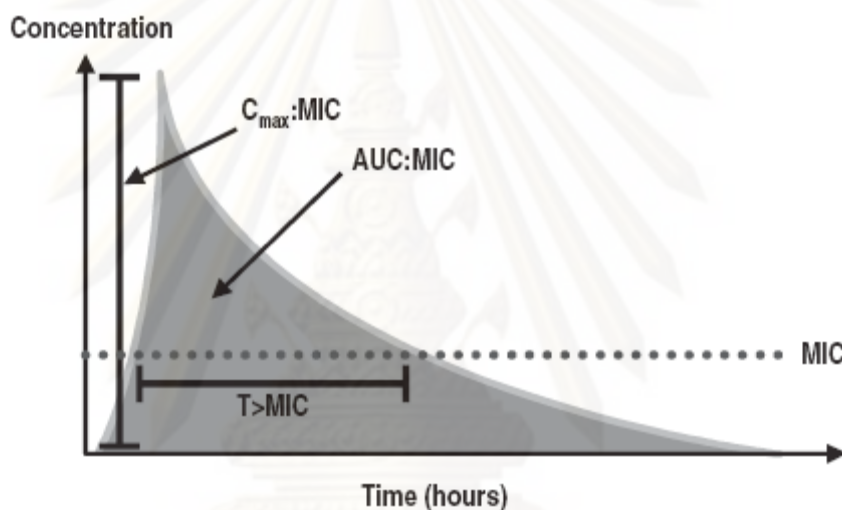
7.3 แอลกอฮอล์ (Alcohol)

มีรายงานการเกิด Disulfiram-like reaction ในผู้ป่วย 1 ราย ที่ดื่มแอลกอฮอล์ในขณะที่ได้รับยาเซฟไตรอะโซน อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าอาการนี้จะเกิดเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่มีโครงสร้างเบต้า-แลคแตม ซึ่งมี *N*-methylthiotetrazole (NMTT) side chain เช่น ยาเซฟาแมนดอล (Cefamandole) ยาเซฟเพอราโซน (Cefoperazone)

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เพื่อทำนายประสิทธิภาพของยา

(Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic predictors of efficacy)

การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ /เภสัชพลศาสตร์เกี่ยวกับประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อสามารถอธิบายโดยใช้ความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters, PK/PD parameters) และค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (Minimal inhibitory concentration, MIC) สำหรับยาปฏิชีวนะ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ /เภสัชพลศาสตร์ที่นำมาใช้ในการทำนายประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อ แสดงดังภาพที่ 2.3 [25, 26]



ภาพที่ 2.3 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ใช้ในการทำนายประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อ[25]

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ /เภสัชพลศาสตร์ที่นำมาใช้ในการทำนายประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อจะแตกต่างกันไปตามชนิดของยา (แสดงดังตารางที่ 2.3) ยาปฏิชีวนะบางชนิด เช่น ยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (Aminoglycosides) มีประสิทธิภาพมาก ถ้ามีอัตราส่วนของ $C_{max} : MIC$ สูง ในขณะที่ประสิทธิภาพของยาอะซิโทรมัซซิน (Azithromycin) ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (Fluoroquinolones) ยากลุ่มคีโตไลด์ (Ketolides) ยาแคปโตมัยซิน (Daptomycin) และยาไลเนโซลิด (Linezolid) จะสัมพันธ์กับอัตราส่วนของ $AUC : MIC$ ส่วนประสิทธิภาพของยากลุ่มเบต้าแลคแตม ดูได้จากเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่า MIC (Time above MIC, $T > MIC$) [25]

ตารางที่ 2.3 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลนศาสตร์จำแนกตามชนิดของยาปฏิชีวนะ[25]

Parameter correlating with efficacy	C_{max} :MIC	AUC:MIC	T > MIC
Examples	Aminoglycosides Fluoroquinolones	Azithromycin Fluoroquinolones Ketolides, linezolid daptomycin	Carbapenems Cephalosporins Macrolides, penicillins
Organism kill	Concentration-dependent	Concentration-dependent	Time-dependent
Therapeutic goal	Maximize exposure	Maximize exposure	Optimize duration of exposure

จากตารางที่ 2.3 จะเห็นได้ว่าแบบแผนของการฆ่าเชื้อของยาปฏิชีวนะแบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ

1. การฆ่าเชื้อที่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของระดับยาในเลือด (Concentration-dependent killing)

ข้อสำคัญของการฆ่าเชื้อแบบ Concentration-dependent คือ การทำให้บริเวณที่มีการติดเชื้อ (Site of infection) มีระดับยาสูงมาก ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลนศาสตร์ที่นำมาใช้ทำนายแบบแผนการฆ่าเชื้อของยาปฏิชีวนะแบบนี้ ได้แก่ C_{max} : MIC และ AUC : MIC

สำหรับยาที่มีแบบแผนการฆ่าเชื้อแบบ Concentration-dependent ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองทางคลินิกดีที่สุด เมื่อค่า C_{max} : MIC $\geq 10-12$ ค่า AUC : MIC $\geq 25-30$ ในกรณีติดเชื้อไม่รุนแรง หรือในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายปกติ และค่า AUC : MIC $\geq 100-125$ ในกรณีติดเชื้อรุนแรง หรือในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง[25-28] จากการศึกษาของ Moore และคณะ[29] พบว่า ค่า C_{max} : MIC มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ โดยอัตราการตอบสนองทางคลินิกจะมีค่ามากกว่าร้อยละ 88 ในกรณีที่ค่า C_{max} : MIC ≥ 10 การศึกษาของ Forrest และคณะ[30] พบว่า เมื่อให้ยาซิโปรฟลอกซาซิน (Ciprofloxacin) แก่ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาล (Nosocomial pneumonia) ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิกและมีการกำจัดเชื้อออกจากร่างกายมากที่สุด เมื่อค่า AUC : MIC ≥ 125

2. การฆ่าเชื้อที่ขึ้นอยู่กับเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่า MIC (Time-dependent killing)

ข้อสำคัญของการฆ่าเชื้อแบบ Time-dependent คือ การทำให้เชื้อสัมผัสกับยานานที่สุด โดยยาจะมีประสิทธิภาพดีที่สุด เมื่อระดับยาในเลือดมีค่าประมาณ 2-4 เท่าของ MIC[24] ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลนศาสตร์ที่นำมาใช้ทำนายแบบแผนการฆ่าเชื้อของยาปฏิชีวนะแบบนี้ ได้แก่ T > MIC

ค่า $T > MIC$ ที่ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิกดี จะมีค่าแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับ (1) เชื้อ (2) บริเวณที่มีการติดเชื้อ และ (3) ยา แต่โดยทั่วไปแล้ว ค่า $T > MIC$ ส่วนมากมีค่าประมาณร้อยละ 40-50 ของช่วงที่ให้ยา (Dosing interval) ถึงจะทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองทางคลินิกดี [25-28] สำหรับยาปฏิชีวนะที่มีค่าครึ่งชีวิตนาน เช่น ยาแวนโคมัยซิน (Vancomycin) และยาเซฟไตรอะโซน ยาจะมีประสิทธิภาพดี เมื่อค่า $T > MIC$ มีค่าร้อยละ 80-100 ของระยะห่างของการให้ยา [24] ยาเซฟไตรอะโซนมีแบบแผนของการฆ่าเชื้อแบบ Time-dependent killing ดังนั้นค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลนศาสตร์ที่นำมาใช้ทำนาย คือ ค่า $T > MIC$ โดยยาจะมีประสิทธิภาพดี เมื่อค่า $T > MIC$ มีค่าร้อยละ 80-100 ของระยะห่างของการให้ยา

การทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Patel และคณะ (1981) [13] ได้ทำการศึกษาเรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซน ในคนสุขภาพดี ทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 12 คน อาสาสมัครแต่ละคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 0.5, 1 และ 2 กรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที การศึกษานี้มีรูปแบบการวิจัยแบบซิงข้ามสลับ (Crossover design) อาสาสมัครได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 17 ครั้ง ณ เวลาก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 10, 20, 30, 35, 40, 50 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา ผลการศึกษา พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) เซฟไตรอะโซนขนาด 0.5, 1 และ 2 กรัม มีค่า 6.5 ± 0.7 , 6.2 ± 0.8 และ 5.9 ± 0.7 ชั่วโมง ตามลำดับ ปริมาตรการกระจายยา (Vd) เซฟไตรอะโซนขนาด 0.5, 1 และ 2 กรัม มีค่า 8.5 ± 1.1 , 9.0 ± 1.1 และ 10.1 ± 1.0 ลิตร ตามลำดับ ค่าการกำจัดของยา (CL) เซฟไตรอะโซนขนาด 0.5, 1 และ 2 กรัม มีค่า 929 ± 150 , 1007 ± 130 และ 1190 ± 150 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ตามลำดับ ปริมาตรการกระจายยา และค่าการกำจัดยา มีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่อเพิ่มขนาดยา เนื่องจากความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีนของยาเซฟไตรอะโซน จะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา (Concentration-dependent plasma protein binding)

Pollock และคณะ (1982) [31] ได้ทำการศึกษาเรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซน ในคนสุขภาพดี ทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 44 คน โดยได้แบ่งอาสาสมัครออกเป็น 4 กลุ่ม เพื่อให้ยาเซฟไตรอะโซนขนาด 0.5, 1, 2 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง และ 2 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง อาสาสมัครได้รับการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที และถูกเจาะเลือด 2 วัน คือ วันที่ 1 และวันที่ 4 ของการศึกษา สำหรับคนที่ได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 0.5, 1, 2 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง ในวันแรกของการศึกษาได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 12 ครั้ง ณ เวลาก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 10, 20, 30, 40 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 2, 4, 8, และ 12 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา ส่วนคนที่ได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 2 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง ในวันแรกของการศึกษาได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 13

ครั้ง ณ เวลาก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15, 30, 40 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา เมื่อพิจารณาขนาดยาที่ใช้ทั้ง 4 ความแรง พบว่า ในวันแรกของการศึกษา ระดับยาในพลาสมาสูงสุดเฉลี่ยมีค่าเท่ากับ 79 ถึง 255 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และวันที่ 4 ของการศึกษา ระดับยาในพลาสมาสูงสุดเฉลี่ยมีค่าเท่ากับ 101 ถึง 280 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ความเข้มข้นต่ำสุด ณ เวลาที่ 12 ชั่วโมง ของวันแรกของการศึกษา มีค่าเท่ากับ 15 ถึง 45 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และมีค่าเท่ากับ 20 ถึง 59 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในวันที่ 4 ของการศึกษา ยาเซฟไตรอะโซนมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาว (6.3 ถึง 6.9 ชั่วโมง) และไม่ขึ้นอยู่กับขนาดยา ค่าการกำจัดของยามีค่าอยู่ระหว่าง 1002 ถึง 1449 มิลลิลิตร/ชั่วโมง

McNamara และคณะ (1982)/32/ ได้ทำการศึกษาเรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนขนาด 3 กรัม ทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 6 คน อาสาสมัครแต่ละคนได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำ และได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 19 ครั้ง ณ เวลาก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 10, 20, 30 นาที ต่อไปที่เวลา 1.5, 2.5, 3.5, 5, 7, 9, 11, 14, 24, 28, 32, 34, 38, 48 และ 52 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา ผลการศึกษา พบว่า ค่า พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (AUC) มีค่าเท่ากับ 2725 ± 293 ชั่วโมง * ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยามีค่าเท่ากับ 8.0 ± 0.7 ชั่วโมง ปริมาตรการกระจายยามีค่าเท่ากับ 12.7 ± 0.9 ลิตร และค่าการกำจัดของยามีค่าเท่ากับ 18.5 ± 2.1 มิลลิลิตร/นาที

Zhou และคณะ (1985)/14/ ได้ทำการศึกษาเรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในอาสาสมัครชาวจีนสุขภาพดี ทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 6 คน อาสาสมัครแต่ละคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม โดยได้รับยาเข้าทางหลอดเลือดดำ และทางกล้ามเนื้อ การศึกษานี้มีรูปแบบการวิจัยแบบเชิงข้ามสลับ (Crossover design) และเว้นระยะการบริหารยาห่างจากครั้งแรก 1 สัปดาห์ (Washout period) อาสาสมัครได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 11 ครั้ง ณ เวลา ก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15, 30, 45 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 2, 4, 8, 12, 24 และ 36 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา ผลการศึกษา พบว่า ค่าครึ่งชีวิตและ พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา มีค่าไม่แตกต่างกัน ($P > 0.05$) ระหว่างการให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำ และทางกล้ามเนื้อ

อรรวรรณ ศรีสกุลชัย (2538)/33/ ได้ทำการศึกษาเรื่อง ชีวสมมูลของยานิดเข้ากล้ามเนื้อเซฟไตรอะโซน ทำการศึกษาในอาสาสมัครชาวไทยสุขภาพดีจำนวน 12 คน อาสาสมัครแต่ละคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม ที่ผลิตโดยบริษัทยา 3 บริษัท การศึกษานี้มีรูปแบบการวิจัยแบบเชิงข้ามสลับ และเว้นระยะการบริหารยาห่างจากครั้งแรก 1 สัปดาห์ อาสาสมัครได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 11 ครั้ง ณ เวลาก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15, 30 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12 และ

24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา ผลการศึกษา พบว่า ยาเซฟไตรอะโซนที่ผลิตโดยบริษัทยาทั้ง 3 บริษัท มีค่าชีวสมมูลที่ไม่แตกต่างกัน ($P > 0.05$)

Patel และคณะ (1984)[34] ได้ทำการศึกษาเรื่อง เกสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซน ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จำนวน 30 คน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มย่อย ได้แก่ ผู้ป่วยล้างไต ($n=12$) ผู้ป่วย Mild renal impairment ($n=6$) ผู้ป่วย Moderate renal impairment ($n=6$) ผู้ป่วย Severe renal impairment ($n=6$) ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 15 นาที สำหรับผู้ป่วยล้างไตได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 8 ครั้ง ณ เวลา ก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา และก่อนล้างไตครั้งต่อไป ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 15 ครั้ง ณ เวลา ก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15, 20, 25, 30, 45 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา ผลการศึกษา พบว่า การทำงานของไตที่ลดลงมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เมื่อให้ยาในขนาดที่น้อยกว่า 2 กรัม/วัน ส่วนในผู้ป่วยล้างไต พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยามีค่ามากกว่าคนปกติ ดังนั้นควรติดตามระดับยาในเลือด และควรปรับขนาดยาเมื่อมีความจำเป็น

Acharya และคณะ (1994)[15] ได้ทำการศึกษาเรื่อง เกสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยใช้ไตฟอยท์ จำนวน 10 คน ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 3 กรัม วันละครั้ง ติดต่อกัน 3 วัน ทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดในวันที่ 1 และ 3 ของการให้ยา โดยในแต่ละวันผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 14 ครั้ง ณ เวลา ก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15, 30, 45 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา ผลการศึกษา พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในวันที่ 1 และ 3 มีค่าไม่แตกต่างกัน ($P > 0.05$) นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยใช้ไตฟอยท์มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างจากคนสุขภาพดี เนื่องจากภาวะไข้ การอักเสบของลำไส้เล็ก ดับ และม้ามส่งผลให้อวัยวะเหล่านี้โตขึ้น และเกิดการสะสมของน้ำที่อยู่นอกเส้นเลือด ทำให้ปริมาตรการกระจายยาเพิ่มขึ้น

Joynt และคณะ (2001)[11] ได้ทำการศึกษาเรื่อง เกสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซน วันละครั้ง ในผู้ป่วยหนัก จำนวน 11 คน ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 2 กรัม วันละครั้ง ทางหลอดเลือดดำ และ ได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 19 ครั้ง ณ เวลา 0, 5, 10, 20, 30 นาที ระหว่างที่ได้รับยาครั้งแรก ต่อไปที่เวลา 1, 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 210, 450, 690, 930, 1170 และ 1410 นาที หลังจากเสร็จสิ้นการได้รับยาครั้งสุดท้าย ผลการศึกษา พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยหนักจำนวน 11 คน สามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติ ($n=9$) และกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ($n=2$) ผู้ป่วยหนักที่มีการทำงานของไตปกติมีค่าการกำจัดยา (CL) และ

ปริมาตรการกระจายยา (Vd) เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีอาการไม่หนัก เนื่องจากผู้ป่วยหนักมีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ส่งผลให้ยาเซฟไตรอะโซนในรูปอิสระมีมากขึ้น ทำให้ยาถูกขจัดออกได้มากขึ้น

รายละเอียดของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มต่างๆ และในขนาดยาที่ต่างกัน แสดงดังตารางที่ 2.4

ตารางที่ 2.4 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มต่างๆ และในขนาดยาที่ต่างกัน

กลุ่มประชากรและ ขนาดยา	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd (L)	CL (mL/min)
ผู้ใหญ่สุขภาพดี				
0.5 g IV single dose[13]	551 \pm 91	6.5 \pm 0.7	8.5 \pm 1.1	15.5 \pm 2.5
0.5 g IV q 12 hr[31]				
Day 1	-	6.1	9.19 \pm 1.31	16.7 \pm 3.9
Day 4	-	6.4	10.16 \pm 2.54	17.4 \pm 3.2
1 g IV single dose[13]	1006 \pm 118	6.2 \pm 0.8	9.0 \pm 1.1	16.8 \pm 2.2
1 g IV single dose[14]	1507 \pm 210	8.1 \pm 0.3	8.5 \pm 1.3	11.3 \pm 1.8
1 g IM single dose[14]	1493 \pm 154	8.2 \pm 0.5	-	-
1 g IV q 12 hr[31]				
Day 1	-	6.4	9.66 \pm 1.30	17.62 \pm 3.45
Day 4	-	6.4	11.06 \pm 1.73	19.90 \pm 3.50
1 g IM single dose[33]				
Brand A	1769 \pm 205	7.08 \pm 0.84	-	-
Brand B	1772 \pm 165	6.36 \pm 0.66	-	-
Brand C	1982 \pm 205	8.18 \pm 0.85	-	-
2 g IV single dose[13]	1703 \pm 203	5.9 \pm 0.7	10.1 \pm 1.0	19.8 \pm 2.5
2 g IV q 12 hr[31]				
Day 1	-	6.4	11.40 \pm 1.64	20.55 \pm 3.55
Day 4	-	6.5	13.52 \pm 1.89	24.15 \pm 3.57
3 g IV single dose[32]	2725 \pm 293	8.0 \pm 0.7	12.7 \pm 0.9	18.5 \pm 2.1

ตารางที่ 2.4 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มต่างๆ และในขนาดยาที่ต่างกัน
(ต่อ)

กลุ่มประชากรและ ขนาดยา	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd (L)	CL (mL/min)
ผู้ป่วย				
<u>ไตทำงานบกพร่อง/34/</u>				
1 g IV single dose				
mild renal impairment	-	11.7	12.7 ± 1.8	11.8 ± 4.2
moderate renal impairment	-	13.1	10.3 ± 2.0	8.8 ± 1.6
severe renal impairment	-	14.4	11.5 ± 1.7	10.1 ± 3.0
ล้างไต	-	17.3	13.8 ± 3.2	9.0 ± 1.2
<u>ไข้ไทฟอยด์/15/</u>				
3 g IV q 24 hr นาน 3 วัน				
Day 1	1428 ± 335	5.2 ± 1.2	16.1 ± 3.3	37 ± 11
Day 3	1473 ± 394	5.3 ± 1.3	17.0 ± 2.3	39 ± 11
<u>ผู้ป่วยหนัก/11/</u>				
2 g IV q 24 hr				
ไตปกติ	-	6.4 ± 1.1	20 ± 3.3	41 ± 12
ไตบกพร่อง	-	21.4 ± 9.8	33.5 ± 11	20 ± 3.1

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

วัสดุและอุปกรณ์

ก ยา

1. ยาเซฟไตรอะโซน ไดโซเดียม 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ
(Cef-3[®], บริษัทสยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด) Lot no. 99C007
2. เฮปาริน 5,000 i.u./u.i./mL
(Heparin LEO[®], Leo Pharma Inc., Denmark) Lot no. DC9697

ข สารเคมี

1. สารมาตรฐานเซฟไตรอะโซน (Standard substance ceftriaxone sodium sterile)
(Siam Bheasach, Thailand) Lot No. 07020610506
2. สารมาตรฐานไซโปรฟลอกซาซิน (Working standard substance ciprofloxacin as lactate, mono) (Siam Bheasach, Thailand) Lot No. 08081117632
3. เมทานอล เอชพีแอลซี เกรด (Methanol HPLC grade)
(Burdick & Jackson, Korea) Lot No. I7AG1H
4. อะซิโตไนไตรล์ เอชพีแอลซี เกรด (Acetonitrile HPLC grade)
(Burdick & Jackson, Korea) Lot No. I9VA1H
5. คลอโรฟอร์ม เอชพีแอลซี เกรด (Chloroform HPLC grade)
(Lab-Scan, Thailand) Lot No. 08020100
6. ไตรเอทิลเอมีน เอชพีแอลซี เกรด (Triethylamine HPLC grade)
(Fisher Scientific, UK) Lot No. 0737933
7. กรดอะซิติก (Acetic acid)
(BDH, England) Lot No. K32754317 349
8. กรดฟอสฟอริก 85% (Phosphoric acid, 85%)
(Mallinckrodt, USA) Lot No. 2796 X26A01
9. แอมโมเนียมอะซิเตต (Ammonium acetate)
(Merck, Germany) Lot No. A341716 143
10. พลาสมาที่ปราศจากยา (Pooled drug free plasma)
(Thai red cross society, Thailand)

ค เครื่องมือ และอุปกรณ์

1. ตัวกรองสิ่งสกปรกในระบบสุญญากาศ (Vacuum Filter)
(รุ่น DOA-P504-BN, Gast manufacturing Inc, USA)
2. เครื่องชั่งวิเคราะห์ 4 ตำแหน่ง (Analytical balance)
(รุ่น AB104-S, Mettler Toledo, Switzerland)
3. เครื่องไล่อากาศ (Sonicator)
(รุ่น S 100 H, Elma, Germany)
4. เครื่องผสมสารละลาย (Vortex mixer)
(Vortex-Genie, Scientific Industries Inc, USA)
5. เครื่องหมุนเหวี่ยง (Centrifuge)
(รุ่น Z 323 K, Hermle, Germany)
6. เครื่องวัดค่า พีเอช (pH meter)
(Mettler Toledo, Switzerland)
7. ตู้แช่แข็ง -20 องศาเซลเซียส (Freezer)
(Sanyo, Japan)
8. เครื่องโครมาโทกราฟีแบบของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) (Dionex, Germany)
 - HPLC pump (รุ่น P 680A LPG-4, Dionex, Germany)
 - เครื่องฉีดตัวอย่างอัตโนมัติ (autosampler) (รุ่น ASI-100, Dionex, Germany)
 - UV/VIS detector (รุ่น UVD 170U, Dionex, Germany)
 - คอลัมน์ (μ -Bondapak C18 10um 125A 3.9 x 300 mm column, Waters, Ireland)
 - Guard holder universal (รุ่น WAT046910, Waters, USA)
 - Guard column (μ -Bondapak C18 10um 3.9 x 20 mm, Waters, Ireland)
9. เครื่องแก้ว
(Pyrex, USA และ Schott Duran, Germany)
10. บีเปด (ขนาด 0.5, 1, 2, 5 มิลลิลิตร)
(HBG, Germany)
11. ไนลอนเมมเบรนฟิวเตอร์ 47 มิลลิเมตร 0.45 ไมครอน (Nylon membrane filters)
(Whatman, England)

12. ไนลอนไซริงก์ฟิวเตอร์ 13 มิลลิเมตร 0.45 ไมครอน (Nylon syringe filter)
(Filtrex, USA)
13. พาราฟิล์ม (Parafilm)
(Pechiney, USA)
14. เครื่องควบคุมการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (Syringe pump)
(Terumo, Japan)
15. กระบอกฉีดยา (ขนาด 1, 3, 5, 10, 20, 50 มิลลิลิตร)
(Terumo, Philippines)
16. เข็มฉีดยา (เบอร์ 18 ขนาด 1.5 นิ้ว และเบอร์ 21 ขนาด 1.5 นิ้ว)
(Terumo, Japan)
17. Surflo[®] IV catheter เบอร์ 22 ขนาด 1 นิ้ว
(Terumo, Philippines)
18. Surflo[®] Injection plug
(Terumo, USA)
19. Surflo[®] winged infusion set เบอร์ 21 ขนาด ¾ นิ้ว
(Terumo, Japan)
20. หลอดที่มีสารกันเลือดแข็งชนิด EDTA 3 มิลลิลิตร (EDTA tube)
(BD Vacutainer[®], USA)

วิธีดำเนินการวิจัย

1. วิธีการวิเคราะห์ระดับยาเซฟไตรอะซอน

ระดับยาเซฟไตรอะซอนในพลาสมาถูกวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีแบบของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) วิธีวิเคราะห์นี้ได้คัดแปลงมาจากวิธีวิเคราะห์ระดับยาเซฟไตรอะซอนในพลาสมาจากวิทยานิพนธ์ของอรวรรณ ศรีสกุลชัย[33] ขั้นตอนการวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมามีดังนี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.1 การเตรียมสารละลายมาตรฐาน (Standard solution)

1.1.1 การเตรียม Stock solution ของยาเซฟไตรอะโซน

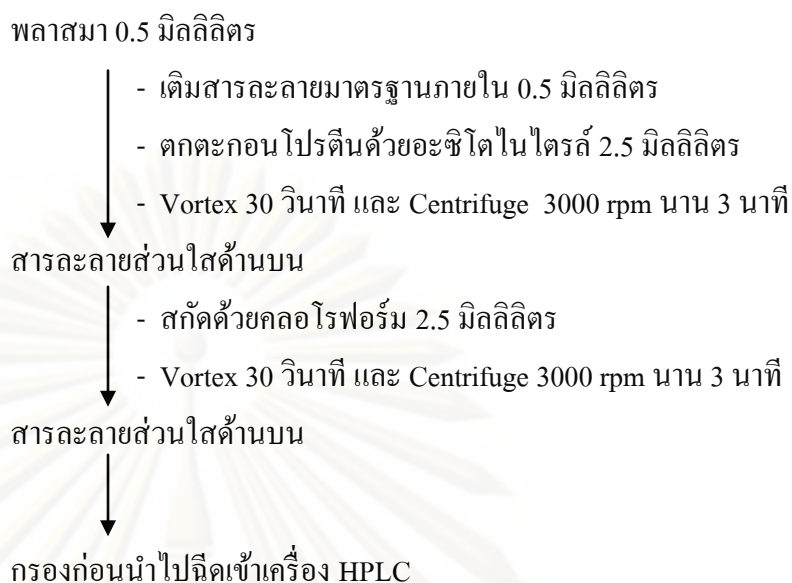
เตรียม Stock solution ของยาเซฟไตรอะโซนความเข้มข้น 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยการชั่งยาเซฟไตรอะโซน 0.1205 กรัม นำมาละลายน้ำ และปรับปริมาตรจนครบ 10 มิลลิลิตร หลังจากนั้นจึงนำ Stock solution มาเจือจางด้วยน้ำ เพื่อเตรียม Working solution ของยาเซฟไตรอะโซน 2 ความเข้มข้น คือ 1.0 และ 0.1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

1.1.2 การเตรียม Stock internal standard solution ของยาไซโปรฟลอกซาซิน

ขั้นตอนแรก คือ เตรียม Stock solution ของยาไซโปรฟลอกซาซิน (Ciprofloxacin) โดยการชั่งยาไซโปรฟลอกซาซิน 0.1367 กรัม นำมาละลายน้ำ และปรับปริมาตรจนครบ 10 มิลลิลิตร (ยาไซโปรฟลอกซาซินความเข้มข้น 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) ขั้นตอนที่ 2 คือ การเตรียม 0.1 M Ammonium acetate buffer pH 5.0 โดยการชั่งแอมโมเนียมอะซิเตต (Ammonium acetate) 0.7700 กรัม นำมาละลายน้ำ และปรับปริมาตรจนครบ 100 มิลลิลิตร จากนั้นจึงนำสารละลายนี้มาปรับ pH ให้ได้ 5.0 ± 0.1 ด้วยกรดอะซิติก (Acetic acid) ขั้นตอนสุดท้าย คือ การเตรียมสารมาตรฐานภายใน (Internal standard) โดยการปิเปต Stock solution ของยาไซโปรฟลอกซาซิน 0.8 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วย 0.1 M Ammonium acetate buffer pH 5.0 จนครบ 100 มิลลิลิตร

1.2 การเตรียมตัวอย่างพลาสมา

ปิเปตพลาสมา และสารมาตรฐานภายใน มาอย่างละ 0.5 มิลลิลิตร ใส่ในหลอดทดลอง หลังจากนั้นจึงเติม อะซิโตไนไตรล์ (Acetonitrile) 2.5 มิลลิลิตร เพื่อตกตะกอนโปรตีน นำหลอดทดลองไปปั่นนาน 30 วินาที โดยใช้เครื่องผสมสารละลาย (Vortex mixer) จากนั้นจึงนำไปปั่นโดยใช้เครื่องหมุนเหวี่ยง (Centrifuge) ที่ความเร็ว 3000 รอบต่อนาที นาน 3 นาที แยกเอาส่วนที่เป็นน้ำออกมาใส่ในหลอดทดลองอีกหลอดหนึ่ง จากนั้นจึงเติมคลอโรฟอร์ม (Chloroform) 2.5 มิลลิลิตร และนำไปปั่นโดยใช้เครื่องผสมสารละลาย นาน 30 วินาที จากนั้นจึงนำไปปั่นโดยใช้เครื่องหมุนเหวี่ยง ที่ความเร็ว 3000 รอบต่อนาที นาน 3 นาที แยกส่วนที่เป็นน้ำใสๆ ที่ลอยอยู่ด้านบนออกมาและนำมากรองผ่านไนลอนไซริงค์ฟิวเตอร์ 0.45 ไมครอน (Nylon syringe filter 0.45 μm) หลังจากนั้นจึงนำไปฉีดเข้าเครื่อง HPLC ขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างพลาสมาแสดงดังภาพที่ 3.1



ภาพที่ 3.1 การเตรียมตัวอย่างพลาสมา

1.3 เงื่อนไขของ HPLC

เครื่องมือ : HPLC, Dionex

คอลัมน์ : μ -Bondapak[®] (C18), Stainless steel column, 3.9 x 300 mm, 125^oA
10 μ m of dimethyloctadecylsilyl bonded amorphous silica

เครื่องตรวจวัดแสงยูวี : 270 นาโนเมตร

อัตราการไหล : 1.5 มิลลิลิตร/นาที

ความดัน : 158 กิโลกรัม/ตารางเซนติเมตร

อุณหภูมิ : อุณหภูมิห้อง

ปริมาตรในการฉีดสารแต่ละครั้ง : 20 ไมโครลิตร

เวลาที่สารแต่ละชนิดใช้ในการเคลื่อนผ่านคอลัมน์ (Retention time) :

ยาเซฟไตรอะโซน 4.0 นาที

ยาไซโปรฟลอกซาซิน 5.9 นาที

เฟสเคลื่อนที่ : น้ำ : เมทานอล : ไตรเอทิลเอมีน (675 : 325 : 4 v/v/v) ปรับ pH ให้ได้
3.0 \pm 0.1 ด้วยกรดฟอสฟอริก (Phosphoric acid) กรองผ่านไมลอนเมมเบรนฟิวเตอร์ 0.45
ไมครอน และไล่ฟองอากาศ (Degas) ก่อนนำมาใช้

1.4 การเตรียมเส้นกราฟของการสอบเทียบ (Standard calibration curve)

เปิด Working solution ของยาเซฟไตรอะโซน ใส่ในพลาสมาที่ปราศจากยา (Blank plasma) เพื่อเตรียมพลาสมาที่มียาเซฟไตรอะโซนความเข้มข้นต่างๆ 8 ความเข้มข้น ได้แก่ 5, 10, 30, 50, 100, 150, 200 และ 300 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พลาสมาที่มียาเซฟไตรอะโซนความเข้มข้นต่างๆ จะถูกนำมาวิเคราะห์ตามขั้นตอนที่ได้อธิบายแล้วข้างต้น

พื้นที่ใต้กราฟ (Peak area) ของยาเซฟไตรอะโซนและยาไซโปรฟลอกซาซิน ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC จะถูกนำมาคำนวณเป็นอัตราส่วน (พื้นที่ใต้กราฟของยาเซฟไตรอะโซนหารด้วยยาไซโปรฟลอกซาซิน) หลังจากนั้นจึงพล็อตกราฟระหว่างอัตราส่วนข้างต้น และความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ทราบค่าแน่นอน และนำมาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (Linear regression)

1.5 การตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ระดับยาในเลือด (Bioanalytical method validation)

การตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ระดับยาในเลือดอ้างอิงตามแนวทางปฏิบัติสำหรับอุตสาหกรรม (Guidance for industry)/[35] รายละเอียดของการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ มีดังนี้

1.5.1 ความเฉพาะเจาะจง (Selectivity/Specificity)

การทดสอบความเฉพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์ โดยทำการวิเคราะห์พลาสมาที่ปราศจากยาจากแหล่งที่มาต่างๆ กันอย่างน้อย 6 ตัวอย่าง ผลการวิเคราะห์ต้องตรวจไม่พบสิ่งรบกวนต่อกราฟ (Peak) ของยาเซฟไตรอะโซน และสารมาตรฐานภายในที่ใช้ในการศึกษา

1.5.2 ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ (Lower limit of quantification, LLOQ)

ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ โดยค่าที่วัดได้จะต้องมีทั้งความถูกต้อง และความแม่นยำอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ สามารถทำได้โดยสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ อย่างน้อย 5 ตัวอย่าง ความสูงของกราฟ (Response) ของตัวอย่างที่วิเคราะห์ได้ควรมีค่ามากกว่าความสูงของกราฟของพลาสมาที่ปราศจากยาอย่างน้อย 5 เท่า นอกจากนี้ความสูงของกราฟที่วิเคราะห์ได้ควรจะสามารถระบุได้ (Identifiable) แยกออกจากกราฟอื่นโดยสิ้นเชิง (Discrete) และวิเคราะห์ซ้ำแล้วได้ผลเหมือนเดิม (Reproducible) โดยมีความถูกต้องอยู่ในช่วงร้อยละ 80-120 และมีความแม่นยำไม่เกินร้อยละ 20

1.5.3 ความเป็นเส้นตรงและเส้นกราฟของการสอบเทียบ (Linearity and standard calibration curve)

วิเคราะห์พลาสมาที่มียาเซฟไตรอะโซล ความเข้มข้นต่างๆ 8 ความเข้มข้น ได้แก่ 5, 10, 30, 50, 100, 150, 200 และ 300 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จากนั้นจึงหาอัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟของยาเซฟไตรอะโซลและยาไซโปรฟลอกซาซิน พล็อตกราฟระหว่างอัตราส่วนข้างต้น และความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซลที่ทราบค่าแน่นอน จากนั้นจึงนำมาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (Linear regression) ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (Coefficient of determination, R²) ควรีค่ามากกว่า 0.99 ค่าความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้ของแต่ละความเข้มข้นไม่ควรมีค่าเบี่ยงเบนจากความเข้มข้นที่ทราบค่าแน่นอนเกินร้อยละ 15 ยกเว้นที่ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ไม่ควร มีค่าเกินร้อยละ 20

1.5.4 ความถูกต้อง (Accuracy)

การตรวจสอบว่าค่าความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้มีค่าต่างจากความเข้มข้นที่ทราบค่าแน่นอนมากน้อยเพียงใด สามารถทำได้โดยสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) กลาง (MQC) และ สูง (HQC) ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ทำการวิเคราะห์ความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง จากนั้นจึงคำนวณหาค่าร้อยละของการกลับคืน (%Recovery) จากสมการ

$$\frac{\text{ความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้}}{\text{ความเข้มข้นที่ทราบค่าแน่นอน}} * 100$$

ค่า %Recovery ที่ได้ควรมีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 85-115

1.5.5 ความแม่นยำ (Precision)

การตรวจสอบความใกล้เคียงของค่าที่วัดได้หลายๆ ครั้ง โดยแบ่งการวิเคราะห์ออกเป็น 2 แบบ คือ

1.5.5.1 การวิเคราะห์ภายในรอบการดำเนินการเดียวกัน (Within-run precision)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ กลาง และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง โดยทำการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน จากนั้นจึงคำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวน (%CV) จากสมการ

$$\%CV = \frac{SD}{Mean} * 100$$

ค่า %CV ที่ได้ไม่ควรมีค่าเกินร้อยละ 15

1.5.5.2 การวิเคราะห์ระหว่างรอบการดำเนินการ (Between-run precision)

มีวิธีการวิเคราะห์ที่เหมือนกับการวิเคราะห์ภายในรอบการดำเนินการเดียวกัน แต่จะต้องทำการวิเคราะห์ทั้งหมด 5 วัน โดยค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวนที่ได้ไม่ควรมีค่าเกินร้อยละ 15

1.5.6 ความคงตัว (Stability)

1.5.6.1 ความคงตัวต่อสถานะการแช่แข็ง-ละลาย (Freeze-thaw stability)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมา โดยวิธีที่พัฒนาขึ้น ที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นละอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากเก็บตัวอย่างยาแบบแช่แข็ง-ละลาย ครบ 3 รอบ (1 รอบ คือ การเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บรักษาตัวอย่างเป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำออกมาละลายที่อุณหภูมิห้อง) เปรียบเทียบความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้หลังจากเก็บตัวอย่างครบ 3 รอบ กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างพลาสมา หลังจากเก็บตัวอย่างครบ 3 รอบ

1.5.6.2 ความคงตัวในระยะสั้น (Short-term stability)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมา โดยวิธีที่พัฒนาขึ้น ที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นละอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากนำตัวอย่างยาที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิที่ต้องการเก็บรักษามาละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ถึง 24 ชั่วโมง (ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่คาดว่าจะต้องเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้องเมื่อทำการวิเคราะห์จริง) เปรียบเทียบความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้หลังจากละลายตัวอย่างที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนดกับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างพลาสมาภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะต้องเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้องเมื่อทำการวิเคราะห์จริง

1.5.6.3 ความคงตัวในระยะยาว (Long-term stability)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมา โดยวิธีที่พัฒนาขึ้น ที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นละอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิที่ต้องการใช้ในการเก็บรักษา โดยระยะเวลาที่เก็บควรมากกว่าระยะเวลาที่วางแผนเริ่มเก็บตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครถึงวันที่ทำ

การวิเคราะห์ตัวอย่างวันสุดท้าย และระหว่างระยะเวลาดังกล่าวควรแบ่งช่วงของการวิเคราะห์ ตัวอย่างที่เก็บไว้อย่างน้อย 3 ครั้ง ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากเก็บตัวอย่าง ตามระยะเวลาที่กำหนดไว้กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัว

1.5.6.4 ความคงตัวของยาที่ผ่านกระบวนการสกัด (Post-preparative stability)

ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมา โดย วิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับ ความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากนำตัวอย่างยาที่ผ่านกระบวนการสกัด (Extracted sample) ตั้งไว้ในเครื่องฉีดตัวอย่างอัตโนมัติ (Autosampler stability) หรือตั้งทิ้งไว้ในที่อุณหภูมิห้อง (Bench-top stability) เป็นระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละครั้ง ทำการเปรียบเทียบ ความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้หลังจากนำตัวอย่างยาที่ผ่านกระบวนการสกัดตั้งไว้ในเครื่องฉีดตัวอย่าง อัตโนมัติ หรือที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนด กับความเข้มข้นของตัวอย่างยาที่ผ่าน กระบวนการสกัดที่เตรียมขึ้นใหม่และทำการวิเคราะห์ทันที ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการ สลายตัวของยาในตัวอย่างพลาสมาภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละ ครั้ง

1.5.7 การคืนพบยาหลังการสกัด (Recovery of extraction)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมา โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับ ความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ กลาง และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง และวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเฟสเคลื่อนที่ (Mobile phase) โดย ไม่ต้องทำการสกัดที่ระดับความเข้มข้น และจำนวนตัวอย่างเช่นเดียวกับตัวอย่างยาในพลาสมา คำนวณหาร้อยละของการกลับคืน จากสมการ

$$\%Recovery = \frac{\text{พื้นที่ใต้กราฟของยา หรือ Internal std ที่ผ่านกระบวนการสกัด (Extracted)}}{\text{พื้นที่ใต้กราฟของยา หรือ Internal std ที่ไม่ผ่านกระบวนการสกัด (Unextracted)}} * 100$$

ค่า %Recovery ที่คำนวณได้ไม่จำเป็นต้องเท่ากับร้อยละ 100 แต่ควรมีความ คงที่ แม่นยำ และสามารถทำซ้ำได้

1.6 การตรวจสอบระหว่างการวิเคราะห์ตัวอย่างจากอาสาสมัคร (Study phase validation)

เมื่อทำการวิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาในอาสาสมัครจะต้องสร้างเส้นกราฟของการ สอบเทียบ สำหรับรอบการวิเคราะห์ตัวอย่างแต่ละครั้ง (Analytical run) และใช้ เส้นกราฟของการ สอบเทียบนี้ในการคำนวณหาความเข้มข้นของยาในตัวอย่างที่ทำการวิเคราะห์ในครั้งนั้นๆ ควรทำ

การวิเคราะห์คุณภาพของตัวอย่าง (Quality control samples) ในช่วงที่ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างของอาสาสมัครในแต่ละครั้งที่ระดับความเข้มข้นต่ำ กลาง และสูง ความเข้มข้นละ 2 ชุด

เกณฑ์การยอมรับผลการวิเคราะห์ในแต่ละครั้ง

- เส้นกราฟของการสอบเทียบ เมื่อคำนวณกลับเพื่อหาความเข้มข้น จะต้องมีความเข้มข้นอย่างน้อย 6 จาก 8 ความเข้มข้น (คิดเป็นร้อยละ 75) ที่ให้ค่าร้อยละของการกลับคืนอยู่ในช่วง 85-115 ยกเว้นที่ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ จะต้องมีการร้อยละของการกลับคืนอยู่ในช่วง 80-120

- การวิเคราะห์คุณภาพของตัวอย่าง (Quality control samples) จะต้องมีการ QC sample อย่างน้อย 4 ใน 6 ตัวอย่าง ที่มีค่าความเข้มข้นอยู่ในช่วงร้อยละ ± 15 เมื่อเทียบกับความเข้มข้นที่ทราบค่าแน่นอน และ 2 ใน 6 ของ QC sample อาจมีค่าเกินช่วงร้อยละ ± 15 แต่ต้องไม่ใช่ความเข้มข้นที่ระดับเดียวกัน

2. การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic study)

2.1 กลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 18 คน อาสาสมัครแต่ละคนได้รับการสัมภาษณ์เกี่ยวกับประวัติการใช้ยา การได้รับเลือด และการตัดม้าม นอกจากนี้อาสาสมัครยังได้รับการตรวจร่างกายทั่วไป และตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งได้แก่ ฮีโมโกลบิน ซีมาโตคริต การทำงานของตับ (อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส แอสปาเตสอะมีโนทรานสเฟอเรส อะลานีนอะมีโนทรานสเฟอเรส และบิลิรูบิน) การทำงานของไต (ยูเรียไนโตรเจน และซีรัม ครีอะตินีน) และอัลบูมิน (แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย แบบบันทึกผลตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ แสดงดังภาคผนวก ข และ ค ตามลำดับ) อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดของโครงการวิจัย (ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย แสดงดังภาคผนวก จ) และลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (ภาคผนวก ช) ก่อนที่จะเริ่มทำวิจัย โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 26 พฤศจิกายน 2551

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.2 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร

2.2.1 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะครบดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยเพศชายหรือหญิงที่มีอายุระหว่าง 18-45 ปี
- ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักอยู่ระหว่าง 30-70 กิโลกรัม
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเลือดอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนที่จะเข้าร่วมการวิจัย
- ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยด้วยความสมัครใจและลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมแล้ว

2.2.2 เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยมีค่า ซีรัมครีเอตินิน (Creatinine clearance, Scr) น้อยกว่า 25 มิลลิลิตร/นาที
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง โดยมีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ (AST, ALT เกิน 3 เท่าของค่าปกติ)
- ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน หรือเซฟาโลสปอริน
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นที่มีผลต่อระดับยาเซฟไตรอะโซนในเลือด ได้แก่ กลุ่มยา Uricosuric agents (เช่น Probenecid, Sulfipyrazone) ภายใน 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

2.2.3 เกณฑ์การถอนตัวของอาสาสมัครออกจากการวิจัย

- ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซึ่งแพทย์มีความเห็นให้ออกจากการวิจัย
- ผู้ป่วยที่ต้องการถอนตัวออกจากการวิจัย

2.3 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม โดยหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที และได้รับยาเพียงครั้งเดียว (Intravenous infusion 30 min, Single dose) หลังจากนั้นอาสาสมัครได้รับการใส่ IV catheter เข้าทาง Antecubital vein ของแขนอีกข้างที่ไม่ได้รับยา เพื่อทำการเก็บตัวอย่างเลือด โดยอาสาสมัครได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมด 10 ครั้งๆ ละ 5 มิลลิลิตร ณ เวลาก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15, 30 (หลังจากที่ให้ยาหมดแล้ว), 40 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา จากนั้นจึงนำตัวอย่างเลือดที่เก็บได้ในแต่ละครั้งมาใส่ในหลอดที่มีสารกันเลือดแข็งชนิด EDTA (EDTA tube) ตั้งตัวอย่างเลือดทิ้งไว้ที่

อุณหภูมิห้องไม่เกิน 10 นาที จากนั้นจึงนำตัวอย่างเลือดที่ได้มาปั่น ที่ความเร็ว 3,000 รอบต่อนาที นาน 10 นาที เพื่อแยกเอาพลาสมาออกมา นำพลาสมาที่ได้ใส่ในหลอดพลาสติกและนำไป เก็บไว้ที่ อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะทำการวิเคราะห์หาระดับยาในพลาสมา ขั้นตอนการ ดำเนินงานข้างต้นนี้ได้ที่ภาค วิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมี แพทย์คอยเฝ้าสังเกตผู้เข้าร่วมการวิจัยอยู่ตลอดเวลา และมีพยาบาลเป็นผู้ให้ยาเซฟไตรอะโซน และ ทำการเจาะเลือด

3. การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic analysis)

3.1 การวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ (Non-compartmental pharmacokinetic analysis)

การวิเคราะห์หาค่าเภสัชจลนศาสตร์ใช้โปรแกรม WinNonlin[®] (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA) มาช่วยในการวิเคราะห์ ซึ่ง WinNonlin[®] เป็นโปรแกรม มาตรฐานที่ใช้ในการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ [36, 37] กราฟแสดงความ สัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับเวลาของอาสาสมัครแต่ละคนถูกสร้างขึ้นโดยใช้แบบจำลอง (Model) แบบ Constant infusion (Model 202) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัคร แต่ละคนถูกคำนวณออกมา ค่าพารามิเตอร์เหล่านี้ ได้แก่ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) ปริมาตร การกระจายยา (Vd) ค่าการกำจัดของยา (CL) พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาใน พลาสมากับเวลา (AUC) ซึ่งคำนวณด้วยวิธีแบบสี่เหลี่ยมคางหมู (Trapezoidal method) และ ค่าคงที่ ของการกำจัดยา (Ke)

3.2 การวิเคราะห์รูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ (Compartmental pharmacokinetic analysis)

การวิเคราะห์หารูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้โปรแกรม Scientist[®] (Micromath, Salt Lake City, UT, USA) มาช่วยในการวิเคราะห์ ซึ่ง Scientist[®] เป็นโปรแกรม มาตรฐานที่ใช้ในการวิเคราะห์รูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยอาศัยหลักการวิเคราะห์การถดถอย แบบไม่เป็นเส้นตรง (Non-linear regression) [36] ความเข้มข้นของยาในพลาสมาเฉลี่ยของ อาสาสมัครกับเวลา ถูกนำมาวิเคราะห์เทียบกับค่าที่ทำนายได้ (Fit) โดยใช้สมการแบบจำลองห้อง เดียว (One-compartment model) และแบบจำลองสองห้อง (Two-compartment model) ดังนี้

สมการแบบจำลองห้องเดียว

$$C_t = Ae^{-ket} + Be^{-kat}$$

โดยที่ C_t คือ ความเข้มข้นของระดับยาในพลาสมา ณ เวลาใดๆ A และ B คือ จุดตัดแกน (Intercepts) e คือ Exponential function Ke คือ ค่าคงที่ของการกำจัดยา (Elimination rate constant) Ka คือ ค่าคงที่ของการดูดซึม (Absorption rate constant)

สมการแบบจำลองสองห้อง

$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A+B) e^{-k_{at}}$$

โดยที่ C_t คือ ความเข้มข้นของระดับยาในพลาสมา ณ เวลาใดๆ A และ B คือ จุดตัดแกน (Intercepts) e คือ Exponential function α และ β คือ Hybrid rate constant K_a คือ ค่าคงที่ของการดูดซึม

การประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) ของค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองและค่าจริงที่เกิดขึ้น อาศัยค่าสถิติในการประเมิน ค่าสถิติที่ใช้ได้แก่ ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (Coefficient of determination, R^2) และ Model selection criteria (MSC) สำหรับค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ ถ้ามีค่าเข้าใกล้ 1 แสดงว่า ค่าจริง (True value) และค่าที่ทำนายได้ (Predicted value) มีความสัมพันธ์กัน สำหรับค่า MSC ยิ่งมีค่าสูง แบบจำลองยิ่งมีความสอดคล้องพอดีกับข้อมูล นอกจากนี้การดูกราฟ ยังสามารถนำมาประเมินความสอดคล้องพอดีได้อีกด้วย โดยกราฟของแบบจำลองใดลากผ่านจุดของค่าความเข้มข้นจริงได้ใกล้เคียงมากที่สุด แสดงว่าแบบจำลองนั้นมีความสอดคล้องพอดีกับข้อมูลมากที่สุด

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย และอภิปรายผล

1. การตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ระดับยาเซฟไตรอะซอนในพลาสมา (Bioanalytical method validation of determining ceftriaxone in plasma)

1.1 ความเฉพาะเจาะจง (Selectivity/Specificity)

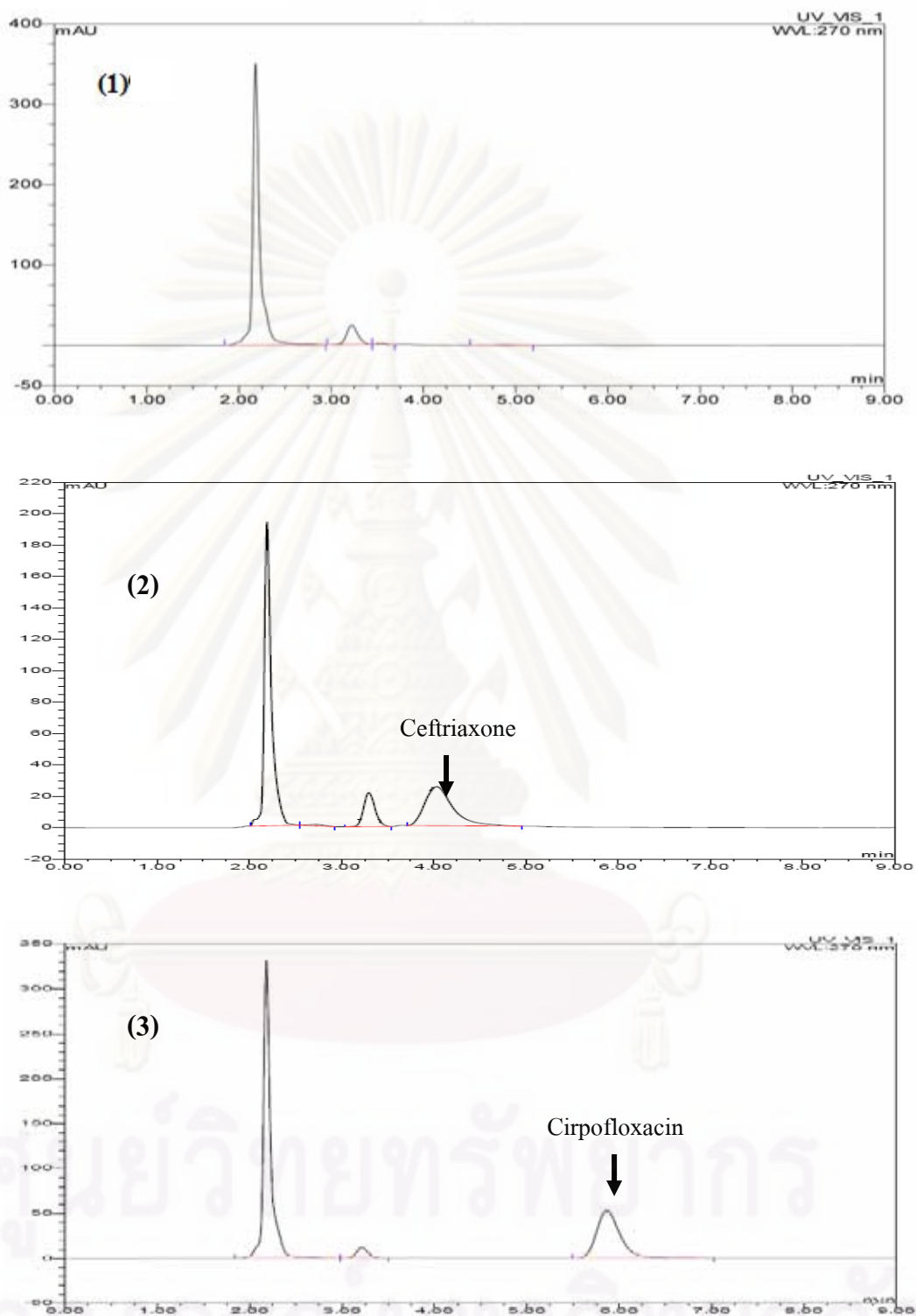
โครมาโทแกรมของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะซอน และยา ไซโปรฟลอกซาซินในพลาสมา แสดงดังภาพที่ 4.1 ระยะเวลาที่ยาเซฟไตรอะซอน และยา ไซโปรฟลอกซาซินผ่านเข้า-ออกคอลัมน์ (Retention time) มีค่าประมาณ 4.0 และ 5.9 นาที ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์ พบว่า ไม่พบสิ่งรบกวนต่อกราฟ (Peak) ของยาเซฟไตรอะซอน และยา ไซโปรฟลอกซาซิน (Internal standard) ที่ใช้ในการศึกษา

1.2 ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ (Lower limit of quantification, LLOQ)

ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะซอนในพลาสมา มีค่าเท่ากับ 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยพบว่ามีความถูกต้องร้อยละ 103.64 และมีความแม่นยำร้อยละ 9.76 ผลการวิเคราะห์อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ความถูกต้องอยู่ในช่วงร้อยละ 80-120 และความแม่นยำไม่เกินร้อยละ 20) แสดงดังตารางที่ 4.1

1.3 ความเป็นเส้นตรงและเส้นกราฟของการสอบเทียบ (Linearity and standard calibration curve)

ผลการสอบเทียบของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะซอน โดยใช้ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะซอนที่ทราบค่าแน่นอน จำนวน 8 ความเข้มข้น (5 – 300 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) พบว่า ค่าร้อยละของการกลับคืน (%Recovery) อยู่ในช่วงเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (มีค่าไม่เกินร้อยละ 15 ยกเว้นที่ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ มีค่าไม่เกินร้อยละ 20) ดังตารางที่ 4.2 เมื่อพล็อตกราฟระหว่างอัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟของยาเซฟไตรอะซอนและยา ไซโปรฟลอกซาซิน กับความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะซอนที่ทราบค่าแน่นอน พบว่ามีความเป็นเส้นตรง โดยค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R^2) มีค่ามากกว่า 0.999 ดังภาพที่ 4.2



ภาพที่ 4.1 โครมาโทแกรมของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา (1) พลาสมาที่ปราศจากยา (Blank plasma) (2) พลาสมาที่มียาเซฟไตรอะโซน 50 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ (3) พลาสมาที่มียาไซโปรฟลอกซาซิน 80 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

ตารางที่ 4.1 ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนใน
พลาสมา

ครั้งที่	ความเข้มข้นที่ทราบค่า แน่นอน ($\mu\text{g/mL}$)	ความเข้มข้นที่คำนวณได้ ($\mu\text{g/mL}$)	%Recovery (Accuracy)
1	5	5.67	113.40
2	5	4.44	88.80
3	5	5.47	109.40
4	5	4.89	97.80
5	5	5.44	108.80
Mean	-	5.18	103.64
SD	-	0.51	10.12
%CV (Precision)	-	9.76	9.76

ตารางที่ 4.2 เส้นกราฟของการสอบเทียบของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา
เส้นที่ 1

ความเข้มข้นที่ทราบค่า แน่นอน ($\mu\text{g/mL}$)	อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ	ความเข้มข้นที่คำนวณ ได้ ($\mu\text{g/mL}$)	%Recovery
5	0.0579	5.67	113.40
10	0.1139	9.82	98.20
30	0.3867	30.03	100.10
50	0.6321	48.21	96.42
100	1.3233	99.41	99.41
150	2.0395	152.46	101.64
200	2.6275	196.02	98.01
300	4.0197	299.14	99.71

อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ = 0.0135 (ความเข้มข้น) - 0.0187

$$R^2 = 0.9997$$

เส้นที่ 2

ความเข้มข้นที่ทราบค่า แน่นอน ($\mu\text{g/mL}$)	อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ	ความเข้มข้นที่คำนวณ ได้ ($\mu\text{g/mL}$)	%Recovery
5	0.0519	4.44	88.80
10	0.1100	9.08	90.80
30	0.3597	29.06	96.87
50	0.6103	49.11	98.22
100	1.2210	97.96	97.96
150	1.8863	151.18	100.79
200	2.5406	203.53	101.77
300	3.6590	293.00	97.67

อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ = 0.0125 (ความเข้มข้น) - 0.0035

$$R^2 = 0.9993$$

เส้นที่ 3

ความเข้มข้นที่ทราบค่า แน่นอน ($\mu\text{g/mL}$)	อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ	ความเข้มข้นที่คำนวณ ได้ ($\mu\text{g/mL}$)	%Recovery
5	0.0291	5.47	109.40
10	0.0904	9.84	98.40
30	0.3160	25.96	86.53
50	0.6584	50.42	100.84
100	1.3755	101.63	101.63
150	2.1134	154.34	102.89
200	2.8053	203.76	101.88
300	4.1246	298.00	99.33

อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ = 0.014 (ความเข้มข้น) - 0.0474

$$R^2 = 0.9993$$

เส้นที่ 4

ความเข้มข้นที่ทราบค่า แน่นอน ($\mu\text{g/mL}$)	อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ	ความเข้มข้นที่คำนวณ ได้ ($\mu\text{g/mL}$)	%Recovery
5	0.0443	4.89	97.80
10	0.1178	10.07	100.70
30	0.4190	31.28	104.27
50	0.6529	47.76	95.52
100	1.4191	101.71	101.71
150	2.1321	151.92	101.28
200	2.8174	200.19	100.10
300	4.2532	301.29	100.43

อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ = 0.0142 (ความเข้มข้น) - 0.0252

$$R^2 = 0.9999$$

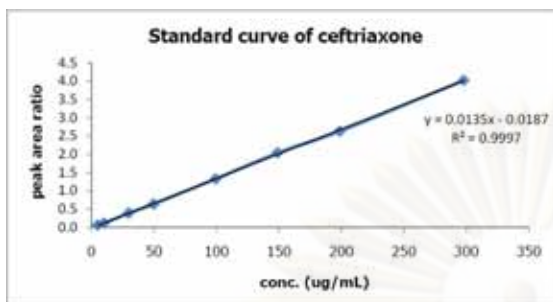
เส้นที่ 5

ความเข้มข้นที่ทราบค่า แน่นอน ($\mu\text{g/mL}$)	อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ	ความเข้มข้นที่คำนวณ ได้ ($\mu\text{g/mL}$)	%Recovery
5	0.0591	5.44	108.80
10	0.1242	10.60	106.00
30	0.3783	30.77	102.57
50	0.6083	49.02	98.04
100	1.2718	101.68	101.68
150	1.9037	151.83	101.22
200	2.5343	201.88	100.94
300	3.8221	304.09	101.36

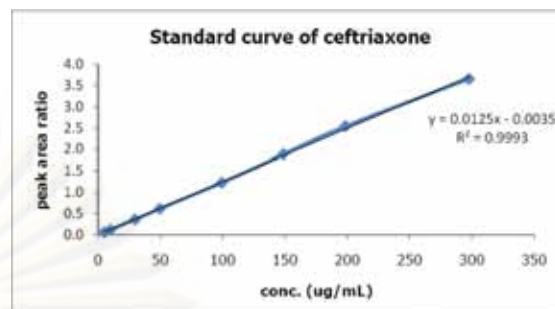
อัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟ = 0.0126 (ความเข้มข้น) - 0.0094

$$R^2 = 1$$

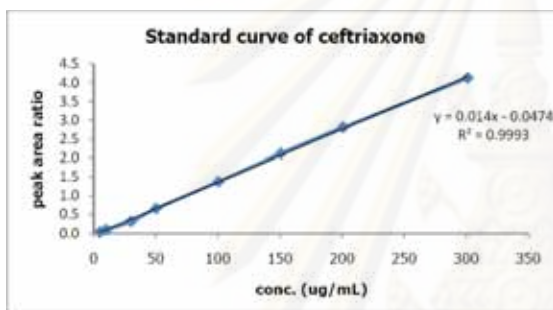
เส้นที่ 1



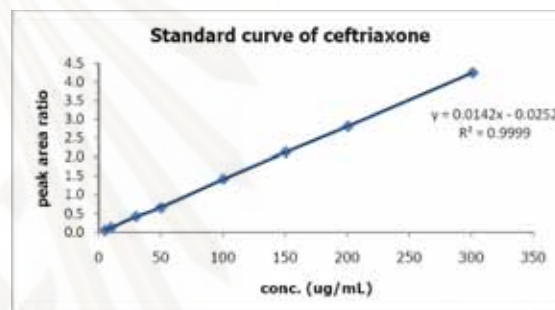
เส้นที่ 2



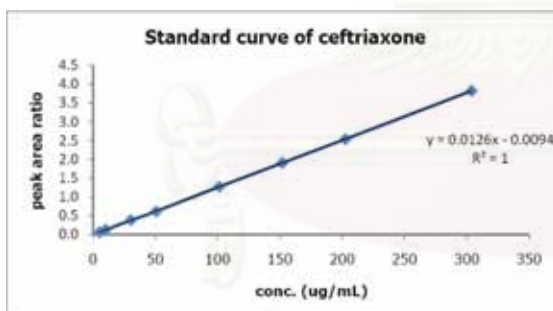
เส้นที่ 3



เส้นที่ 4



เส้นที่ 5



ภาพที่ 4.2 เส้นกราฟของการสอบเทียบของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ศูนย์วิจัยทรัพยากรชีวภาพ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.4 ความถูกต้องและความแม่นยำ (Accuracy and precision)

ทำการวิเคราะห์ที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) กลาง (120 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และสูง (240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ผลการวิเคราะห์ พบว่า ความถูกต้องมีค่าอยู่ในช่วงร้อยละ 97.38-113.13 ดังตารางที่ 4.3 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ร้อยละ 85-115) ความแม่นยำภายในรอบการดำเนินการเดียวกัน (Within-run precision) ดังตารางที่ 4.4 และ ความแม่นยำระหว่างรอบการดำเนินการ (Between-run precision) ดังตารางที่ 4.5 พบว่า มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 15 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ไม่เกินร้อยละ 15)

1.5 ความคงตัว (Stability)

1.5.1 ความคงตัวต่อสถานะการแช่แข็ง-ละลาย (Freeze-thaw stability)

ทำการวิเคราะห์ที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และสูง (240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) โดยนำตัวอย่างไปแช่ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำออกมาละลายที่อุณหภูมิห้อง หลังจากเก็บตัวอย่างแบบแช่แข็ง-ละลาย ครบ 3 รอบ จึงนำตัวอย่างเหล่านี้มาวิเคราะห์ ผลการวิเคราะห์ความคงตัวภายใต้สถานะการแช่แข็ง -ละลาย แสดงดังในตารางที่ 4.6 พบว่า ร้อยละของการเบี่ยงเบน (%Deviation) ของความเข้มข้นของ ยาเซฟไตรอะโซนเมื่อผ่านสถานะการแช่แข็ง-ละลาย ครบ 3 รอบ เปรียบเทียบกับความเข้มข้นของ ยาเซฟไตรอะโซนก่อนผ่านสถานะนี้ มีค่าอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ร้อยละของการเบี่ยงเบนอยู่ในช่วง ± 15)

1.5.2 ความคงตัวในระยะสั้น (Short-term stability)

ทำการวิเคราะห์ที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และสูง (240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) นำตัวอย่างตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ผลการวิเคราะห์แสดงดังตารางที่ 4.7 โดยพบว่าเมื่อเปรียบเทียบความเข้มข้นเริ่มต้นกับความเข้มข้นที่เวลา 6 และ 12 ชั่วโมง ตัวอย่างยังคงมีความคงตัวอยู่ (ร้อยละของการเบี่ยงเบนอยู่ในช่วง ± 15)

1.5.3 ความคงตัวในระยะยาว (Long-term stability)

ทำการวิเคราะห์ที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และสูง (240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) นำตัวอย่างเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 เดือน ผลการวิเคราะห์ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบความเข้มข้นเริ่มต้นกับความเข้มข้นที่เวลา 2 สัปดาห์ และ 3 เดือน ตัวอย่างยังคงมีความคงตัวอยู่ โดยมีร้อยละของการเบี่ยงเบนอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ร้อยละของการเบี่ยงเบนอยู่ในช่วง ± 15) ดังแสดงดังตารางที่ 4.8

1.5.4 ความคงตัวของยาที่ผ่านกระบวนการสกัด (Post-preparative stability)

ทำการวิเคราะห์ที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ (15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และสูง (240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) นำตัวอย่างยาที่ผ่านกระบวนการสกัดแล้ว ตั้งทิ้งไว้ในเครื่องฉีดตัวอย่างอัตโนมัติ หรือตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ผลการเปรียบเทียบความเข้มข้นเริ่มต้นกับความเข้มข้นที่เวลา 6 และ 12 ชั่วโมง (ตารางที่ 4.9) พบว่าตัวอย่างมีความคงตัวอยู่ โดยผลการวิเคราะห์ที่อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ร้อยละของการเบี่ยงเบนอยู่ในช่วง ± 15)

1.6 การคืนพบยาหลังการสกัด (Recovery of extraction)

ทำการวิเคราะห์ที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) กลาง (120 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และสูง (240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) นอกจากนี้ยังวิเคราะห์สารมาตรฐานภายใน (Internal standard) ด้วย ผลการวิเคราะห์ พบว่า ร้อยละของการกลับคืนมี ความคงที่ แม่นยำ และสามารถทำซ้ำได้ (ตารางที่ 4.10) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าวิธีการสกัดนี้เหมาะสม สำหรับการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะซอนในการวิจัยนี้

ตารางที่ 4.3 ความถูกต้องของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะซอนในพลาสมา

ครั้งที่	ความเข้มข้นที่คำนวณได้ ($\mu\text{g/mL}$)					
	ต่ำ (15 $\mu\text{g/mL}$)		กลาง (120 $\mu\text{g/mL}$)		สูง (240 $\mu\text{g/mL}$)	
	ความเข้มข้น	%Recovery	ความเข้มข้น	%Recovery	ความเข้มข้น	%Recovery
1	16.97	113.13	131.09	109.24	247.91	103.30
2	16.39	109.27	132.01	110.01	257.75	107.40
3	16.02	106.80	131.50	109.58	254.76	106.15
4	16.05	107.00	131.77	109.81	249.03	103.76
5	15.96	106.40	116.85	97.38	251.04	104.60
Mean	16.28	108.52	128.64	107.20	252.10	105.04
SD	0.42	2.81	6.60	5.50	4.10	1.71
%CV	2.59	2.59	5.13	5.13	1.62	1.62

ตารางที่ 4.4 ความแม่นยำภายในรอบการดำเนินการเดียวกันของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ครั้งที่	ความเข้มข้นที่คำนวณได้ ($\mu\text{g/mL}$)		
	ต่ำ ($15 \mu\text{g/mL}$)	กลาง ($120 \mu\text{g/mL}$)	สูง ($240 \mu\text{g/mL}$)
1	16.97	131.09	247.91
2	16.39	132.01	257.75
3	16.02	131.50	254.76
4	16.05	131.77	249.03
5	15.96	116.85	251.04
Mean	16.28	128.64	252.10
SD	0.42	6.60	4.10
%CV	2.59	5.13	1.62

ตารางที่ 4.5 ความแม่นยำระหว่างรอบการดำเนินการของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ครั้งที่	ความเข้มข้นที่คำนวณได้ ($\mu\text{g/mL}$)		
	ต่ำ ($15 \mu\text{g/mL}$)	กลาง ($120 \mu\text{g/mL}$)	สูง ($240 \mu\text{g/mL}$)
1	16.97	131.09	247.91
2	15.79	120.14	232.14
3	14.32	126.67	258.54
4	14.54	119.30	250.90
5	14.15	121.16	252.20
Mean	15.15	123.67	248.34
SD	1.20	5.05	9.85
%CV	7.93	4.08	3.97

ตารางที่ 4.6 ความคงตัวต่อสภาวะการแช่แข็ง-ละลาย ของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนใน
พลาสมา

ครั้งที่	ความเข้มข้นต่ำ (15 µg/mL)			ความเข้มข้นสูง (240 µg/mL)		
	ความเข้มข้น ก่อนผ่านสภาวะ (0 รอบ)	ความเข้มข้น หลังผ่านสภาวะ (3 รอบ)	ร้อยละ ของการ เบี่ยงเบน ¹	ความเข้มข้น ก่อนผ่านสภาวะ (0 รอบ)	ความเข้มข้น หลังผ่านสภาวะ (3 รอบ)	ร้อยละ ของการ เบี่ยงเบน
1	15.66	16.41	4.79	230.21	232.46	0.98
2	15.67	16.25	3.70	233.61	223.84	-4.18
3	16.04	15.44	-3.74	230.11	216.65	-5.85
Mean	15.79	16.03	1.58	231.31	224.32	-3.02
SD	0.22	0.52	4.64	1.99	7.92	3.56

¹ร้อยละของการเบี่ยงเบน = [(ความเข้มข้นหลังผ่านสภาวะ - ความเข้มข้นก่อนผ่านสภาวะ)*100]/
ความเข้มข้นก่อนผ่านสภาวะ

ตารางที่ 4.7 ความคงตัวในระยะสั้นของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ครั้งที่	ความเข้มข้นต่ำ (15 µg/mL)				
	ความเข้มข้นเริ่มต้น	ความเข้มข้นที่เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละของการเบี่ยงเบน ¹	ความเข้มข้นที่เวลา 12 ชั่วโมง	ร้อยละของการเบี่ยงเบน
1	16.97	17.13	0.94	17.00	0.18
2	16.39	17.09	4.27	17.26	5.31
3	16.02	16.94	5.74	17.48	9.11
Mean	16.46	17.05	3.65	17.25	4.87
SD	0.48	0.10	2.46	0.24	4.48

ครั้งที่	ความเข้มข้นสูง(240 µg/mL)				
	ความเข้มข้นเริ่มต้น	ความเข้มข้นที่เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละของการเบี่ยงเบน ¹	ความเข้มข้นที่เวลา 12 ชั่วโมง	ร้อยละของการเบี่ยงเบน
1	247.91	270.01	8.91	267.01	7.70
2	257.75	270.42	4.92	267.22	3.67
3	254.76	264.98	4.01	271.32	6.50
Mean	253.47	268.47	5.95	268.52	5.96
SD	5.04	3.03	2.61	2.43	2.07

¹ร้อยละของการเบี่ยงเบน = [(ความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ - ความเข้มข้นเริ่มต้น)*100]/
ความเข้มข้นเริ่มต้น

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.8 ความคงตัวในระยะยาวของการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ครั้งที่	ความเข้มข้นต่ำ (15 µg/mL)				
	ความเข้มข้นเริ่มต้น	ความเข้มข้นที่เวลา 2 สัปดาห์	ร้อยละของการเบี่ยงเบน ¹	ความเข้มข้นที่เวลา 3 เดือน	ร้อยละของการเบี่ยงเบน
1	16.05	15.52	-3.30	16.14	0.56
2	15.96	15.96	0.00	16.59	3.95
3	15.97	16.21	1.50	16.33	2.25
Mean	15.99	15.90	-0.60	16.35	2.25
SD	0.05	0.35	2.46	0.23	1.69

ครั้งที่	ความเข้มข้นสูง(240 µg/mL)				
	ความเข้มข้นเริ่มต้น	ความเข้มข้นที่เวลา 2 สัปดาห์	ร้อยละของการเบี่ยงเบน ¹	ความเข้มข้นที่เวลา 3 เดือน	ร้อยละของการเบี่ยงเบน
1	249.03	270.80	8.74	235.43	-5.46
2	251.04	268.70	7.03	234.58	-6.56
3	255.32	277.09	8.53	241.78	-5.30
Mean	251.80	272.20	8.10	237.26	-5.77
SD	3.21	4.37	0.93	3.93	0.68

¹ร้อยละของการเบี่ยงเบน = [(ความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ - ความเข้มข้นเริ่มต้น)*100]/
ความเข้มข้นเริ่มต้น

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.9 ความคงตัวของยาที่ผ่านกระบวนการสกัด สำหรับการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนใน
พลาสมา

ครั้งที่	ความเข้มข้นต่ำ (15 µg/mL)				
	ความเข้มข้น เริ่มต้น	ความเข้มข้นที่ เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน ¹	ความเข้มข้นที่ เวลา 12 ชั่วโมง	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน
1	15.63	16.00	2.37	16.04	2.62
2	15.47	16.02	3.56	16.06	3.81
3	15.44	16.11	4.34	16.12	4.40
Mean	15.51	16.04	3.42	16.07	3.61
SD	0.10	0.06	0.99	0.04	0.91

ครั้งที่	ความเข้มข้นสูง(240 µg/mL)				
	ความเข้มข้น เริ่มต้น	ความเข้มข้นที่ เวลา 6 ชั่วโมง	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน ¹	ความเข้มข้นที่ เวลา 12 ชั่วโมง	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน
1	237.98	240.77	1.17	236.92	-0.45
2	239.20	237.61	-0.66	235.50	-1.55
3	237.41	238.51	0.46	236.32	-0.45
Mean	238.20	238.96	0.32	236.25	-0.82
SD	0.91	1.63	0.93	0.71	0.63

¹ร้อยละของการเบี่ยงเบน = [(ความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ - ความเข้มข้นเริ่มต้น)*100]/

ความเข้มข้นเริ่มต้น

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.10 การค้นพบยาหลังการสกัด สำหรับการวิเคราะห์ยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ครั้งที่	ความเข้มข้นต่ำ (15 µg/mL)			ความเข้มข้นกลาง (120 µg/mL)		
	พื้นที่ใต้กราฟ		%Recovery	พื้นที่ใต้กราฟ		%Recovery
	พลาสมา	เฟสเคลื่อนที่		พลาสมา	เฟสเคลื่อนที่	
1	3.277	3.115	105.19	29.976	30.758	97.46
2	3.571	3.755	95.10	30.383	33.629	90.35
3	3.471	3.853	90.08	30.815	33.970	90.71
4	3.495	3.697	94.54	30.765	34.120	90.17
5	3.468	3.691	93.95	30.651	33.711	90.92
Mean	3.456	3.622	95.77	30.518	33.238	91.92
SD	0.109	0.291	5.62	0.346	1.400	3.11
%CV	3.144	8.029	5.87	1.134	4.212	3.38

ครั้งที่	ความเข้มข้นสูง (240 µg/mL)			สารมาตรฐานภายใน		
	พื้นที่ใต้กราฟ		%Recovery	พื้นที่ใต้กราฟ		%Recovery
	พลาสมา	เฟสเคลื่อนที่		พลาสมา	เฟสเคลื่อนที่	
1	62.689	66.768	93.89	20.011	45.637	43.85
2	62.946	71.443	88.11	19.989	45.748	43.69
3	63.389	71.315	88.89	20.283	45.960	44.13
4	63.560	71.457	88.95	19.829	45.263	43.81
5	63.394	71.261	88.96	20.066	46.306	43.33
Mean	63.196	70.449	89.76	20.036	45.783	43.76
SD	0.364	2.059	2.34	0.164	0.387	0.29
%CV	0.575	2.923	2.60	0.819	0.844	0.66

2. การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic study)

2.1 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบา-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

อาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบา-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย และยินยอมเข้าร่วมการวิจัยมีจำนวนทั้งสิ้น 18 คน แบ่งเป็นเพศชาย 9 คน และเพศหญิง 9 คน อาสาสมัครมีอายุอยู่ระหว่าง 18-45 ปี (อายุเฉลี่ยเท่ากับ 30.11 ± 6.35 ปี) น้ำหนักอยู่ระหว่าง 40-60 กิโลกรัม (น้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 48.67 ± 7.80 กิโลกรัม) ส่วนสูงอยู่ระหว่าง 143.5-170.0 เซนติเมตร (ส่วนสูงเฉลี่ยเท่ากับ 157.53 ± 9.32 เซนติเมตร) ดัชนีมวลกายอยู่ระหว่าง 16.3-25.95 กิโลกรัม/ตารางเมตร (ดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ 19.54 ± 2.24 กิโลกรัม/ตารางเมตร) อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยส่วนใหญ่ตัดม้ามแล้ว จำนวน 16 คน และมีอาสาสมัคร 2 คน ที่ไม่ตัดม้าม (ตารางที่ 4.11) นอกจากนี้อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยเคยได้รับเลือดทุกคน โดยระยะเวลาที่ได้รับเลือดครั้งสุดท้ายจนถึงวันที่เข้าร่วมการวิจัย มีดังนี้ อาสาสมัครจำนวน 11 คน ได้รับเลือดน้อยกว่า 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย และอาสาสมัคร 7 คน ได้รับเลือดมากกว่า 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย (ตารางที่ 4.11)

อาสาสมัครทุกคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนโดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ภาคผนวก ก) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย พบว่าอาสาสมัครทุกคนมีระดับฮีโมโกลบิน และฮีมาโตคริตต่ำกว่าปกติ โดยมีระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยเท่ากับ 7.45 ± 1.35 กรัม/เดซิลิตร และมีระดับฮีมาโตคริตเฉลี่ยเท่ากับ 24.79 ± 3.68 เปอร์เซ็นต์ อาสาสมัครส่วนใหญ่มีระดับอัลบูมินปกติ ระดับอัลบูมินเฉลี่ยเท่ากับ 4.01 ± 0.78 กรัม/เดซิลิตร ยกเว้นอาสาสมัครคนที่ 1 และ 3 ที่มีระดับอัลบูมินต่ำกว่าค่าปกติ อาสาสมัครทุกคนมีการทำงานของไตเป็นปกติ โดยมีค่ายูเรียไนโตรเจน (BUN) เฉลี่ยเท่ากับ 12.22 ± 4.40 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และมีค่าซีรัมครีอะตินีน (Scr) เฉลี่ยเท่ากับ 0.47 ± 0.16 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ดังแสดงในตารางที่ 4.12

จากตารางที่ 4.13 แสดงให้เห็นว่าอาสาสมัครมีระดับเอนไซม์ แอสปาเตสอะมีโนทรานสเฟอเรส (AST) เฉลี่ยเท่ากับ 54.39 ± 22.72 ยูนิต/ลิตร ระดับ เอนไซม์อะลานีนอะมีโนทรานสเฟอเรส (ALT) เฉลี่ยเท่ากับ 46.22 ± 22.74 ยูนิต/ลิตร และระดับเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส (ALP) เฉลี่ยเท่ากับ 97.76 ± 43.84 ยูนิต/ลิตร ซึ่งพบว่าอาสาสมัครมีระดับเอนไซม์ แอสปาเตสอะมีโนทรานสเฟอเรสเฉลี่ยและระดับ เอนไซม์อะลานีนอะมีโนทรานสเฟอเรสเฉลี่ยสูงกว่าค่าปกติ แต่ไม่เกิน 3 เท่าของค่าปกติ ส่วนระดับเอนไซม์ อัลคาไลน์ฟอสฟาเทสเฉลี่ยมีค่าอยู่ในช่วงปกติ การแตกของเม็ดเลือดแดงทำให้อาสาสมัครทุกคนมีระดับบิลิรูบินสูงกว่าค่าปกติ ระดับบิลิรูบินรวมเฉลี่ยเท่ากับ 2.46 ± 1.12 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และระดับโคเรียมบิลิรูบินเฉลี่ยเท่ากับ 0.52 ± 0.22 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ตารางที่ 4.11 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบา-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

คนที่	เพศ	อายุ (yr)	น้ำหนัก (kg)	ส่วนสูง (cm)	BMI ¹ (kg/m ²)	การตัดม้าม	ระยะเวลาที่ได้รับ เลือดครั้งสุดท้ายก่อน เข้าร่วมการวิจัย
1	ญ	33	58.0	149.5	25.95	ตัด	48 วัน
2	ญ	26	40.0	143.5	19.42	ตัด	16 วัน
3	ช	45	60.0	168.0	21.26	ไม่ตัด	1 ปี
4	ช	33	46.0	161.0	17.75	ตัด	29 วัน
5	ญ	27	44.0	161.0	16.97	ตัด	60 วัน
6	ช	31	46.0	168.0	16.30	ตัด	30 วัน
7	ญ	30	48.0	150.0	21.33	ตัด	15 วัน
8	ญ	35	47.5	155.0	19.77	ตัด	22 วัน
9	ญ	28	43.0	147.0	19.90	ตัด	15 วัน
10	ญ	37	41.5	146.0	19.47	ตัด	14 วัน
11	ช	31	59.0	169.0	20.66	ตัด	22 วัน
12	ญ	27	40.0	151.0	17.54	ตัด	16 วัน
13	ญ	33	42.0	150.0	18.67	ตัด	66 วัน
14	ช	30	41.5	151.5	18.08	ตัด	16 วัน
15	ช	18	60.0	168.0	21.26	ตัด	20 วัน
16	ช	18	59.0	169.0	20.66	ตัด	1 ปี
17	ช	34	43.0	158.0	17.22	ตัด	19 วัน
18	ช	26	57.5	170.0	19.90	ไม่ตัด	1 ปี
Mean	-	30.11	48.67	157.53	19.54	-	-
SD	-	6.35	7.80	9.32	2.24	-	-

¹BMI = Body mass index (ดัชนีมวลกาย)

ดัชนีมวลกาย = น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม / (ส่วนสูงเป็นเมตร)²

ตารางที่ 4.12 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ส่วนที่ 1

คนที่	Hb (g/dL)	Hct (%)	การทำงานของไต		Albumin (g/dL)
			BUN (mg/dL)	Scr (mg/dL)	
ค่าอ้างอิง	13.0-18.0	40.0-54.0	10-20	0.50-1.20	3.5-5.0
1	8.3	26.2	9	0.50	2.3
2	9.2	31.7	14	0.37	3.8
3	N/A	N/A	4	0.24	2.1
4	9.7	29.4	18	0.46	4.7
5	5.2	19.8	21	0.68	3.5
6	6.1	20.3	13	0.49	4.6
7	9.2	30.8	8	0.32	3.9
8	7.1	23.7	9	0.35	4.1
9	5.7	20.5	12	0.39	3.8
10	7.8	24.3	7	0.37	4.2
11	6.5	21.4	18	0.56	3.9
12	8.0	25.2	12	0.37	4.6
13	6.8	24.2	11	0.46	3.6
14	8.8	28.1	7	0.31	4.7
15	7.6	24.4	13	0.35	4.3
16	6.4	25.6	15	0.78	4.7
17	8.2	25.5	14	0.60	4.6
18	6.1	20.3	15	0.81	4.8
Mean	7.45	24.79	12.22	0.47	4.01
SD	1.35	3.68	4.40	0.16	0.78

N/A = ไม่ทราบข้อมูล เนื่องจากเกิดข้อผิดพลาด ทำให้ไม่ทราบค่าผลตรวจดังกล่าว

ตารางที่ 4.13 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ส่วนที่ 2

คนที่	การทำงานของตับ				
	AST (U/L)	ALT (U/L)	Alkaline Phosphatase (U/L)	Total bilirubin (mg/dL)	Direct bilirubin (mg/dL)
ค่าอ้างอิง	0-38	0-38	39-117	0.00-1.00	0.00-0.25
1	49	71	N/A	1.18	0.28
2	48	49	91	2.03	0.46
3	17	10	26	1.87	0.42
4	51	61	90	4.29	0.66
5	102	65	91	1.23	0.56
6	53	51	80	3.95	0.75
7	94	85	64	2.48	0.51
8	53	76	149	2.15	0.55
9	64	67	90	2.22	0.45
10	54	25	71	2.85	0.42
11	47	32	125	1.75	0.39
12	32	27	88	1.55	0.28
13	99	64	219	3.87	1.19
14	42	36	127	2.66	0.83
15	41	49	126	1.67	0.41
16	54	20	108	2.36	0.42
17	35	30	69	1.21	0.31
18	44	14	48	4.93	0.48
Mean	54.39	46.22	97.76	2.46	0.52
SD	22.72	22.74	43.84	1.12	0.22

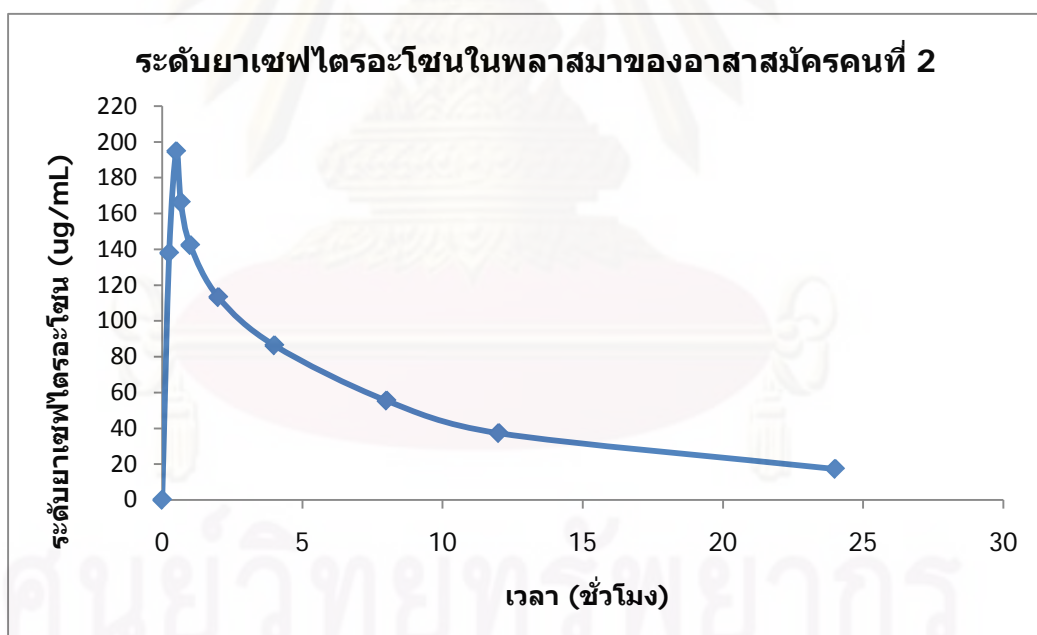
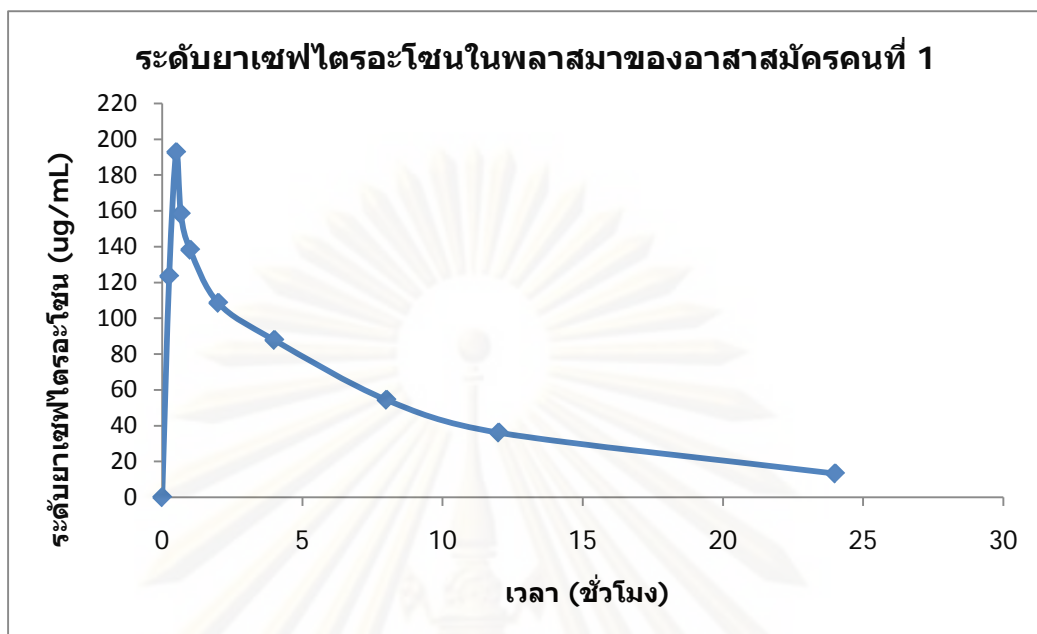
N/A = ไม่ทราบข้อมูล

2.2 ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

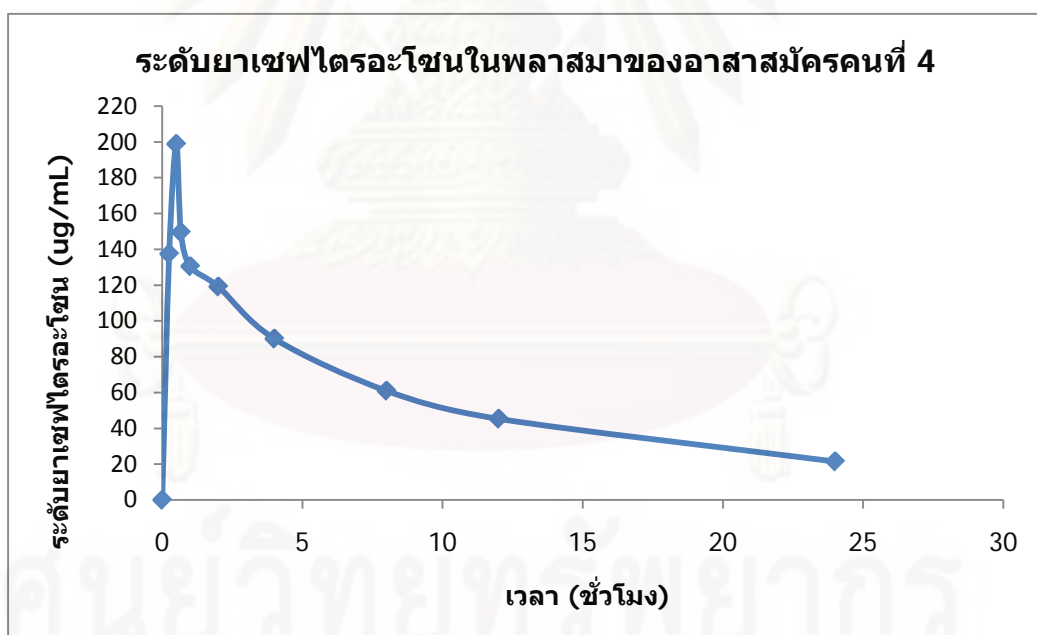
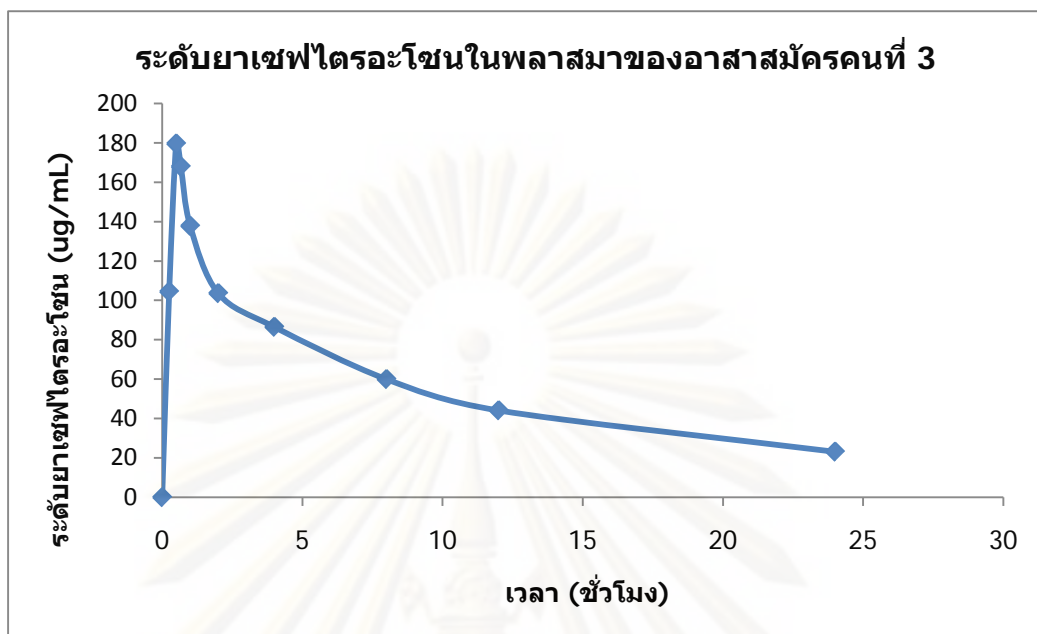
ผลของระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา (ไมโครกรัม /มิลลิลิตร) ณ เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครทั้ง 18 คน หลังจากได้รับยาเซฟไตรอะโซน 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยา นาน 30 นาที แสดงดังตารางที่ 4.14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนกับ เวลาของอาสาสมัครแต่ละคน แสดงดังภาพที่ 4.3-4.11 และกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน) กับเวลา แสดงดังภาพที่ 4.12 พบว่า ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาของอาสาสมัคร แต่ละคนมีความแตกต่างกัน เนื่องจากมีความแตกต่างของการกระจายยา การเมแทบอลิซึมยา และ การกำจัดยาออกจากร่างกายในระหว่างคน (Inter-subject variations)

ตารางที่ 4.14 ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ณ เวลาต่างๆ หลังจากได้รับยาเซฟไตรอะโซน 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที

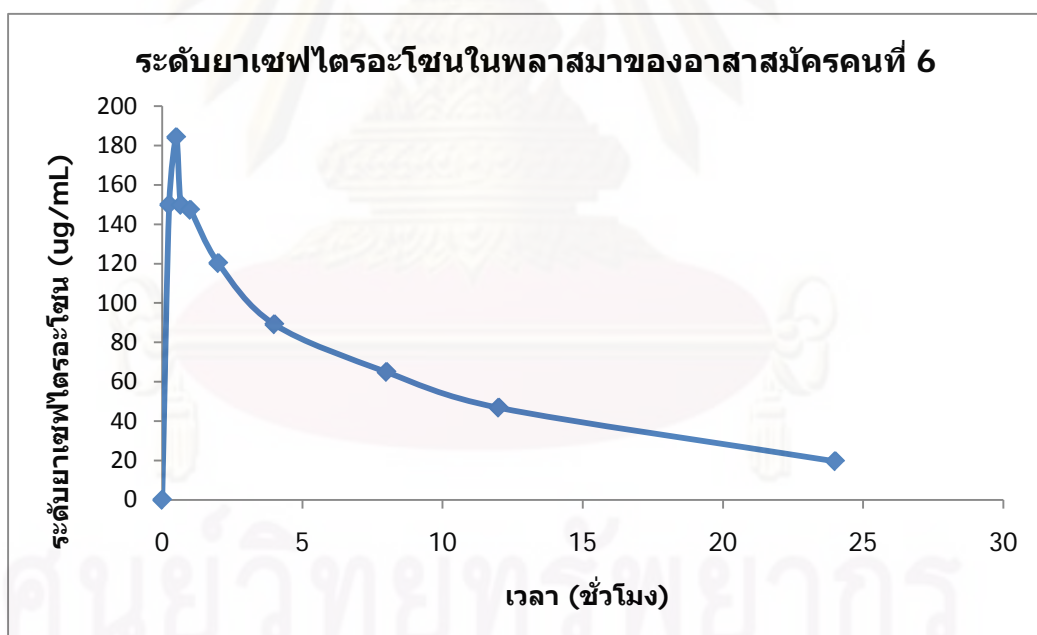
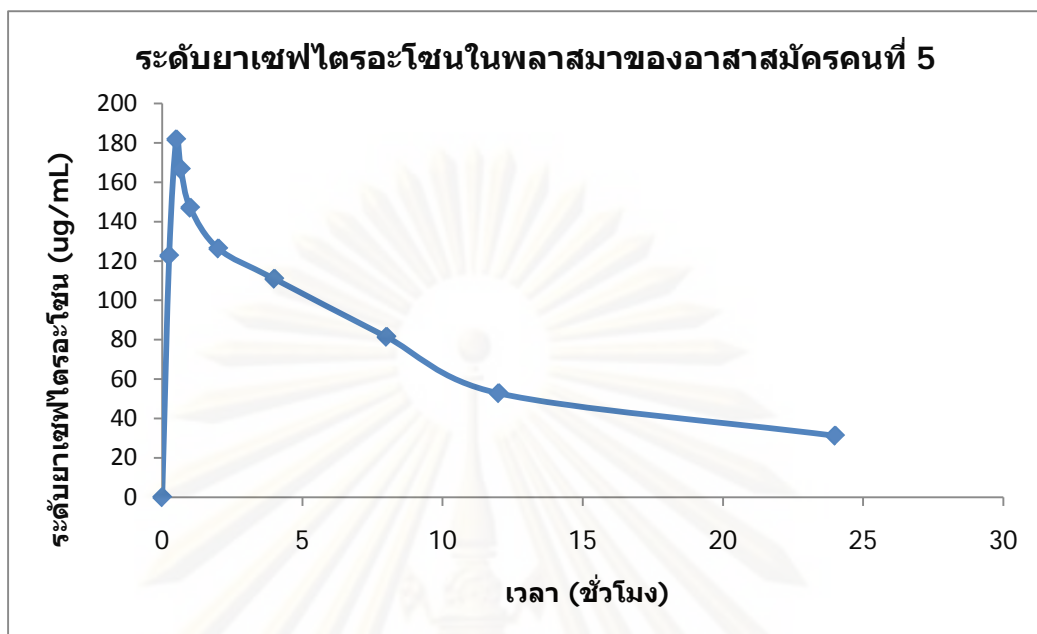
คนที่	เวลา (ชั่วโมง)									
	0	0.25	0.5	0.67	1.0	2.0	4.0	8.0	12.0	24.0
1	0	123.46	192.73	158.32	138.23	108.57	87.83	54.43	36.12	13.26
2	0	137.98	194.83	166.37	142.41	113.31	86.37	55.48	37.31	17.29
3	0	104.43	179.58	167.93	137.80	103.60	86.49	59.97	44.10	23.12
4	0	137.48	198.81	149.51	130.50	119.17	90.07	60.96	45.31	21.47
5	0	122.70	181.80	166.69	147.09	126.37	110.98	81.49	52.84	31.26
6	0	149.91	184.17	149.79	147.30	120.24	89.18	64.96	46.83	19.63
7	0	117.74	187.24	171.88	142.53	112.80	81.59	51.76	32.02	9.48
8	0	111.30	186.14	165.40	144.17	116.54	81.26	60.24	44.21	19.74
9	0	120.33	199.13	190.52	160.89	133.11	107.01	68.84	51.97	21.73
10	0	104.45	188.87	172.37	138.81	133.10	88.84	63.97	41.34	18.32
11	0	89.38	179.36	148.12	137.34	78.98	70.50	57.81	35.53	14.29
12	0	147.15	243.79	196.53	171.32	155.56	106.56	75.21	53.81	25.54
13	0	101.65	196.40	180.85	156.99	123.09	90.52	58.63	44.41	14.03
14	0	116.38	177.10	174.94	143.53	112.97	84.23	56.70	33.75	9.36
15	0	94.04	161.77	137.71	100.70	93.90	72.53	44.68	26.97	9.87
16	0	70.98	129.62	113.48	103.62	79.10	67.83	50.24	36.66	16.70
17	0	118.58	206.16	181.00	164.46	126.26	105.86	77.87	44.40	22.25
18	0	93.55	164.97	153.50	131.47	103.84	73.47	54.19	41.18	18.53
Mean	0	114.53	186.25	163.61	141.06	114.47	87.84	60.97	41.60	18.10
SD	0	20.82	22.64	19.80	17.95	18.79	12.91	9.75	7.40	5.82
%CV	0	18.18	12.16	12.10	12.72	16.42	14.70	15.99	17.78	32.16



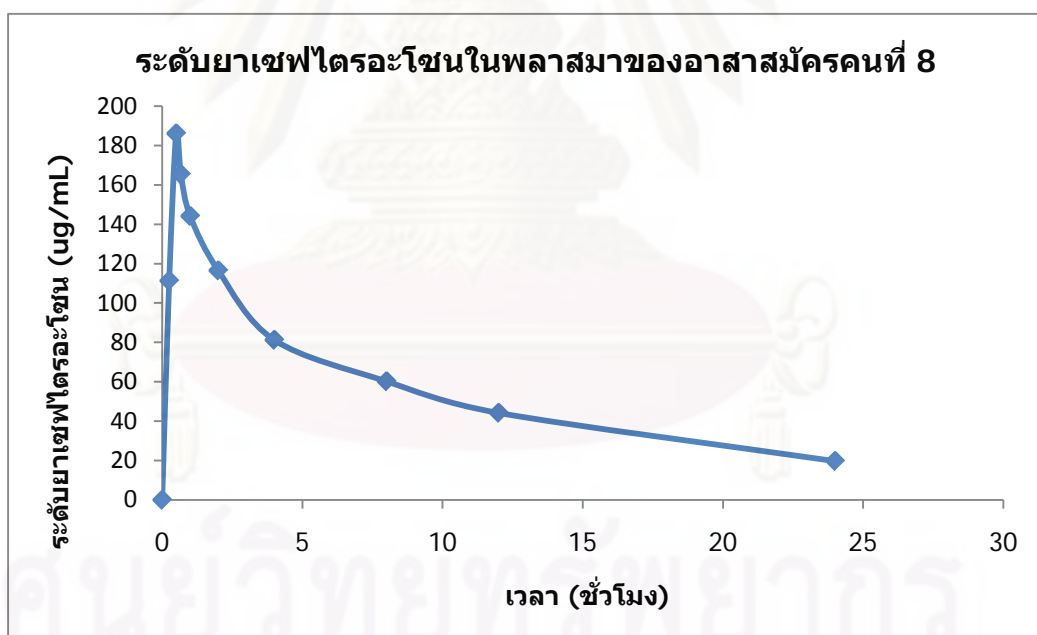
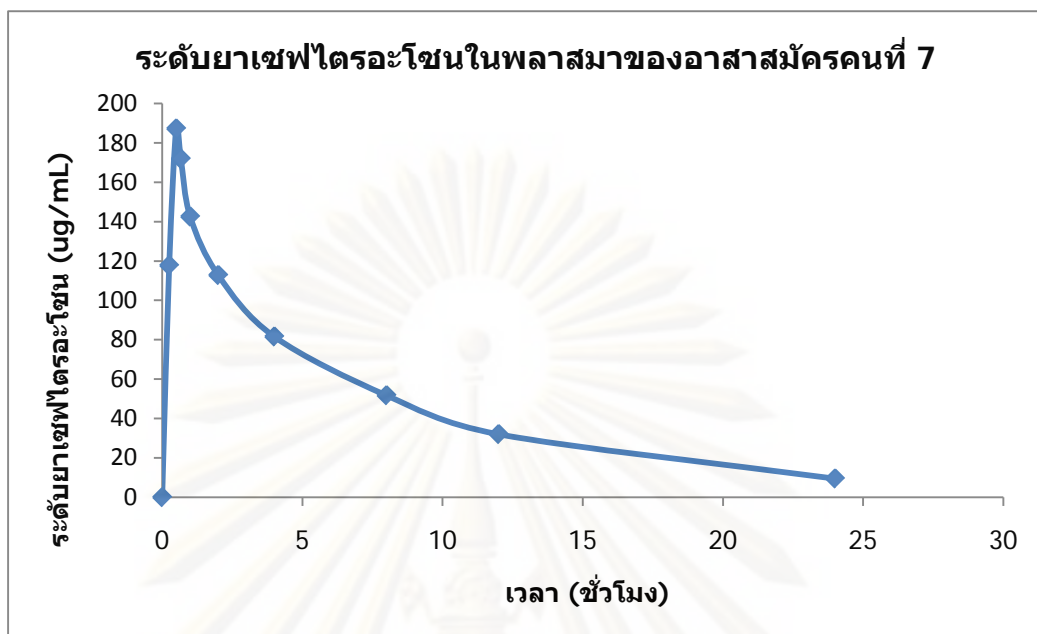
ภาพที่ 4.3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 1 และ 2



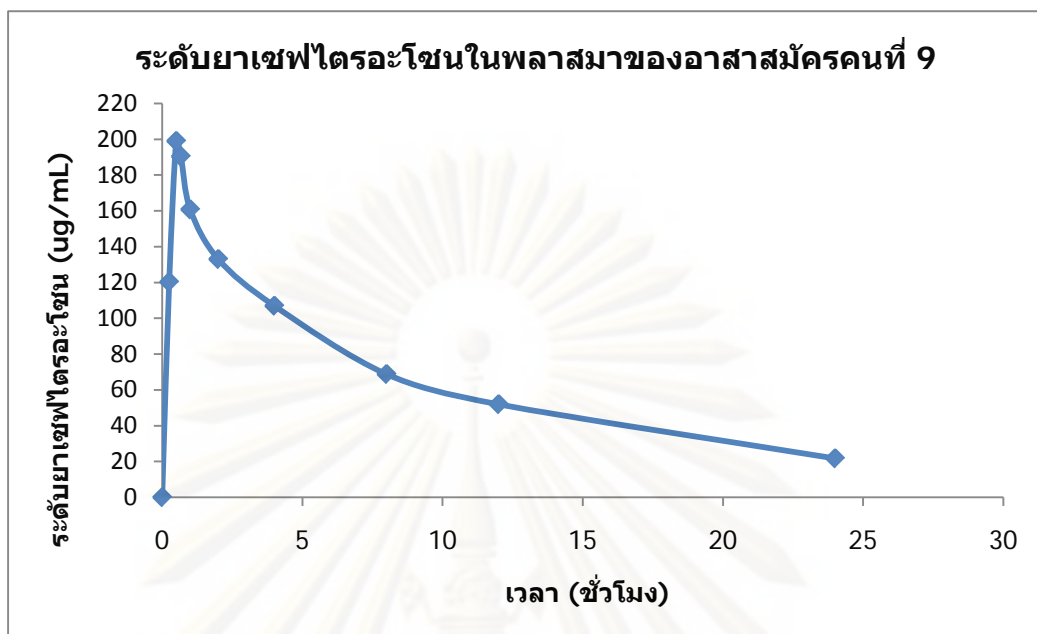
ภาพที่ 4.4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 3 และ 4



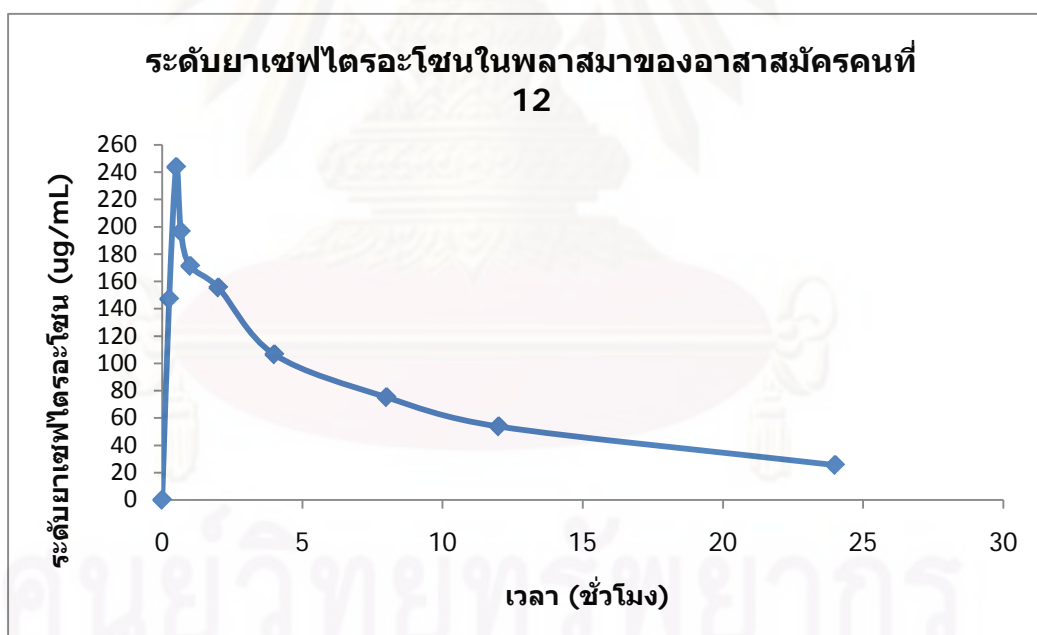
ภาพที่ 4.5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 5 และ 6



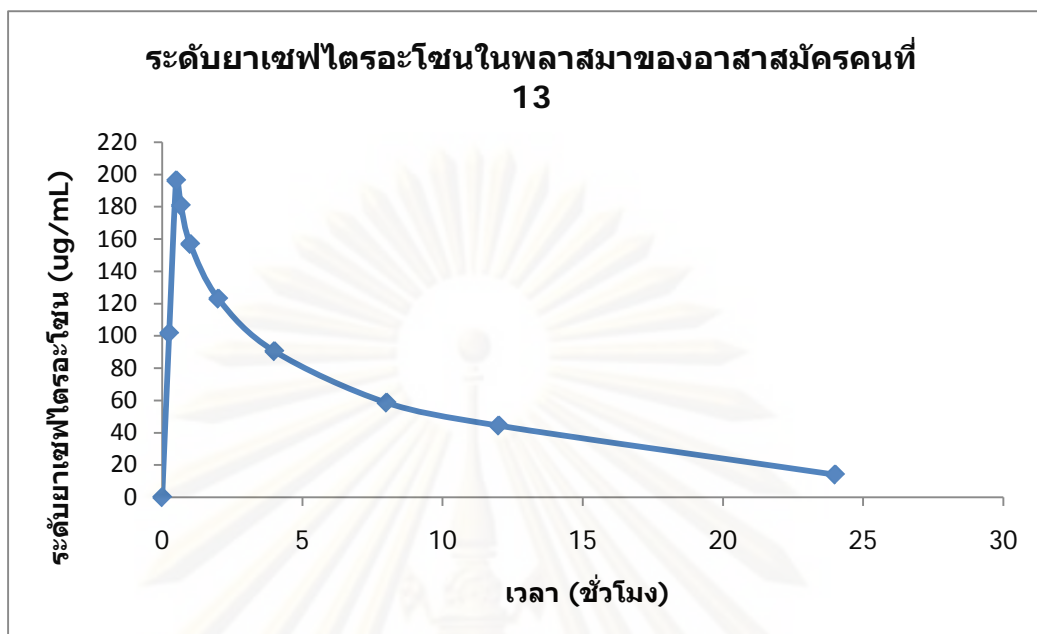
ภาพที่ 4.6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 7 และ 8



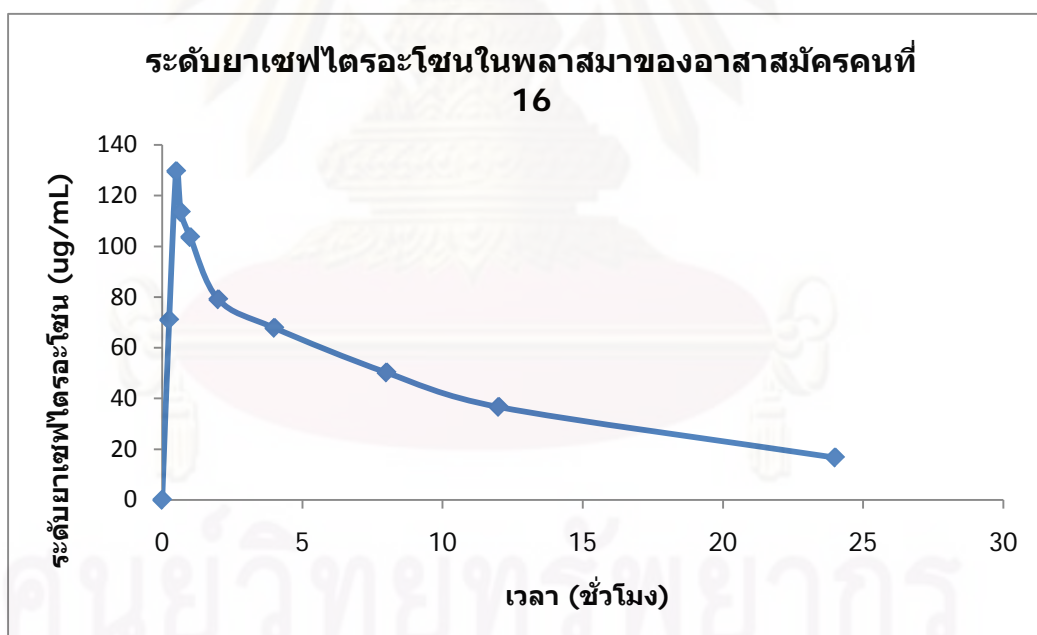
ภาพที่ 4.7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 9 และ 10



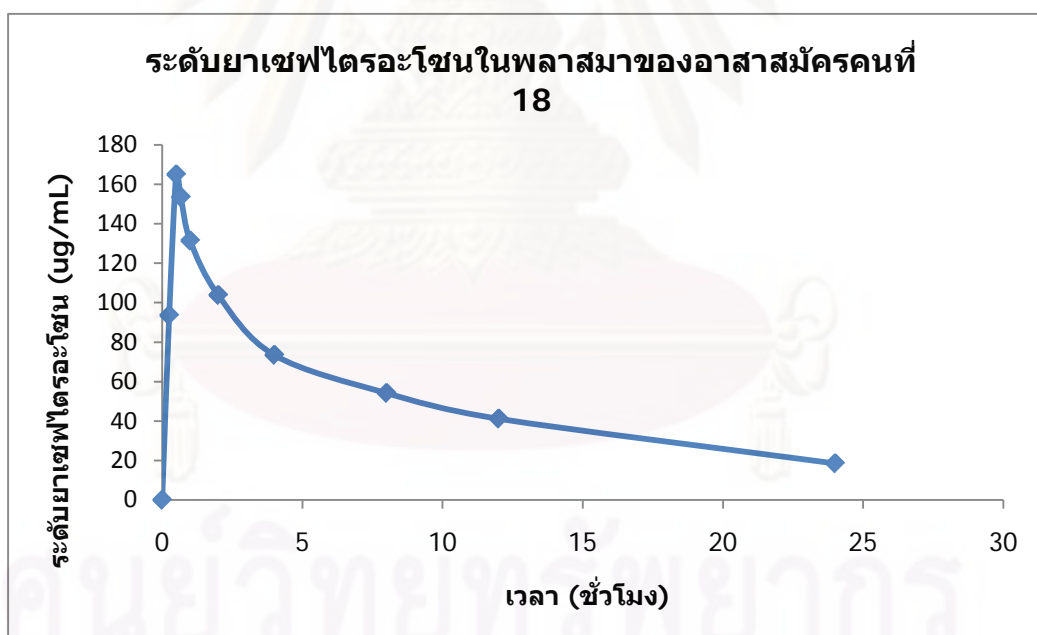
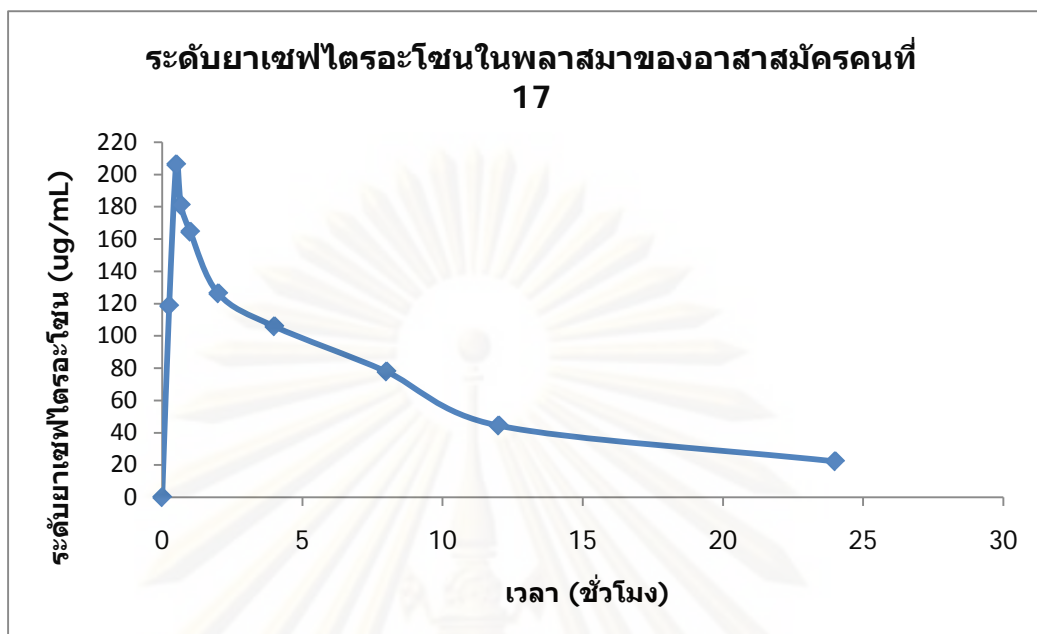
ภาพที่ 4.8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 11 และ 12



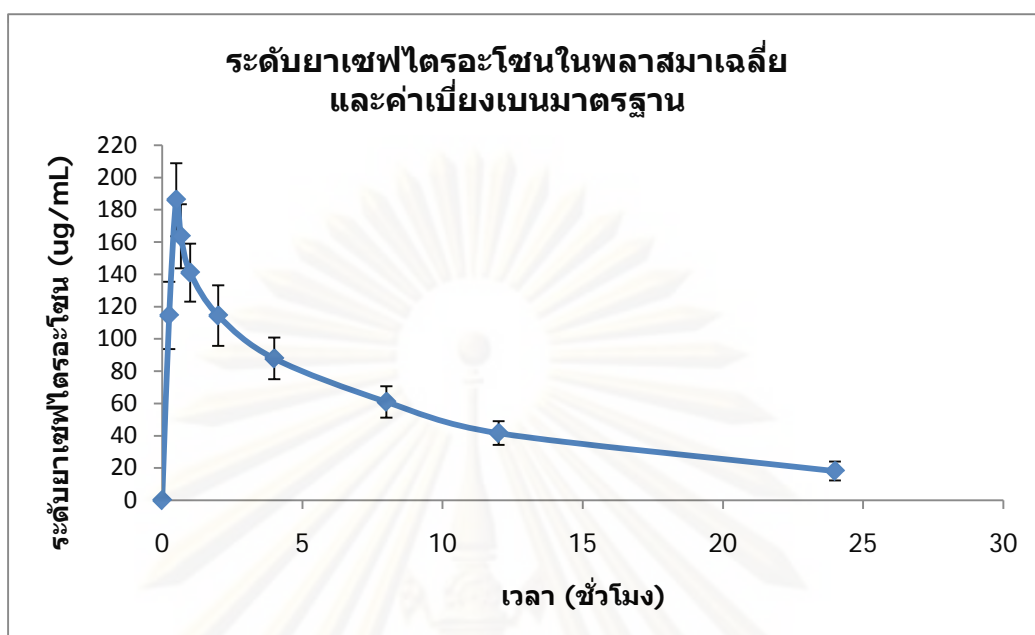
ภาพที่ 4.9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 13 และ 14



ภาพที่ 4.10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 15 และ 16



ภาพที่ 4.11 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา ของอาสาสมัครคนที่ 17 และ 18



ภาพที่ 4.12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) กับเวลา

3. การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic analysis)

การวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ (Non-compartmental pharmacokinetic analysis)

ผลของการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้โปรแกรม WinNonlin[®] แสดงดังตารางที่ 4.15 พบว่า อาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ทาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_e) เฉลี่ยเท่ากับ 0.0860 ± 0.0146 ชั่วโมง⁻¹ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) เฉลี่ยเท่ากับ 8.27 ± 1.35 ชั่วโมง พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (AUC) เฉลี่ยเท่ากับ 1544.66 ± 275.75 ชั่วโมง*ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ปริมาตรการกระจายยา (V_d) เฉลี่ยเท่ากับ 7847.09 ± 1338.35 มิลลิลิตร และค่าการกำจัดของยา (CL) เฉลี่ยเท่ากับ 667.22 ± 120.04 มิลลิลิตร/ชั่วโมง

การนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยนี้ไปเปรียบเทียบกับ การวิจัยอื่นๆ ซึ่งดำเนินการวิจัยในคนสุขภาพดี ต้องเปรียบเทียบการให้ยาเซฟไตรอะโซนในขนาด 1 กรัมเท่ากัน เนื่องจากความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีนของยาเซฟไตรอะโซน ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา (Concentration-dependent plasma protein binding)/[38, 39] ตารางที่ 4.16 แสดงการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยนี้ หลังจากได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม เพียงครั้งเดียว กับจากการวิจัยอื่นๆ

เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยนี้กับการวิจัยของ Patel และคณะ [13] ซึ่งให้ยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที เหมือนกับการวิจัยนี้ พบว่า ผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีค่าการกำจัดยา (CL) น้อยกว่าคนสุขภาพดี (11.12 ± 2.0 VS 16.8 ± 2.2 มิลลิลิตร/นาที คิดเป็นร้อยละ 51.08) ผู้ป่วยมีค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (AUC) มากกว่าคนสุขภาพดี (1544.66 ± 275.75 VS 1006 ± 118 ชั่วโมง*ไมโครกรัม/มิลลิลิตร คิดเป็นร้อยละ 34.87) ผู้ป่วยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) นานกว่าคนสุขภาพดี ประมาณ 2 ชั่วโมง (8.27 ± 1.35 VS 6.2 ± 0.8 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 25.03) ผู้ป่วยมีค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_e) น้อยกว่าคนสุขภาพดี (0.09 ± 0.01 VS 0.11 ± 0.01 ชั่วโมง⁻¹ คิดเป็นร้อยละ 22.22) นอกจากนี้ผู้ป่วยมีค่าปริมาตรการกระจายยา (Vd) น้อยกว่าคนสุขภาพดี (7.85 ± 1.3 VS 9.0 ± 1.1 ลิตร คิดเป็นร้อยละ 14.65)

เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยนี้กับการวิจัยของ Zhou และคณะ [14] ซึ่งทำการวิจัยในคนจีน และให้ยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 3 นาที ผลการเปรียบเทียบ พบว่า การวิจัยทั้ง 2 การวิจัยนี้ มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) ค่า พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (AUC) ค่าปริมาตรการกระจายยา (Vd) และค่าการกำจัดยา (CL) ที่ใกล้เคียงกัน

เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยนี้กับการวิจัยของอรรธรณ ศรีสกุลชัย [33] ซึ่งทำการวิจัยในคนไทยเหมือนกัน แต่การวิจัยของอรรธรณ ศรีสกุลชัย ได้ให้ยาเซฟไตรอะโซน เข้าทางกล้ามเนื้อ อย่างไรก็ตามการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการวิจัยทั้ง 2 การวิจัยนี้มาเปรียบเทียบกัน โดยมีผลการวิจัยอื่นที่ยืนยันว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำ และการให้ยาทางกล้ามเนื้อ ให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่แตกต่างกัน [14, 40] ผลการเปรียบเทียบ พบว่า ผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชาตัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (AUC) น้อยกว่าคนสุขภาพดี (1544.66 ± 275.75 VS 1772.49 ± 165.48 ชั่วโมง*ไมโครกรัม/มิลลิลิตร คิดเป็นร้อยละ 14.75) ผู้ป่วยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) นานกว่าคนสุขภาพดี ประมาณ 2 ชั่วโมง (8.27 ± 1.35 VS 6.36 ± 0.66 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 23.10) และผู้ป่วยมีค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_e) น้อยกว่าคนสุขภาพดี (0.09 ± 0.01 VS 0.12 ± 0.01 ชั่วโมง⁻¹ คิดเป็นร้อยละ 33.33)

เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แต่ละค่าที่ได้จากการวิจัยนี้ (ตารางที่ 4.15) มาหาความสัมพันธ์กัน พบว่า ค่าการกำจัดยา (CL) มีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (AUC) (ดังภาพที่ 4.13) กล่าวคือ การกำจัดยา (CL) มีค่าลดลง พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (AUC) จะ มีค่าเพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยนี้

และการวิจัยของ Patel และคณะ [13] ที่พบว่า ผู้ป่วยโรค เบต้า-ทาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีค่าการกำจัดยา (CL) น้อยกว่าคนสุขภาพดี ส่งผลให้ผู้ป่วยมีค่า พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (AUC) มากกว่าคนสุขภาพดี เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) มีความสัมพันธ์กับค่าคงที่ของการกำจัดยา (Ke) จากสูตร $t_{1/2} = 0.693/Ke$ ดังนั้น การเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยนี้ การวิจัยของ Patel และคณะ [13] และการวิจัยของอรวรรณ ศรีสกุลชัย [33] จึงพบว่า ผู้ป่วยโรค เบต้า-ทาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) นานกว่าคนสุขภาพดี ส่งผลให้ผู้ป่วยมี ค่าคงที่ของการกำจัดยา (Ke) น้อยกว่าคนสุขภาพดี

นอกจากนี้ การหาความสัมพันธ์ของค่าปริมาตรการกระจายยา (V_d) และค่า พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (AUC) พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้ง 2 ค่านี้ ไม่มีความสัมพันธ์กัน (ดังภาพที่ 4.14) ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา จึงขึ้นอยู่กับปัจจัยที่มีผลต่อการกำจัดยา (CL) ออกจากร่างกาย

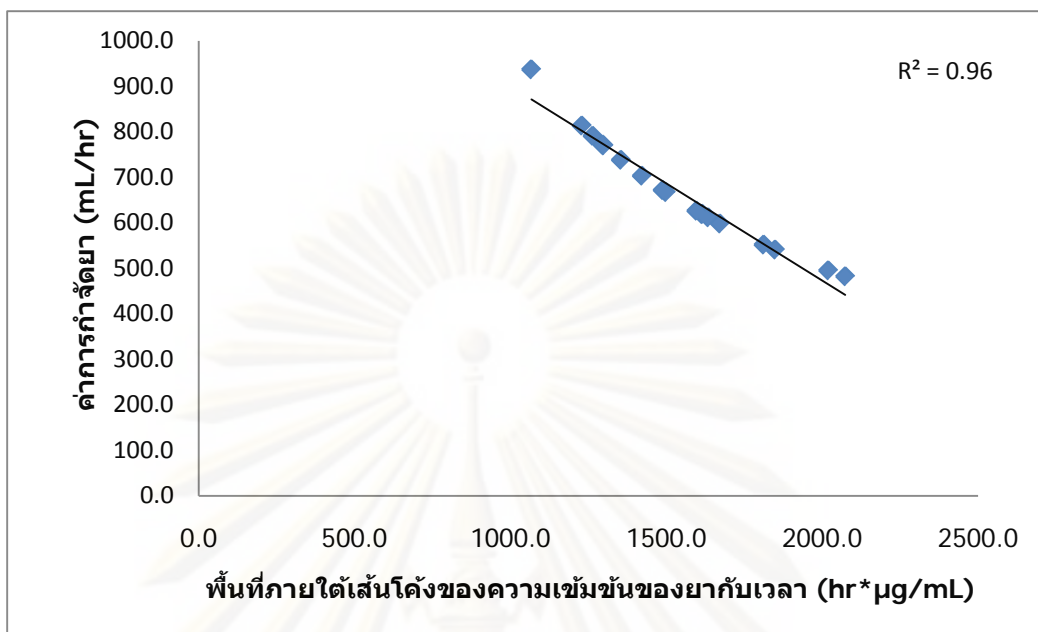
ตารางที่ 4.15 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชนิดที่ 2/ ซีโมโกลบินอี แต่ละคน

คนที่	Ke (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	AUCinf (hr*µg/mL)	Vd (mL)	CL (mL/hr)
1	0.0953	7.27	1354.50	7743.17	738.28
2	0.1102	6.29	1421.81	6381.92	703.33
3	0.0859	8.07	1612.96	7220.15	619.98
4	0.0859	8.07	1634.38	7124.32	611.85
5	0.0887	7.81	2019.41	5581.33	495.20
6	0.0754	9.19	1671.97	7929.50	598.10
7	0.1072	6.47	1229.00	7591.11	813.67
8	0.0705	9.84	1615.97	8782.74	618.82
9	0.0775	8.94	1849.00	6975.99	540.83
10	0.0787	8.81	1596.60	7956.82	626.33
11	0.0797	8.70	1298.87	9660.69	769.90
12	0.0663	10.46	2074.10	7276.89	482.14
13	0.0921	7.52	1498.74	7242.91	667.23
14	0.1123	6.17	1263.91	7044.07	791.20
15	0.1030	6.73	1066.81	9098.28	937.37
16	0.0707	9.81	1295.15	10926.33	772.11
17	0.0802	8.65	1812.26	6883.25	551.80
18	0.0684	10.14	1488.45	9828.15	671.84
Mean	0.0860	8.27	1544.66	7847.09	667.22
SD	0.0146	1.35	275.75	1338.35	120.04
%CV	16.99	16.28	17.85	17.06	17.99

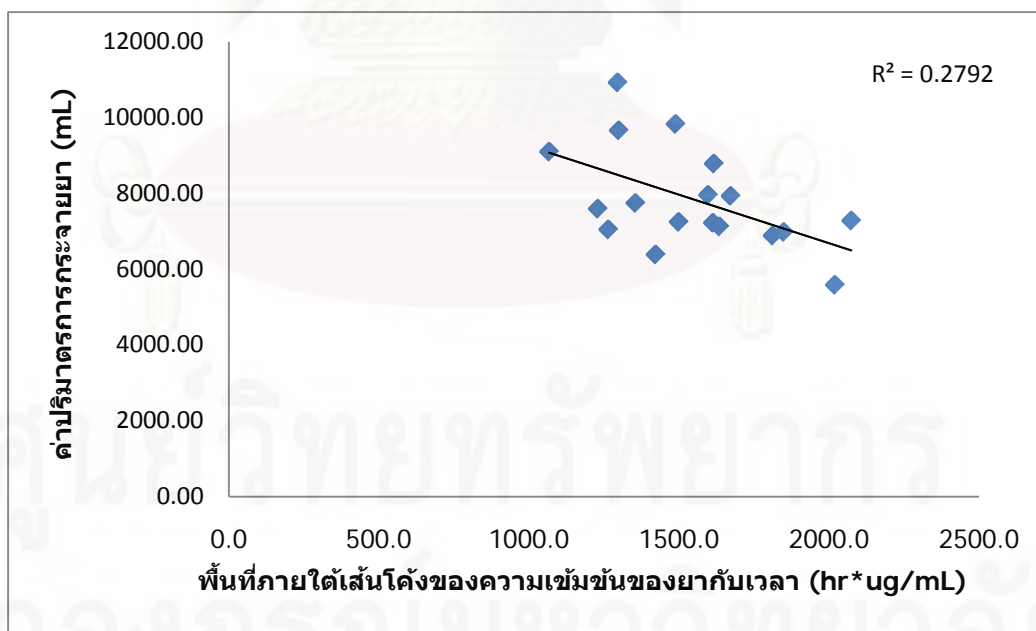
ตารางที่ 4.16 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยโรคเบา-ซาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี หลังจากได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม เพียงครั้งเดียว
เปรียบเทียบกับกรวิจัยอื่นๆ

งานวิจัย	การบริหารยา	จำนวนคน	Ke (hr ⁻¹)	t1/2 (hr)	AUCinf (hr*µg/mL)	Vd (L)	CL (mL/min)
Patel และคณะ [13]	ทางหลอดเลือดดำ นาน 30 นาที	12	0.11 ± 0.01	6.2 ± 0.8	1006 ± 118	9.0 ± 1.1	16.8 ± 2.2
Zhou และคณะ [14]	ทางหลอดเลือดดำ นาน 3 นาที	6	N/A	8.1 ± 0.3	1507 ± 210	8.5 ± 1.3	11.3 ± 1.8
อรวรรณ ศรี สกุลชัย[33]	ทางกล้ามเนื้อ	12	0.12 ± 0.01	6.36 ± 0.66	1772.49 ± 165.48	N/A	N/A
งานวิจัยนี้	ทางหลอดเลือดดำ นาน 30 นาที	18	0.09 ± 0.01	8.27 ± 1.35	1544.66 ± 275.75	7.85 ± 1.3	11.12 ± 2.0

N/A = ไม่ทราบข้อมูล



ภาพที่ 4.13 ภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการกำจัดยา และค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมากับเวลา



ภาพที่ 4.14 ภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาตรการกระจายยา และค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมากับเวลา

การวิเคราะห์รูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ (Compartmental pharmacokinetic analysis)

ผลของการวิเคราะห์หารูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรม Scientist[®] เพื่อเลือกแบบจำลองที่มีความเหมาะสมที่จะใช้อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในพลาสมากับเวลา พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าสถิติที่ใช้ในการตัดสินใจเลือกแบบจำลองห้องเดียว และแบบจำลองสองห้อง แสดงดังตารางที่ 4.17 และ 4.18 และเมื่อนำค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวมาแทนค่าในแบบจำลองจะได้สมการ ดังนี้

สมการแบบจำลองห้องเดียว

$$C_t = 174.49e^{-0.1416(t)} - 176.19e^{-6.0769(t)}$$

สมการแบบจำลองสองห้อง

$$C_t = -1306386e^{-2.3673(t)} + 121.12e^{-0.0847(t)} + 1306264.88e^{-2.3669(t)}$$

กราฟแสดงการนำระดับยาในพลาสมาเฉลี่ยและเวลามาวิเคราะห์เทียบกับค่าที่ทำนายได้ (Fit) ในสมการแบบจำลองห้องเดียว และสมการแบบจำลองสองห้อง แสดงดังภาพที่ 4.15 และ 4.16

ผลของการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) ของค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองและค่าจริงที่เกิดขึ้น พบว่า แบบจำลองสองห้องเป็นแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความเหมาะสมที่สุดที่จะนำมาใช้อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมากับเวลา เนื่องจากค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R^2) และค่า Model selection criteria (MSC) ของแบบจำลองสองห้องมีค่าสูงกว่าของแบบจำลองห้องเดียว (R^2 , 0.9931 VS 0.9825 และ MSC, 2.73 VS 2.00 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการดูเส้นกราฟของค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองสองห้องพบว่า ลากผ่านจุดของค่าความเข้มข้นจริงได้ใกล้เคียงมากที่สุด (ภาพที่ 4.15 VS ภาพที่ 4.16)

สรุปผลการวิเคราะห์รูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่า แบบจำลองสองห้องเป็นแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความเหมาะสมที่สุดที่จะนำมาใช้อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมากับเวลา โดยมีสมการที่ใช้ในการทำนายระดับยา คือ $C_t = -1306386e^{-2.3673(t)} + 121.12e^{-0.0847(t)} + 1306264.88e^{-2.3669(t)}$ ระดับยาในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ ที่ทำนาย (Predicted values) ได้จากแบบจำลองสองห้อง แสดงดังตารางที่ 4.19 ซึ่งสามารถนำไปใช้ทำนายประสิทธิภาพของยาเซฟไตรอะโซนในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้

ตารางที่ 4.17 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าสถิติที่ใช้ในการตัดสินใจเลือกแบบจำลองห้องเดียว

ค่าพารามิเตอร์	A ¹ (µg/mL)	B ² (µg/mL)	Ke ³ (hr ⁻¹)	Ka ⁴ (hr ⁻¹)	MSC ⁵	(R ²) ⁶
ค่าที่วิเคราะห์ได้	174.49	-176.19	0.1416	6.0769	2.00	0.9825

$$C_t = Ae^{-ket} + Be^{-kat}$$

¹A = จุดตัดแกน (Intercept)

²B = จุดตัดแกน (Intercept)

³Ke = ค่าคงที่ของการกำจัดยา (Elimination rate constant)

⁴Ka = ค่าคงที่ของการดูดซึม (Absorption rate constant)

⁵MSC = Model selection criteria

⁶R² = ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (Coefficient of determination)

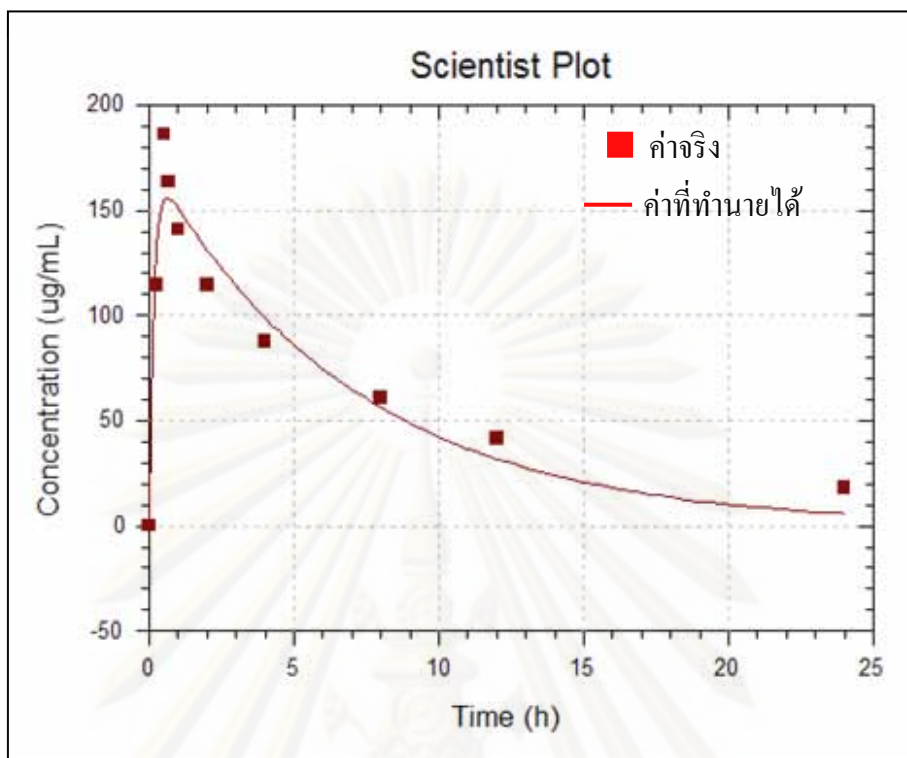
ตารางที่ 4.18 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าสถิติที่ใช้ในการตัดสินใจเลือกแบบจำลองสองห้อง

ค่าพารามิเตอร์	A (µg/mL)	B (µg/mL)	Alpha ¹ (hr ⁻¹)	Beta ² (hr ⁻¹)	Ka (hr ⁻¹)	MSC	R ²
ค่าที่วิเคราะห์ได้	-1306386	121.12	2.3673	0.0847	2.3669	2.73	0.9931

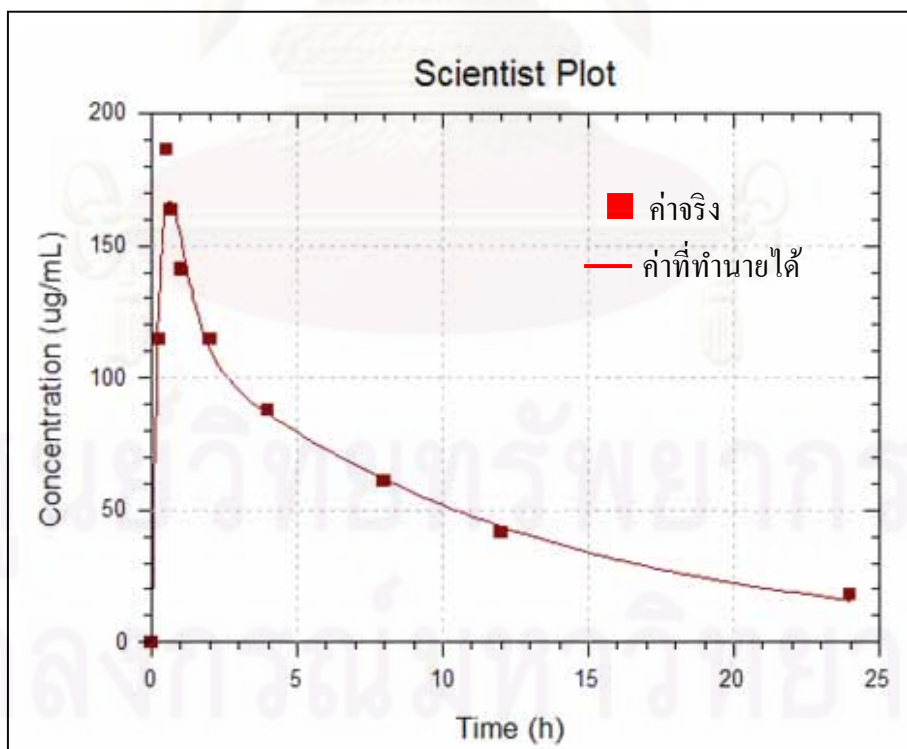
$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A+B)e^{-kat}$$

¹Alpha = Hybrid rate constant

²Beta = Hybrid rate constant



ภาพที่ 4.15 กราฟแสดงการนำระดับยาในพลาสมาเฉลี่ยและเวลามาวิเคราะห์เทียบกับค่าที่ทำนายได้ในสมการแบบจำลองห้องเดียว



ภาพที่ 4.16 กราฟแสดงการนำระดับยาในพลาสมาเฉลี่ยและเวลามาวิเคราะห์เทียบกับค่าที่ทำนายได้ในสมการแบบจำลองสองห้อง

ตารางที่ 4.19 ระดับยาในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ ที่ได้จากการทำนายโดยใช้สมการแบบจำลองสองห้อง

เวลา (ชั่วโมง)	ระดับยาในพลาสมาที่ทำนายได้ ($\mu\text{g/mL}$)
0	0
0.25	128.81
0.50	164.51
0.67	166.25
1.0	152.28
2.0	110.99
4.0	86.47
8.0	61.50
12.0	43.82
24.0	15.86

ปัจจุบันมีการใช้ยาเซฟไตรอะโซนกันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคติดเชื้อชนิดต่างๆ ซึ่งการสั่งใช้ยาอาจไม่คำนึงถึงการคือยาที่อาจจะเกิดขึ้นตามมา เนื่องจากระดับยาในพลาสมามีค่าต่ำเกินไป เมื่อเปรียบเทียบกับ ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (MIC) การทำนายประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาเซฟไตรอะโซนสามารถดูได้จากเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียได้ (Time above MIC, T > MIC) วิธีการหาค่า T > MIC คือ พล็อตกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมากับเวลา แล้ว จึงลากเส้นระบุค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียลงไปบนกราฟ เพื่อคำนวณหาเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่า MIC (Time above MIC, T > MIC) จากสมการ

$$T > MIC (\%) = \frac{\text{เวลาที่ระดับยาในพลาสมาอยู่เหนือ MIC}}{\text{ระยะห่างของการให้ยา}} * 100$$

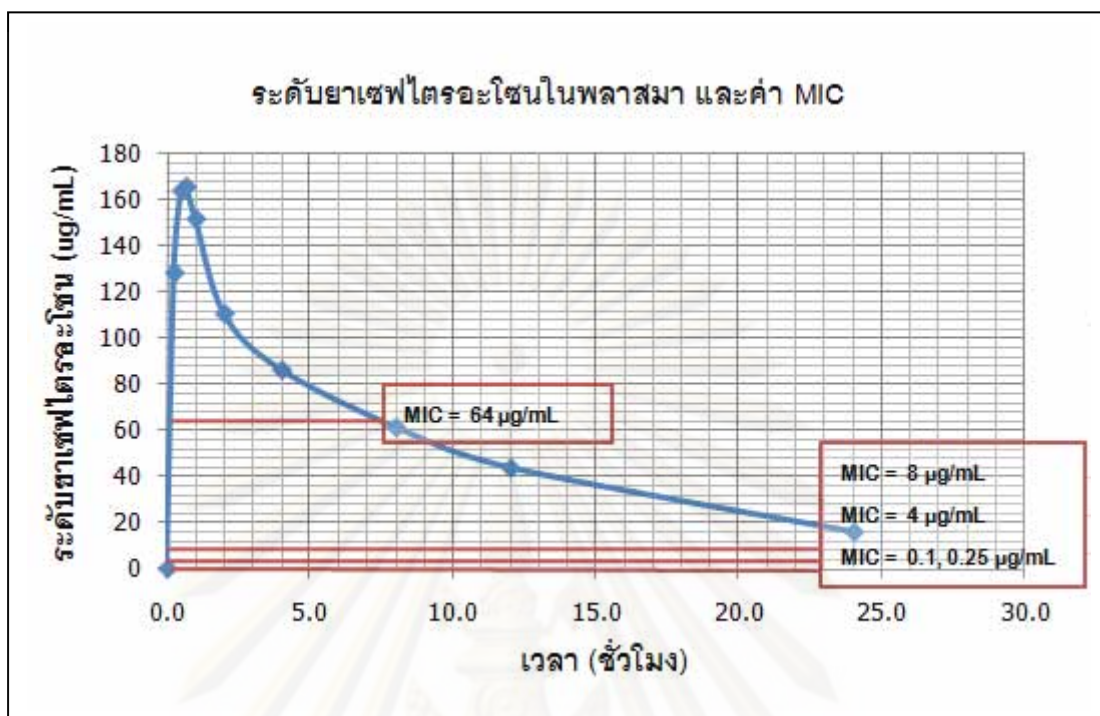
โดยยาจะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียดี เมื่อ
100 ของระยะห่างของการให้ยา/24]

T > MIC มีค่าร้อยละ 80-

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีปัจจัยชักนำหลายประการให้เกิดภาวะติดเชื้อได้ง่าย[4, 8, 9] ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในบทที่ 2 (หน้าที่ 11-14) เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ได้แก่

- *Salmonella* ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Salmonella* ได้ร้อยละ 90 (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 0.04-0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
- *Streptococcus pneumoniae* ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ได้ร้อยละ 90 (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 0.15-0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
- *Klebsiella pneumoniae* ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ได้ร้อยละ 90 (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 0.05-4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
- *Escherichia coli* ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Escherichia coli* ได้ร้อยละ 90 (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 0.05-4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
- *Staphylococcus aureus* ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ได้ร้อยละ 90 (MIC₉₀) มีค่าเท่ากับ 3-8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
- *Pseudomonas aeruginosa* ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ได้ร้อยละ 90 (MIC₉₀) มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

เมื่อนำระดับยาในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ ที่ทำนายได้จากแบบจำลองสองห้อง จากตารางที่ 4.19 มาพล็อตกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา เปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย 6 ชนิด ที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น (MIC₉₀ ของเชื้อ *Salmonella* มีค่าเท่ากับ 0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, MIC₉₀ ของเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* มีค่าเท่ากับ 0.25 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, MIC₉₀ ของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* มีค่าเท่ากับ 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, MIC₉₀ ของเชื้อ *Staphylococcus aureus* มีค่าเท่ากับ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ MIC₉₀ ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีค่าเท่ากับ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) เพื่อคำนวณหาเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่า MIC (Time above MIC, T > MIC) ดังภาพที่ 4.17 ผลของประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย พบว่า ยาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus* โดย T > MIC มีค่าเท่ากับร้อยละ 100 สำหรับเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีค่า T > MIC เท่ากับร้อยละ 33.33 ทำให้ยาเซฟไตรอะโซนไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อนี้ ทั้งนี้เพราะ T > MIC มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 80-100



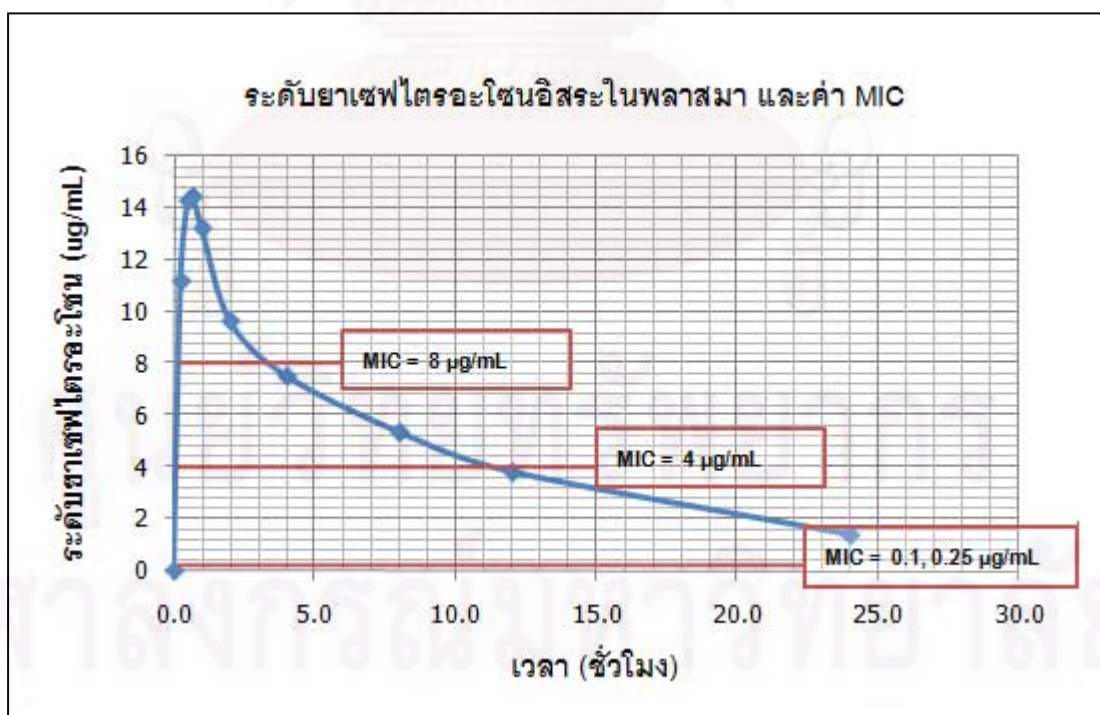
ภาพที่ 4.17 กราฟแสดงประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย 6 ชนิด

อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ควรคำนึงถึงยาในรูปอิสระ (Free drug) เพราะยาในรูปแบบนี้เท่านั้นที่สามารถกระจายเข้าสู่ช่องว่างภายนอกเส้นเลือด (Extravascular space) และออกฤทธิ์ได้ [24, 41, 42] เนื่องจากการวิจัยนี้วัดเฉพาะระดับยารวมในพลาสมา (Total drug) เท่านั้น ดังนั้นการหาระดับยาอิสระในพลาสมาจึงต้องอาศัยข้อมูลการจับของยากับพลาสมาโปรตีน (Protein binding) จากรายงานการวิจัยของอรรถัน โลหิตนาวิ และคณะ (2542)[16] ซึ่งพบว่า ร้อยละการจับของยากับพลาสมาโปรตีน (%Protein binding) ในผู้ป่วย โรคเบต้า-ซาล์สซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีค่าเท่ากับ 91.32 ± 4.25 ตารางที่ 4.20 แสดงผลของการหาระดับยาอิสระในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ และเมื่อนำมาพล็อตกราฟเพื่อหาประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย แสดงดังภาพที่ 4.18 พบว่า ยาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Salmonella* และ *Streptococcus pneumoniae* ($fT > MIC$ มีค่าเท่ากับร้อยละ 100) แต่ยาเซฟไตรอะโซนไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus* เนื่องจาก $fT > MIC$ มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 80 ($fT > MIC$ ของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* มีค่าเท่ากับร้อยละ 45.83 ส่วน $fT > MIC$ ของเชื้อ *Staphylococcus aureus* มีค่าเท่ากับร้อยละ 14.58)

ตารางที่ 4.20 ระดับยาเซฟไตรอะโซนรวม และระดับยาเซฟไตรอะโซนอิสระในพลาสมา ณ เวลา ต่างๆ

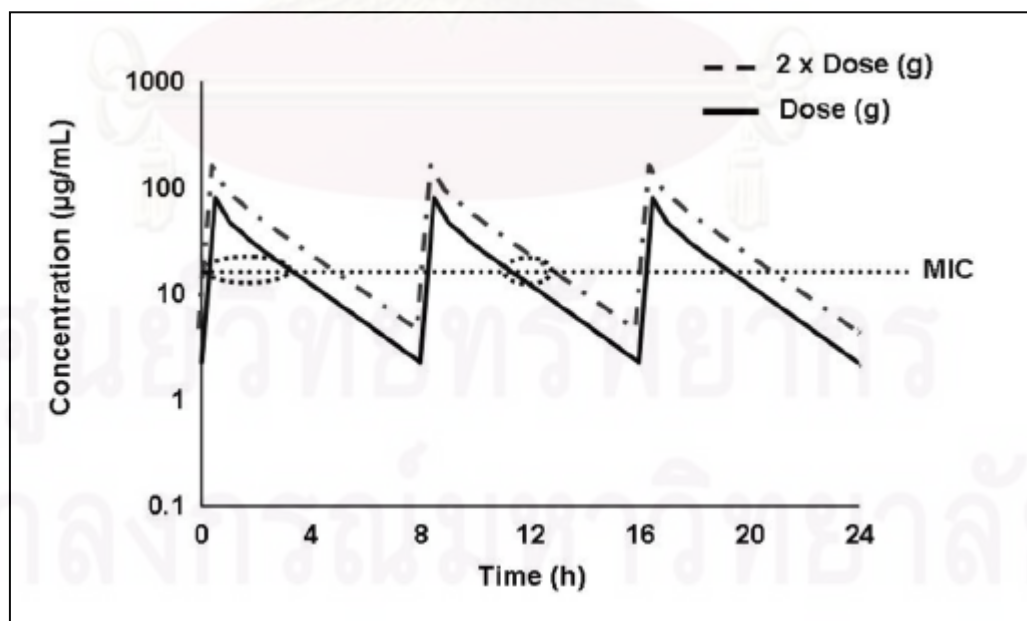
เวลา (ชั่วโมง)	ระดับยาเซฟไตรอะโซนรวม ($\mu\text{g/mL}$)	ระดับยาเซฟไตรอะโซนอิสระ ¹ ($\mu\text{g/mL}$)
0	0	0
0.25	128.81	11.18
0.50	164.51	14.28
0.67	166.25	14.43
1.0	152.28	13.22
2.0	110.99	9.63
4.0	86.47	7.51
8.0	61.50	5.34
12.0	43.82	3.80
24.0	15.86	1.38

¹คำนวณโดยใช้ค่าร้อยละการจับของยากับพลาสมาโปรตีน มีค่าเท่ากับ 91.32[16]

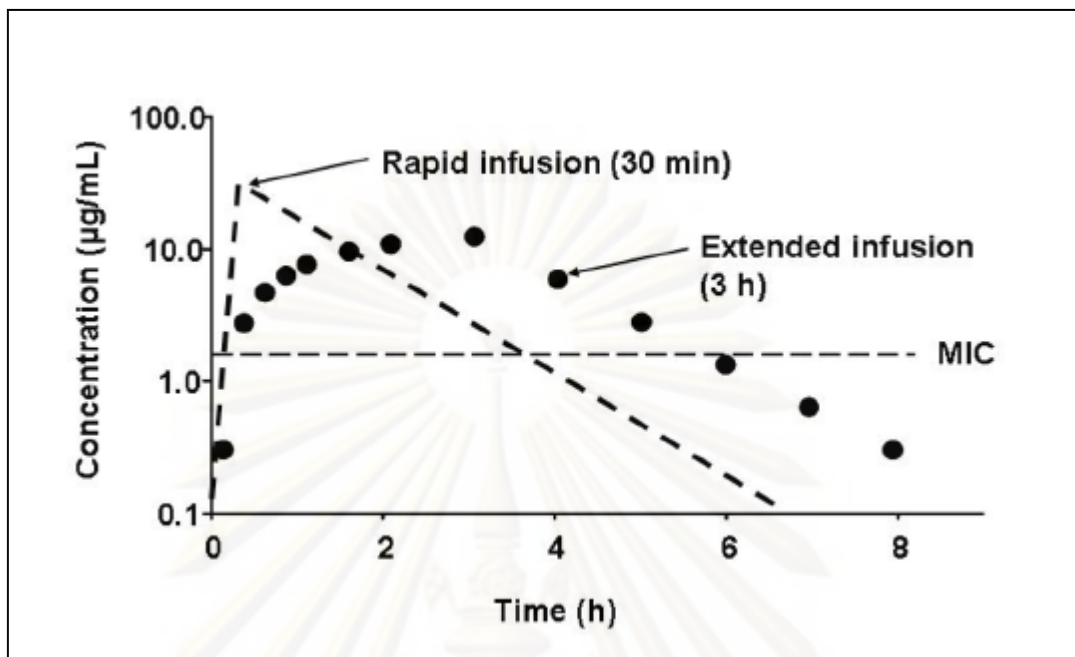


ภาพที่ 4.18 กราฟแสดงประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย 5 ชนิด

ผลการวิเคราะห์เพื่อหาประสิทธิภาพของยาเซฟไตรอะโซนในการฆ่าแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคหาลัสซิมีย เมื่อพิจารณาจากระดับยาในพลาสมาพบว่า ยาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus* ในขณะที่ยาเซฟไตรอะโซนไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากระดับยาอิสระในพลาสมา พบว่า ยาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Salmonella* และ *Streptococcus pneumoniae* เท่านั้น ผลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าการให้ยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง เข้าทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที อาจมีผลทำให้ $T > MIC$ มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 80 ซึ่งไม่เพียงพอต่อการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย การให้ยาเซฟไตรอะโซนเพื่อเพิ่มค่า $T > MIC$ สามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การเพิ่มขนาดยา (จากให้ยาขนาด 1 กรัม เป็นให้ยาขนาด 2 กรัม) การลดระยะห่างของการให้ยา (จากให้ยาทุก 24 ชั่วโมง เป็นให้ยาทุก 12 ชั่วโมง) การเพิ่มระยะเวลาการให้ยา (จากหยดยานาน 30 นาที เป็นหยดยานาน 3 ชั่วโมง)/[25, 43, 44] ภาพที่ 4.19 กราฟจำลองเมื่อเพิ่มขนาดยา จากภาพเห็นได้ว่าเมื่อเพิ่มขนาดยา จะทำให้เวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (MIC) มีค่าเพิ่มขึ้น ภาพที่ 4.20 กราฟจำลองเมื่อเพิ่มระยะเวลาการให้ยา จากภาพจะเห็นได้ว่าเมื่อเพิ่มระยะเวลาการให้ยา จะทำให้เวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (MIC) มีค่าเพิ่มขึ้น



ภาพที่ 4.19 กราฟจำลองระดับยาในเลือดกับเวลา และค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย เมื่อเพิ่มขนาดยา/[43]



ภาพที่ 4.20 กราฟจำลองระดับยาในเลือดกับเวลา และค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย เมื่อเพิ่มระยะเวลาการให้ยา [43]

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

การวิจัยเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบาหวาน -ชาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ดำเนินการวิจัยโดยให้ยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที หลังจากนั้นจึงเจาะเลือดทั้งหมด 10 ครั้งๆ ละ 5 มิลลิลิตร ตามเวลาที่กำหนดไว้ในวิธีดำเนินการวิจัย พลาสมาที่ได้จะถูเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมา การวิจัยสามารถสรุปผลได้ ดังนี้

1. ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาถูกวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีแบบของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) ผล การตรวจสอบวิธีวิเคราะห์หาระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา (Validate method) อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ผลการวิเคราะห์โครมาโทแกรม พบว่า ไม่พบสิ่งรบกวนต่อกราฟ (Peak) ของยาเซฟไตรอะโซน และยาไซโปรฟลอกซาซิน (Internal standard) ที่ใช้ในการศึกษา ระยะเวลาที่ยาเซฟไตรอะโซน และยาไซโปรฟลอกซาซินผ่านเข้า-ออกคอลัมน์ (Retention time) มีค่าประมาณ 4.0 และ 5.9 นาที ตามลำดับ

2. อาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ชาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จำนวน 18 คน (ชาย 9 คน และหญิง 9 คน) ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย อาสาสมัครทุกคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนโดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

3. ผลของการวิเคราะห์หาค่าเภสัชจลนศาสตร์ (Non-compartmental pharmacokinetic analysis) โดยใช้โปรแกรม WinNonlin[®] พบว่า ค่าคงที่ของการกำจัดยา (K_e) เฉลี่ยเท่ากับ 0.0860 ± 0.0146 ชั่วโมง⁻¹ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) เฉลี่ยเท่ากับ 8.27 ± 1.35 ชั่วโมง พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา (AUC) เฉลี่ยเท่ากับ 1544.66 ± 275.75 ชั่วโมง*ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ปริมาตรการกระจายยา (V_d) เฉลี่ยเท่ากับ 7847.09 ± 1338.35 มิลลิลิตร และค่าการกำจัดของยา (CL) เฉลี่ยเท่ากับ 667.22 ± 120.04 มิลลิลิตร/ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยนี้กับการวิจัยอื่นๆ พบว่า ผู้ป่วยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) นานกว่าคนสุขภาพดี ประมาณ 2 ชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายยา (V_d) น้อยกว่าคนสุขภาพดี และค่าการกำจัดยา (CL) น้อยกว่าคนสุขภาพดี

4. ผลของการวิเคราะห์รูปแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ (Compartmental pharmacokinetic analysis) โดยใช้โปรแกรม Scientist[®] พบว่า แบบจำลองสองห้องเป็นแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความเหมาะสมที่สุดที่จะนำมาใช้อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา กับเวลา สมการแบบจำลองสองห้อง คือ $C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A+B) e^{-k_{el}t}$

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากโปรแกรม Scientist[®] มีดังนี้ $A = -1306386$ ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, $B = 121.12$ ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, $\text{Alpha} = 2.3673$ ชั่วโมง⁻¹, $\text{Beta} = 0.0847$ ชั่วโมง⁻¹, $K_a = 2.3669$ ชั่วโมง⁻¹ เมื่อนำข้อมูลระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ ที่ทำนายได้จากแบบจำลองสองห้อง และค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (MIC) มาประเมินประสิทธิภาพของยา พบว่า ยาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus* ในขณะที่ยาเซฟไตรอะโซนไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* เมื่อพิจารณาจากระดับยาอิสระในพลาสมา พบว่า ยาเซฟไตรอะโซนมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *Salmonella* และ *Streptococcus pneumoniae* เท่านั้น ดังนั้นการให้ยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง เข้าทางหลอดเลือดดำ โดยหยดยานาน 30 นาที อาจมีผลทำให้เวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย ($T > \text{MIC}$) มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 80 ได้ การเพิ่มประสิทธิภาพของยาเซฟไตรอะโซนในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ เพิ่มขนาดยา (จากให้ยาขนาด 1 กรัม เป็นให้ยาขนาด 2 กรัม) หรือ ลดระยะเวลาห่างของการให้ยา (จากให้ยาทุก 24 ชั่วโมง เป็นให้ยาทุก 12 ชั่วโมง) หรือ เพิ่มระยะเวลาการให้ยา (จากหยดยานาน 30 นาที เป็นหยดยานาน 3 ชั่วโมง)

การวิจัยเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบต้า -ซาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี นับว่าเป็นงานวิจัยแรกที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยไทยโรคซาลัสซีเมีย การวิจัยนี้ทำให้ทราบข้อมูลว่าผู้ป่วยโรคเบต้า-ซาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีค่า ครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) นานกว่าคนสุขภาพดี ประมาณ 2 ชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายยา (Vd) น้อยกว่าคนสุขภาพดี และค่าการกำจัดยา (CL) น้อยกว่าคนสุขภาพดี อย่างไรก็ตาม การเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ผู้วิจัยได้นำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยนี้ ไปเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่นๆ ที่ทำการศึกษาในคนสุขภาพดี ดังนั้นเพื่อเป็นการยืนยันผลการวิจัยที่ได้ ควรมีการทำวิจัยเปรียบเทียบแบบ Matched case-control กับคนสุขภาพดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อเสนอแนะ

การทำนายประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะ ควรคำนึงถึงระดับยาในรูปอิสระ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีร้อยละการจับของยากับพลาสมาโปรตีนสูง ซึ่งจะทำให้ระดับยารวมในพลาสมาแตกต่างกับระดับยาอิสระในพลาสมามาก ถ้านำระดับยารวมในพลาสมามาพิจารณาหาประสิทธิภาพ ของยาปฏิชีวนะ จะทำให้การทำนายประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะมีความผิดพลาด [41, 42] อาจทำให้เชื้อเกิดการดื้อยาได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- [1] จินตนา ศิรินาวิน, ชนินทร์ ลีม่วงศ์, พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ และคนอื่นๆ. ความรู้พื้นฐานธาลัสซีเมียเพื่อการป้องกันและควบคุมโรค. กรุงเทพมหานคร: หมอชาวบ้าน, 2547.
- [2] ปราณีย์ สุจริตจันทร์. Thalassemia และ Hemoglobinopathy. ใน อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์ (บรรณาธิการ), โลหิตวิทยาในเวชปฏิบัติ, หน้า 18-37. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2551.
- [3] กิตติ ต่อจรัส. ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ. ใน วิชัย ประยูรวิวัฒน์ และ อ้อยทิพย์ ฅกลาง (บรรณาธิการ), โลหิตวิทยาเบื้องต้น, หน้า 97-106. กรุงเทพมหานคร: โครงการตำราวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า, 2549.
- [4] ชานินทร์ อินทรกำธรชัย. โรคธาลัสซีเมีย. ใน พรเทพ เทียนสิวกุล (บรรณาธิการ), โลหิตวิทยาคลินิก, หน้า 153-165. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544.
- [5] สุพรรณ พูเจริญ และ กุลนภา พูเจริญ. ธาลัสซีเมียและพาหะ: การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ. ใน ชานินทร์ อินทรกำธรชัย (บรรณาธิการ), โลหิตวิทยาก้าวหน้า, หน้า 174-187. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย, 2541.
- [6] Tankaniltert, J., Morales, N. P., Howard, T. A., et al. Effects of combined UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1*28 and 1A6*2 on paracetamol pharmacokinetics in B-thalassemia/HbE. Pharmacology 79 (2007): 97-103.
- [7] Sompan, N., Kukongviriyapan, U., Tassaneeyakul, W., Jetsrisuparb, A. and Kukongviriyapan, V. Modification of CYP2E1 and CYP3A4 activities in haemoglobin E-beta thalassemia patients. Eur J Clin Pharmacol 63 (2007): 43-50.
- [8] วันชัย วนะชิวนาวิน และ วรวรรณ ตันไพจิตร. ภาวะติดเชื้อ. ใน จินตนา ศิรินาวิน, วันชัย วนะชิวนาวิน, วรวรรณ ตันไพจิตร และ ชนินทร์ ลีม่วงศ์ (บรรณาธิการ), ธาลัสซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ, หน้า 191-199. กรุงเทพมหานคร: หมอชาวบ้าน, 2544.
- [9] พิชัย คณิตจักร์สกุล. Infections in thalassemia. ใน สมเกียรติ วัฒนศิริชัยกุล, เกศรา อัสตางมกล, มาเรียว ริกันติ และ สมชาย สันติวัฒนกุล (บรรณาธิการ), ภาวะติดเชื้อ : Molecular, Cellular to Clinical Basis, หน้า 1860-1866. กรุงเทพมหานคร: เม็ดทรายพริ้นติ้ง, 2547.

- [10] อิศรางค์ นุชประยูร. Infections in asplenic patients. ใน สมเกียรติ วัฒนศิริชัยกุล, เกศรา อัสตามงคล, มาเรีย วิกันติ และ สมชาย สันติวัฒนกุล (บรรณาธิการ), ภาวะติดเชื้อ : Molecular, Cellular to Clinical Basis, หน้า 1857-1859. กรุงเทพมหานคร: เม็ดทราย พรินติ้ง, 2547.
- [11] Joynt, G. M., Lipman, J., Gomersall, C.D., et al. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 47 (2001): 421-429.
- [12] Soysal, A., Erasov, K., Akpinar, I. and Bakir, M. Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors. Turk J Pediatr 49 (2007): 404-407.
- [13] Patel, I. H., Chen, S., Parsonnet, M., et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. J Antimicrob Chemother 20 (1981): 634-641.
- [14] Zhou, H., Chan, Y. M., Arnold, K. and Sun, M. Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in healthy chinese adults. J Antimicrob Chemother 20 (1985): 192-196.
- [15] Acharya, G., Crevoisier, C., Butler, T., et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients with typhoid fever. Antimicrob Agents Chemother 38 (1994): 2415-2418.
- [16] อรรถัน โลहितนาวิ, มนุพัศ โลहितนาวิ และ ศราวุฒิ อู่พุดินันท์. รายงานการวิจัยเรื่องการศึกษา ร้อยละของการจับของยาคลอกซาซิลิน, เซฟไตรอะโซนและฟูโรซีไมด์กับพลาสมา โปรตีนของผู้ป่วยชาล์สซีเมียในหลอดทดลอง. พิษณุโลก: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร; 2542.
- [17] สุพงษ์ เอกศิริพงษ์. เภสัชจลนศาสตร์. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย, 2547.
- [18] Meibohm, B. and Derendorf, H. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling. Int J Clin Pharmacol Ther 35 (1997): 401-413.
- [19] ปราณิ สุจริตจันทร์ และ วันชัย วนะชีวานาวิน. กลุ่มอาการชาล์สซีเมียและฮีโมโกลบิน ผิดปกติ. ใน จินตนา ศิรินาวิน, วันชัย วนะชีวานาวิน, วรธรรม ต้นไพจิตร และ ชรินทร์ ลิมวงค์ (บรรณาธิการ), ชาล์สซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ, หน้า 65-118. กรุงเทพมหานคร: หมอชาวบ้าน, 2544.
- [20] Gerald, K. AHFS drug information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2009.
- [21] Maheswaran, A. M. Mosby's drug consult. Missouri: Mosby, 2006.
- [22] Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P. and Lance, L. L. Drug information handbook. Ohio: Lexi-Comp, 2008.

- [23] Sweetman, S. C. Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press, 2007.
- [24] Perry, T. R. and Schentag, J. J. Clinical use of ceftriaxone: a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. Clin Pharmacokinet 40 (2001): 685-694.
- [25] Nicolau, D. P. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. J Infect Chemother 9 (2003): 292-296.
- [26] Jacobs, M. R. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Clin Microbiol Infect 7 (2001): 589-596.
- [27] Gunderson, B. W., Ross, G. H., Ibrahim, K. H. and Rotschafer, J. C. What do we really know about antibiotic pharmacodynamics? Pharmacotherapy 21 (2001): 302-318.
- [28] Schmidt, S., Barbour, A., Sahre, M., Rand, K. H. and Derendorf, H. PK/PD: new insights for antibacterial and antiviral applications. Pharmacology 8 (2008): 549-556.
- [29] Moore, R. D., Lietman, P. S. and Smith, C. R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J Infect Dis 155 (1987): 93-99.
- [30] Forrest, A., Nix, D.E., Ballow, C.H., et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 37 (1993): 1073-1081.
- [31] Pollock, A. A., Tee, P.E., Patel, I.H., et al. Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. Antimicrob Agents Chemother 22 (1982): 816-823.
- [32] McNamara, P. J., Stoeckel, K. and Ziegler, W. H. Pharmacokinetics of ceftriaxone following intravenous administration of a 3 g dose. Eur J Clin Pharmacol 22 (1982): 71-75.
- [33] อรวรรณ ศรีสกุลชัย. ชีวสมมูลของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเซฟไตรอะโซน. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2538.
- [34] Patel, I. H., Sugihara, J.G., Weinfeld, R.E., et al. Ceftriaxone pharmacokinetics in patients with various degrees of renal impairment. Antimicrob Agents Chemother 25 (1984): 438-442.
- [35] Center for drug evaluation and research (CDER) and Center for veterinary medicine (CVM). Guidance for industry: bioanalytical method validation. U.S. Department of health and human services: Food and drug administration, 2001.

- [36] วันชัย ตริยะประเสริฐ. วิธีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่ใช้ประเมินฤทธิ์ต้านจุลชีพของอะซิโทรมัยซิน. วิทยานิพนธ์ปริญญาคุชฎีบัณฑิต, ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2549.
- [37] กัทรวิทย์ รักษ์ทอง. การวัดยาอาทอร์วาสตาตินในเลือดคนมนุษย์ด้วยวิธีการ Solid phase micro-extraction ตามด้วย LC MS/MS และการประยุกต์ใช้ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์. วิทยานิพนธ์ปริญญาคุชฎีบัณฑิต, ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2550.
- [38] Stoeckel, K., McNamara, P. J., Brandt, R., Nottebrock, H. P. and Ziegler, W. H. Effects of concentration-dependent plasma protein binding on ceftriaxone kinetics. Clin Pharmacol Ther 29 (1981): 650-657.
- [39] Popick, A. C., Crouthamel, W. G. and Bekersky, I. Plasma protein binding of ceftriaxone. Xenobiotica 17 (1987): 1139-1145.
- [40] Delsignore, R., Baroni, C.M., Crotti, G., et al. Absolute bioavailability of ceftriaxone after intramuscular administration to healthy volunteers. Chemotherapy 29 (1983): 157-162.
- [41] Kovar, A., Dalla, T. and Derendorf, H. Comparison of plasma and free tissue levels of ceftriaxone in rat by microdialysis. J Pham Sci 86 (1997): 52-56.
- [42] Schmidt, S., Rock, K., Sahre, M., et al. Effect of protein binding on the pharmacological activity of highly bound antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 52 (2008): 3994-4000.
- [43] Nicolau, D. P. Pharmacodynamic optimization of β -lactams in the patient care setting. Critical Care 12 (2008): 1-5.
- [44] Schuck, E. L., Dalhoff, A., Stass, H. and Derendorf, H. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) evaluation of a once-daily treatment using ciprofloxacin in an extended-release dosage form. Infection 33 (2005): 22-28



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ตารางแสดงอาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย

อาการไม่พึงประสงค์	อาสาสมัครคนที่																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
headache	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
dizziness	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
fever	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
chills	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
rash	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
pruritis	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
nausea or vomiting	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
dysgeusia	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
abdominal pain	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
diarrhea	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
อื่นๆ (ระบุ)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS = ไม่มีอาการ

ภาคผนวก ข
แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย

รหัสผู้เข้าร่วมการวิจัย

วันที่ / / 25

1. เพศ ชาย หญิง
2. อายุ ปี เดือน
3. น้ำหนัก . กิโลกรัม
4. ส่วนสูง . เซนติเมตร
5. ดัชนีมวลกาย (BMI) . กิโลกรัม/ตารางเมตร
6. ความดันโลหิต (BP) / มิลลิเมตรปรอท
7. ชีพจร (pulse) ครั้ง/นาที
8. อุณหภูมิร่างกาย . องศาเซลเซียส
9. โรคประจำตัวอื่นๆ ไม่มี มี.....
10. ประวัติโรคหาลัสซีเมียในครอบครัว ไม่มี มี.....
11. ประวัติการแพ้ยา ไม่แพ้ แพ้ยา.....
12. ประวัติทางสังคม
 สูบบุหรี่ ไม่สูบ สูบจำนวน มวน/วัน
 ดื่มแอลกอฮอล์ ไม่ดื่ม ดื่มปริมาณ แก้ว/วัน
13. ยาที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับภายใน 2 อาทิตย์ก่อนที่จะได้รับยา ceftriaxone

14. ระดับความรุนแรงของโรคหาลัสซีเมีย Mild Intermediate Major

15 การได้รับเลือด ไม่ได้รับ ได้รับเลือดครั้งสุดท้ายเมื่อ / /25

16 การได้รับยาขับธาตุเหล็ก ไม่ได้รับ ได้รับ ชื่อและปริมาณยาที่ได้รับ

17 การตัดม้าม ไม่ได้ตัด ตัดม้ามเมื่อ ปีที่ผ่านมา



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกผลตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

รหัสผู้เข้าร่วมการวิจัย วันที่ / / 25

ผลการตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายทั่วไป ปกติ ไม่ปกติ.....

การตรวจตับและม้าม

ตับ ไม่สามารถคลำได้ คลำได้ ขนาด . เซนติเมตรม้าม ไม่สามารถคลำได้ คลำได้ ขนาด . เซนติเมตร

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าที่ตรวจวัดได้
Hb	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> g/dL
Hct or PCV	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> %
Liver Function Test	
AST	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> U/L
ALT	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> U/L
ALP	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> U/L
Total Bilirubin	<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL
Direct bilirubin	<input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL
Renal Function Test	
BUN	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> mg/dL
Scr	<input type="text"/> . <input type="text"/> mg/dL
Albumin	<input type="text"/> . <input type="text"/> g/dL

ภาคผนวก ง

แบบบันทึกข้อมูลการตรวจวัดระดับยาในเลือด

รหัสผู้เข้าร่วมการวิจัย □□□ วันที่ □□/□□/25□□ เวลาที่เริ่มให้ยา □□.□□ เวลาที่ให้ยาเสร็จ □□.□□

ให้ยา ceftriaxone 1 กรัม IV infusion นาน 30 นาที

เวลาที่เจาะเลือดหลังจาก เริ่มให้ยา	ก่อนให้ยา	15 นาที	30 นาที	40 นาที	1 ชั่วโมง	2 ชั่วโมง	4 ชั่วโมง	8 ชั่วโมง	12 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง
วัน/เดือน/ปี ที่เจาะเลือด										
เวลาที่เจาะเลือด										
ระดับยาในเลือดที่วัดได้ (ug/mL)										
หมายเหตุ										

ภาคผนวก จ

แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

รหัสผู้เข้าร่วมการวิจัย □□□

วันที่ □□/□□/25□□

อาการไม่พึงประสงค์	วัน, เวลา	การปฏิบัติหลังเกิดอาการ
headache		
dizziness		
fever		
chills		
rash		
pruritis		
nausea or vomiting		
dysgeusia		
abdominal pain		
diarrhea		
อื่นๆ (ระบุ)		
ไม่มีอาการผิดปกติใดๆ		

ผลการประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เกิดจากยา ไม่ได้เกิดจากยา ไม่แน่ใจ

หมายเหตุ.....

.....

ลงชื่อ.....

(.....)

แพทย์ผู้ประเมิน

ภาคผนวก จ

ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย : เกษษณศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบา-ซาลัสซีเมีย/
 ซีโมโกลบินอี

ชื่อผู้ทำวิจัย

ชื่อ นางสาวนวรรตน์ ปัญจสวัสดิ์วงศ์

ที่อยู่ โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
 มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 08-9953-8832

อาจารย์ที่ปรึกษา

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วันชัย ตรียะประเสริฐ

ที่อยู่ โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
 มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 08-9769-6472

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ชื่อ รองศาสตราจารย์ นพ. อิศรางค์ นุชประยูร

ที่อยู่ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 08-1641-4797

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วม
 การศึกษา วิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสาร
 ฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หาก
 ท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากผู้ทำวิจัย อาจารย์ที่ปรึกษา หรืออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
 ซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารฉบับนี้

ความเป็นมาของโครงการ

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพหลายอย่างซึ่งแตกต่างไปจากคนสุขภาพดี ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ เช่น ภาวะโลหิตจางเรื้อรังเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตกเป็นสาเหตุทำให้เพิ่มอัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจ ลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย และเลือดมีปริมาณมากขึ้น ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงยังเนื้อเยื่อต่างๆ เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งตับและไต ซึ่งอาจเพิ่มการเมแทบอลิซึมยาและการกำจัดยาออกจากร่างกายได้

เซฟไตรอะโซนเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง นิยมใช้รักษาโรคติดเชื้อต่างๆ ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่เกิดภาวะติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยรายที่ตัดม้ามแล้วเกิดมีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ หรือมีไข้และปวดบวม ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามแล้วมักได้รับคำแนะนำให้ทานยาเพนนิซิลลินเป็นประจำเพื่อลดความเสี่ยงที่จะมีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ แต่เมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยมีไข้ขึ้นมา แพทย์มักจะเลือกใช้ยาเซฟไตรอะโซนเพื่อรักษาเชื้อที่อาจจะคือยาเพนนิซิลลิน

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้ คือ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี โดยข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะช่วยให้ทราบถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ซึ่งมีประโยชน์ในการกำหนดขนาดยาให้แก่ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสม ระดับยาในเลือดสูงพอที่จะรักษาโรคติดเชื้อต่างๆ ได้ จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย คือ ผู้ป่วย โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จำนวน 19 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือเพื่อรับการตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ หลังจากนั้นท่านจะได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที (ท่านจะได้รับยาเพียงครั้งเดียว) และจะถูกเจาะเลือดทั้งหมด 10 ครั้งๆ ละ 1 ซ่อนชา ณ เวลาก่อนเริ่มให้ยา และที่เวลา 15, 30 (หลังจากที่ให้ยาหมดแล้ว),

40 นาที ต่อไปที่เวลา 1, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา ดังนั้นท่านจะเสียเวลาประมาณ 1 วันครึ่ง ในการเข้าร่วมวิจัยในครั้งนี้ โดยในวันแรก (วันที่ท่านได้รับยา) ท่านจะต้องอยู่โรงพยาบาลตลอดทั้งวันเพื่อรอเจาะเลือดตามเวลาที่กำหนด ส่วนในวันที่สอง ท่านจะต้องมาโรงพยาบาลเพื่อเจาะเลือดอีก 1 ครั้ง ตัวอย่างเลือดที่ได้จะถูกนำไปวิเคราะห์ที่คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ เพื่อความปลอดภัย ท่านควรแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างอยู่ในโครงการวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาเซฟไตรอะโซลันที่ท่านได้รับ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การได้รับยาทุกชนิดสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้น ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาทั้งหมด ดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาเซฟไตรอะโซลันอาจทำให้เกิดผื่นที่ผิวหนัง คัน เป็นไข้ หนาวสั่น ท้องเสีย คลื่นไส้หรืออาเจียน การรับรสเปลี่ยนแปลงไป ปวดศีรษะ มึนงง เหงื่อออกมาก หน้าแดง ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย ใจสั่น ชัก นิวโรไต หลอดลมตีบ เกิดอาการแพ้ยาชนิดรุนแรง (เรียกว่า อะนาไฟแลกซิส) ซึ่งอาการดังกล่าวข้างต้นพบได้น้อยมาก นอกจากนี้อาจพบอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่ถูกรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยของท่านในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่นๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย สำหรับการแพ้ยาชนิดรุนแรง หรือที่เรียกว่า อะนาไฟแลกซิส อาการแพ้ยาชนิดนี้จะเกิดกับทุกระบบโดยเฉพาะผิวหนัง ทางเดินหายใจ ระบบไหลเวียนโลหิต และหลอดเลือด และตา อาการแพ้ยาชนิดนี้จะเกิดภายหลังจากที่ท่านได้รับยาภายในไม่กี่นาที จนถึง 2-3 ชั่วโมง เริ่มต้นจะมีอาการคันและบวมบริเวณที่ได้รับยา หลังจากนั้นจะมีผื่นลมพิษลามทั่วตัวโดยอาจจะเริ่มที่ฝ่ามือฝ่าเท้า ศีรษะ ผื่นจะลามทั้งตัวและคัน หนังตา รอบปากบวม ผิวหนังแดง นอกจากนี้ท่านอาจรู้สึกเหมือนมีก้อนในลำคอ เสียงแหบเนื่องจากกล่องเสียงและสายเสียงบวม หลอดลมตีบทำให้หายใจลำบาก ชีพจรเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำ หน้ามืดเป็นลม ดังนั้นถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ท่านต้องรายงานให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบทันที

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือ หน้ามืด และ โอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย แพทย์ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการต่างๆ ดังกล่าวเป็นผลมาจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ แต่ผลที่ได้จากการวิจัยจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยคนไทยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีโดยรวม กล่าวคือ ทำให้ทราบถึงสาเหตุของยาเซฟไตรอะโซลินในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ซึ่งมีประโยชน์ในการกำหนดขนาดยาให้แก่ผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษา ช่วยป้องกันและแก้ไขปัญหาคือยา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านควรปฏิบัติ คือ

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้วิจัยหลักยินดีรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมี ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย คือ นางสาวนวรรณ์ ปัญจสวัสดิ์วงศ์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ สำหรับค่าใช้จ่ายอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้ดำเนินการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะได้รับค่าเดินทางและค่าเสียเวลาจำนวนหนึ่ง และในวันแรก (วันที่ท่านได้รับยา) ท่านจะต้องอยู่โรงพยาบาลตลอดทั้งวันเพื่อรอเจาะเลือดตามเวลาที่กำหนด ผู้วิจัยหลัก (นางสาวนวรรณ์ ปัญจสวัสดิ์วงศ์) และเพื่อน (นางสาว วรณรัตน์ สุกาญจนาศรษฐ์) จะจัดหาอาหารกลางวัน อาหารเย็น อาหารว่าง รวมทั้งอำนวยความสะดวกแก่ท่านระหว่างรอเจาะเลือดที่โรงพยาบาล

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรค ของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่ให้ความร่วมมือ และไม่มาเจาะเลือดตามนัด
- ท่านเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา หรือแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา

การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสผู้เข้าร่วมการวิจัยของท่านเท่านั้น

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่อาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางการรักษา ในกรณีที่ท่านเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัย หรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวออกจากโครงการเมื่อใดก็ได้ โดยไม่ได้รับผลเสียใดๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับ ข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อ ร้องเรียนเกี่ยวกับการที่ผู้วิจัยไม่ปฏิบัติตามที่เขียนไว้ในเอกสารข้อมูลคำชี้แจง ท่านสามารถติดต่อได้ที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง เกษษจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนในผู้ป่วยโรคเบา-ตาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย /นาง/นางสาว.....ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม
โครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม
ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการ
ทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์
ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจ
อย่างดีแล้วโดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะ
ได้รับการ รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้ง
เหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้า
จะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของ
ผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น
โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพ- เจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติ
ทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอ
ยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสาร และ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบ
ทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระ-บวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอม ตัวบรรจง
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบ และมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

หมายเหตุ : ในกรณีที่มีปัญหาหรือข้อสงสัยสามารถติดต่อได้ที่

ภญ. นวรัตน์ ปัญจสวัสดิ์วงศ์ เบอร์โทรศัพท์ 08-9953-8832

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวนวรรตน์ ปัญจสวัสดิ์วงศ์ เกิดเมื่อวันที่ 28 ธันวาคม 2524 ที่จังหวัดเชียงใหม่ สำเร็จ การศึกษาระดับปริญญาตรี เกษศาสตร์บัณฑิต จากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในปีการศึกษา 2549 หลังจากสำเร็จการศึกษาได้เข้าทำงานที่โรงพยาบาลแมคคอร์มิค จังหวัดเชียงใหม่ เป็นระยะเวลา 1 ปี จากนั้นจึงลาออกเพื่อ มาศึกษาต่อหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเกษตรกรรมคลินิก คณะ เกษศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย