

1-1-1986

Pharmacokinetics of Penicillin G in Patients with Pleural Effusion (เภสัชจลนศาสตร์ของยา เพนนิซิลลินจีในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด...)

Duangchit Na Panomvana

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>

 Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

Na Panomvana, Duangchit (1986) "Pharmacokinetics of Penicillin G in Patients with Pleural Effusion(เภสัชจลนศาสตร์ของยา เพนนิซิลลินจีในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด...)," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 11: Iss. 3, Article 1.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol11/iss3/1>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.



ประชุมภัณฑ์

ORIGINAL ARTICLE

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเพนนิซิลลินจีในผู้ป่วย ที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

ดวงจิต พนมวัน ณ อุตยา Ph.D*

รัชนี โรจน์วิโรจน์ ภ.ม.**

อรพิน ยิ่งยง ภ.ม.***

ศกดิ์ชัย ลิ้มทองกุล พ.บ.****

บทคัดย่อ

ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพนนิซิลลินจีในผู้ป่วยที่มีน้ำขังในช่องเยื่อหุ้มปอดด้วย
สาเหตุต่าง ๆ จำนวน 23 คน โดยวิธีให้ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม
กลุ่มแรกจำนวน 11 คน ได้รับยาเพนนิซิลลินจีขนาด 1 ล้านยูนิต กลุ่มที่สองจำนวน 12 คน ได้รับยาตัวเดียว
กันนี้ในขนาด 2 ล้านยูนิต ภายหลังจากให้ยาได้ทำการเก็บตัวอย่างจากเซรัมและน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดพร้อม
กันที่ช่วงเวลาต่าง ๆ ตลอดระยะเวลา 12 ชั่วโมง จากนั้นทำการวิเคราะห์ข้อมูลแล้วเปรียบเทียบระดับยา
และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณได้จากการให้ขนาดยาที่ต่างกัน พบว่าระดับยาเฉลี่ยใน
เซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ ตลอดจนพารามิเตอร์บางตัวที่คำนวณได้ภายหลังจากให้ยา
ขนาด 2 ล้านยูนิตสูงกว่าขนาด 1 ล้านยูนิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์
แต่ไม่ได้สูงขึ้นในอัตราส่วนที่เป็นเส้นตรง นั่นคือส่วนใหญ่ระดับยาสูงขึ้นมากกว่า 2 เท่า เมื่อขนาดยาเพิ่ม
ขึ้น 2 เท่า และจากการเปรียบเทียบระดับยาในเซรัมกับระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดพบว่า ยาเพนนิซิลลิน
จีซึมแทรกเข้าสู่น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ดี และยาจะคงอยู่ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้นานกว่าในเซรัมโดยมี
ระดับที่สูงกว่าค่า MIC ของยานี้ต่อเชื้อทั่วไปรวมทั้ง *Streptococcus pneumoniae* ไปจนถึงชั่วโมงที่ 12
หลังจากให้ยาขนาด 1 ล้านยูนิต ขณะที่ระดับยาในเซรัมจะลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยวิธีวิเคราะห์
ที่ใช้ในการวิจัยนี้ภายในชั่วโมงที่ 6 หลังให้ยาขนาดเดียวกัน ค่ากึ่งชีพของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยเฉลี่ย
เท่ากับ 5.7 ชั่วโมง ขณะที่ค่ากึ่งชีพของยาในเซรัมโดยเฉลี่ยเท่ากับ 1.1 ชั่วโมง

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** เกษตรกรประจำโรงพยาบาลสมเด็จพระยา

*** รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**** รองศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

การใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคติดเชื้อให้ได้ผลนั้น นอกเหนือจากการที่จะต้องเลือกตัวยาที่ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อที่เป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยได้ดีที่สุดแล้ว สิ่งสำคัญอีกสิ่งหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ ยาที่เลือกจะต้องสามารถไปถึงอวัยวะที่เกิดการติดเชื้อในสภาพของสารที่มีฤทธิ์ในระดับที่สูงพอที่จะทำลายเชื้อ (สูงกว่าค่า MIC ของยาต่อเชื่อนั้น ๆ) ในบริเวณดังกล่าวได้ และในขณะที่เดียวกันระดับยาในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต้องไม่สูงมากเกินไปจนอาจเกิดเป็นพิษขึ้นได้ แม้ว่าจะมีการใช้ยาปฏิชีวนะมานานร่วมกึ่งศตวรรษแล้วก็ตามความรู้เกี่ยวกับเรื่องระดับยาปฏิชีวนะในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ ซึ่งเป็นบริเวณที่ต้องการให้ยาไปออกฤทธิ์ยังมีอยู่น้อย ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยต้องเสียชีวิตหรือเกิดการแทรกซ้อนอันไม่พึงประสงค์ขึ้นเนื่องจากขนาดที่ใช้ของยาไม่เหมาะสมหรือยาที่เลือกใช้ไม่สามารถกระจายไปยังบริเวณที่เกิดการติดเชื้อได้ในระดับที่สูงพอที่จะทำลายเชื้อได้ เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับระดับยาในอวัยวะต่าง ๆ มีข้อจำกัดทำให้ต้องพยายามพัฒนาเทคนิคต่าง ๆ ขึ้นมาใช้ พร้อมกันนี้ก็นิยมที่จะใช้ของเหลวต่าง ๆ ของร่างกายเป็นตัวแทนของเนื้อเยื่อ (1,2,3,4) สำหรับปอดนิยมศึกษาหาระดับยาปฏิชีวนะที่เข้าไปถึงอวัยวะนี้โดยใช้น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดซึ่งอยู่ระหว่างชั้นทั้งสองของเยื่อหุ้มปอด ภาวะการมีน้ำข้างในช่องเยื่อหุ้มปอดมักพบเป็นอาการแทรกซ้อนในโรคปอดอักเสบที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียและการอักเสบของเนื้อปอดลามออกมาถึงเยื่อหุ้มปอด จำนวนน้ำนี้หากมีมากและผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยต้องเจาะดูเอาน้ำออกทันที เพราะถ้าทิ้งไว้นานน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นได้อีกหลายอย่าง เช่น เยื่อหุ้มปอดหนาหรือมีหนองในช่องเยื่อหุ้มปอด เป็นต้น (5) พบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุของปอดอักเสบส่วนใหญ่คือ *Diplococcus pneumoniae* ซึ่งยังคงใช้ยาเพนนิซิลลินจีได้ผลอยู่ (5,6) ขนาดยาที่ใช้มีแตกต่างกันไป ที่นิยมมากที่สุดคือ 1 ล้านยูนิตฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง (7) ขนาดอื่น ๆ ที่มีผู้แนะนำไว้คือ 6 แสนยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6 ชั่วโมง หรือ 1 ล้านยูนิตฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละ 2-3 ครั้ง (8,9) นอกจากนี้ยาเพนนิซิลลินจียังใช้ได้ผลดีในโรคติดเชื้ออื่น ๆ ของปอด เช่น Group B Streptococci, Bacteroides และ Staphylococci (8,9) เป็นต้น ถึงแม้ว่ายาเพนนิซิลลินจีจะมีข้อบ่งใช้ในโรคติดเชื้อของปอดหลายชนิด แต่ยังไม่พบรายงานเกี่ยวกับระดับเฉลี่ยหรือการเปลี่ยนแปลงระดับยาในช่องเยื่อหุ้มปอด การวิจัยนี้จึงมุ่งที่จะทำการศึกษากลศาสตร์ของยาเพนนิซิลลินจีในผู้ป่วยที่มีน้ำข้างในช่องเยื่อหุ้มปอดซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะที่ต้องใช้ยานี้จริง ๆ และเราสามารถเจาะเอาน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดมาวิเคราะห์ระดับยาได้ เป็นการศึกษาในระดับยาในบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์ได้โดยไม่มีอันตรายต่อผู้ป่วย จากการศึกษานี้จะได้ทราบถึง กลศาสตร์ของยานี้ในผู้ป่วยความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ความเหมาะสมของขนาดยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ซึ่งความรู้เหล่านี้สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการจัดขนาดยาและช่วงเวลาที่จะให้ยาต่อผู้ป่วยได้เหมาะสมยิ่งขึ้นต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรที่ศึกษาและช่วงเวลาที่เก็บตัวอย่าง

การศึกษานี้กระทำในผู้ป่วยผู้ใหญ่จำนวน 23 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 จำนวน 11 ราย (อายุเฉลี่ย 31.09 ± 11.92 ปี) รับประทานเพนนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 12 ราย (อายุเฉลี่ย 48.27 ± 16.25 ปี) รับประทานเพนนิซิลลินจี 2 ล้านยูนิตทาง

หลอดโลหิตดำ แล้วเก็บตัวอย่างจากเซรุ่มและน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ กันดังนี้คือ ก่อนให้ยาทันที และหลังจากให้ยาแล้ว 15 นาที 30 นาที 1,2,3,4,5,6,8,10 และ 12 ชั่วโมง นอกจากนี้ผู้ป่วย 5 รายจากกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิต ได้เก็บตัวอย่างที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังให้ยาด้วย

การวิเคราะห์หาปริมาณยาในตัวอย่าง

การวิเคราะห์หาปริมาณยาในตัวอย่างใช้ Agar well diffusion method และใช้เชื้อ *Sarcina lutea* ATCC 9341 เป็นเชื้อมาตรฐาน สารละลายมาตรฐานเพนนิซิลลินจีเตรียมเป็นความเข้มข้น 5 ขนาดคือ 0.3,0.4,0.62 และ 0.72 ยูนิตต่อมิลลิลิตร และใช้สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6 เป็นตัวทำเจือจาง (10,11) แต่ละตัวอย่างจะเก็บไว้ที่อุณหภูมิประมาณ -20°C จนกว่าจะนำมาวิเคราะห์หาปริมาณ

การคำนวณ

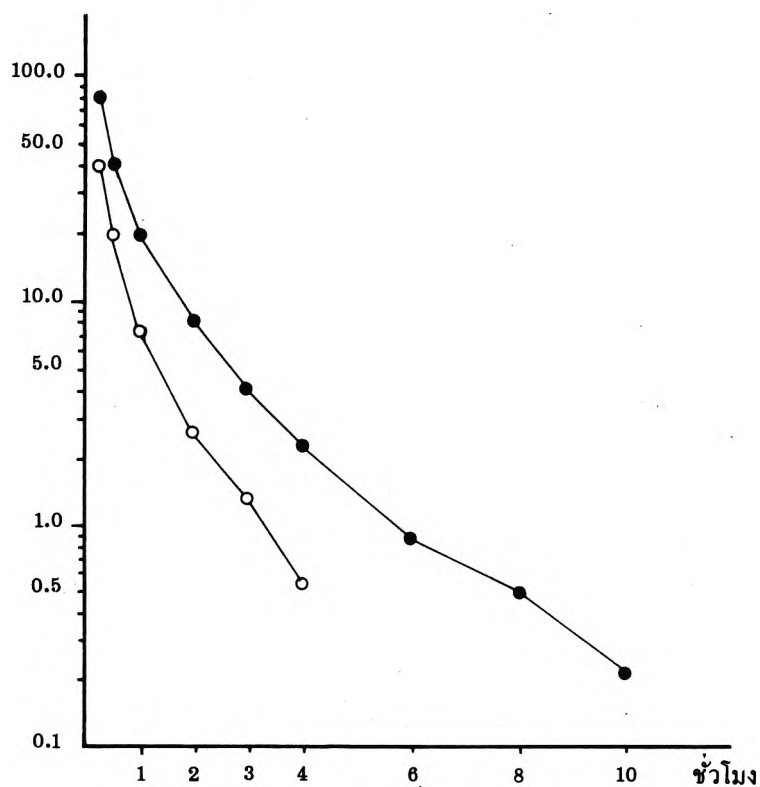
จากค่าระดับยาที่วิเคราะห์ได้จะนำมาศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยสร้าง compartment model ที่เหมาะสมสำหรับทำนายการเปลี่ยนแปลงระดับยาเพนนิซิลลินจีในเซรุ่มและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด คำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้ว่าเปลี่ยนแปลงไปตามขนาดยาที่ให้หรือไม่ และศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรุ่มและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

ผลการวิจัย

ระดับยาในเซรุ่ม

จากข้อมูลที่ได้พบว่าการเปลี่ยนแปลงระดับยาเพนนิซิลลินจีในเซรุ่มเป็นจลนศาสตร์ แบบ first order โดยพบว่าระดับยาลดลงเร็วมากในชั่วโมงแรกหลังให้ยาหลังจากนั้นระดับยาจะลดลงช้า ๆ รูปที่ 1 แสดงระดับยาในเซรุ่ม (ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งกลุ่ม) ที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากให้ยาขนาด 1 ล้านยูนิตและ 2 ล้านยูนิต พบว่าระดับยาในเซรุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตจะสูงกว่าระดับยาในเซรุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .05$) ที่ทุก ๆ ช่วงเวลาที่มีการเก็บตัวอย่างโดยที่เวลา 15 และ 30 นาทีหลังให้ยาระดับยาในเซรุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตจะสูงกว่าระดับยาในเซรุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตประมาณ 2 เท่า หลังจากนั้นระดับยาในเซรุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตจะสูงกว่าระดับยาในเซรุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับยา 1 ล้านยูนิตในอัตราส่วนที่สูงกว่า 2 เท่าขึ้นไปเรื่อย ๆ และเมื่อเวลาผ่านไปถึง 6 ชั่วโมงหลังให้ยาก็ดูจะไม่พบระดับยาในเซรุ่มของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตด้วยวิธีการตรวจวิเคราะห์ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิต ยังสามารถตรวจพบระดับยาเพนนิซิลลินจีที่ชั่วโมงที่ 12 หลังให้ยาโดยตรวจพบในปริมาณที่สูงถึง 0.15 ± 0.09 ยูนิต/มิลลิลิตร ($n = 4$)

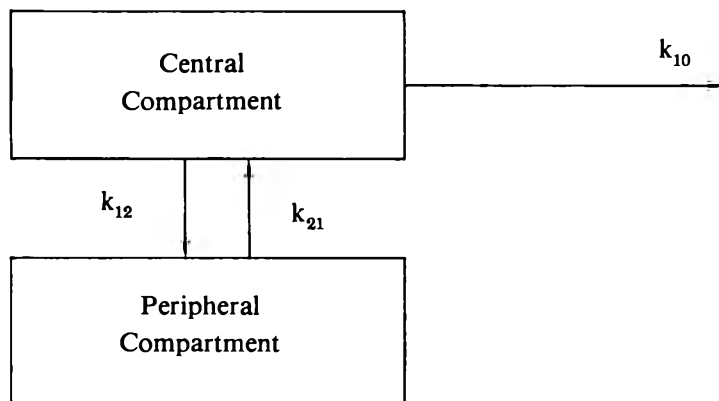
ความเข้มข้นของยา (ยูนิต/มล.)



รูปที่ 1 แสดงระดับยาเฉลี่ยในเซรุ่มที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากให้ยาเพนนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิต (o-o) และ 2 ล้านยูนิต (●-●) ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณได้จากข้อมูลระดับยาในเซรุ่ม

จากข้อมูลระดับยาในเซรุ่มที่ได้ได้นำมาวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อสร้าง compartment model ที่เหมาะสมสำหรับนำมาใช้อธิบายการเปลี่ยนแปลงระดับยาในเซรุ่มได้ โดยทดลองปรับข้อมูลเข้ากับ model แบบ one-compartment ครั้งหนึ่ง และแบบ two-compartment ครั้งหนึ่งแล้วเปรียบเทียบค่า coefficient of variation (CV) ระหว่าง model ทั้งสองปรากฏว่าระดับยาในเซรุ่มของผู้ป่วยทุกรายสามารถอธิบายด้วย two-compartment model ได้ดีกว่า one-compartment model นั่นคือ



และสมการที่ใช้อธิบายความเข้มข้นของยาในเซรุ่มที่เวลาใด ๆ คือ

$$(C_s)_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

โดยที่ $(C_s)_t$ คือความเข้มข้นของยาในเซรุ่มที่เวลา t และ α และ β คือ ค่าคงที่ของอัตราเร็วของการเปลี่ยนแปลงระดับยาในช่วงที่ระดับยาลดลงอย่างรวดเร็ว (บางครั้งเรียกว่าช่วงการกระจายตัวของยา) และในช่วงที่ระดับยาลดลงช้า ๆ (บางครั้งเรียกว่าช่วงการขจัดยา) ตามลำดับ ส่วนค่าคงที่ A และ B ได้มาจากค่า intercepts บนแกน y ของแต่ละ exponential เมื่อ plot ข้อมูลลงบนกราฟ

ตารางที่ 1 แสดงถึงค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณได้จากข้อมูลระดับยาเพนนิซิลลินจีในเซรุ่มที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากให้ขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิต สูตรที่ใช้คำนวณค่า พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยาในเลือด-เวลา (AUC_s), ปริมาตรของการกระจายตัว (V_d) และค่าชำระยาจากร่างกาย (Clearance, CL) มีดังนี้

ตารางที่ 1 แสดงค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณได้จากข้อมูลระดับยา เพนนิซิลลินจีในเซรุ่มภายหลังการให้ยาขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตและความแตกต่างทางสถิติ

พารามิเตอร์	1	2	ความแตกต่างทางสถิติ*
	เพนนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิต Mean \pm SE (N = 10)	เพนนิซิลลินจี 2 ล้านยูนิต Mean \pm SE (N = 11)	
A	85.93 \pm 13.83	170.12 \pm 28.50	2 > 1
B	12.25 \pm 2.73	26.46 \pm 2.00	2 > 1
α	4.23 \pm 0.40	3.79 \pm 0.69	NS
β	0.76 \pm 0.06	0.67 \pm 0.07	NS
k_{12}	1.13 \pm 0.22	1.12 \pm 0.30	NS
k_{21}	1.21 \pm 0.13	1.08 \pm 0.08	NS
K_{el}	2.65 \pm 0.16	2.35 \pm 0.42	NS
$T_{1/2}$	0.98 \pm 0.09	1.19 \pm 0.16	NS
AUC_s	(36.43)**	(84.38)**	2 > 1
$V_{d_{area}}$	36.67 \pm 5.31 (36.12)**	89.05 \pm 6.87 (35.38)**	NS
CL	52.04 \pm 11.59 (27.45)**	38.87 \pm 4.28 (23.70)**	NS
	37.60 \pm 8.81	23.71 \pm 1.67	NS

หมายเหตุ * Unpaired t-test (two-sided test) ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = 0.05$

NS = No significant difference

** ค่าแต่ละค่าที่ใส่ลงในตารางได้มาจากการเอาค่าที่คำนวณได้ของแต่ละบุคคลมาเฉลี่ย ส่วนค่าที่อยู่ในวงเล็บได้มาจากการนำค่าในตารางไปใช้ เช่น AUC_s ก็นำเอาค่า A, B, α , β ในตารางไปแทนค่าในสูตร เป็นต้น

$$AUC_s = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

$$V_d = \frac{D_0}{\beta (AUC_s)}$$

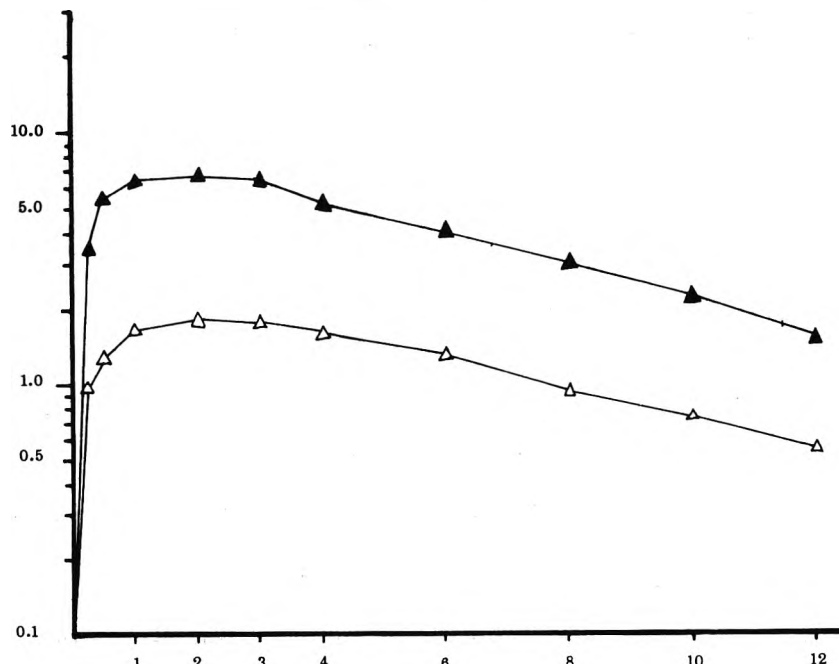
และ $CL = \beta V D$ (12 - 15)

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทุกค่าจะคำนวณแยกเป็นค่าของแต่ละรายบุคคลก่อน จากนั้นจึงนำค่าของคนที่ได้รับขนาดเดียวกันทั้งหมดมาเฉลี่ย

ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

ภายหลังให้ยาเพนนิซิลลินจีทั้งสองขนาดพบว่ายาจะกระจายเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดได้อย่างรวดเร็ว จนถึงจุดสูงสุดที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังให้ยา ความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดภายหลังการให้ยาขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตมีค่าเท่ากับ 1.81 ± 0.34 และ 6.64 ± 0.93 ยูนิต/มิลลิลิตรตามลำดับ หลังจากนั้นจากชั่วโมงที่ 2 ไปแล้วระดับยาจะค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ และจะคงอยู่นานถึงชั่วโมงที่ 12 ภายหลังให้ยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยมีระดับเฉลี่ยที่ชั่วโมงที่ 12 เท่ากับ 0.58 ± 0.15 ยูนิต/มิลลิลิตร ($n = 4$) และ 1.61 ± 0.26 ยูนิต/มิลลิลิตร ($n = 8$) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตตามลำดับ นอกจากนี้ยังได้เก็บตัวอย่างในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ชั่วโมงที่ 24 ภายหลังให้ยาขนาด 2 ล้านยูนิตจากผู้ป่วย 5 ราย ซึ่งปรากฏว่ามีอยู่ 3 รายที่ยังสามารถตรวจพบระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดอยู่ ซึ่งเฉลี่ยได้สูงถึง 0.55 ± 0.23 ยูนิต/มิลลิลิตร รูปที่ 2 แสดงระดับยาเพนนิซิลลินจีเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 1 ล้าน และ 2 ล้านยูนิต เมื่อเปรียบเทียบระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาต่างกันพบว่า ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ เพิ่มขึ้นในอัตราส่วน 2.8 - 4.2 เท่า เมื่อขนาดยาเพิ่มจาก 1 ล้าน เป็น 2 ล้านยูนิต

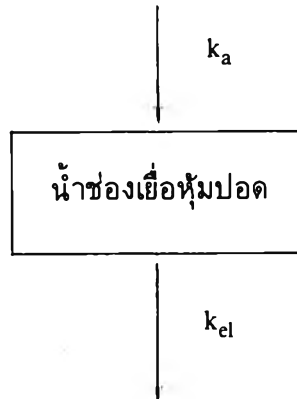
ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (ยูนิต/มล.)



รูปที่ 2 เปรียบเทียบระดับยาเฉลี่ยในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังการให้ยาเพนนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิต (\triangle - \triangle) และ 2 ล้านยูนิต (\blacktriangle - \blacktriangle) ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

เมื่อนำข้อมูลระดับยาเพนนิซิลลินจี ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ วิเคราะห์ทางจลนศาสตร์ พบว่าการเปลี่ยนแปลงระดับยาสามารถอธิบายได้ด้วย one-compartment model นั่นคือ



และสมการที่ใช้อธิบายความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาใด ๆ คือ

$$(C_p)_t = Be^{-k_{el}t} - Ae^{-k_a t}$$

โดยที่ $(C_p)_t$ คือความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลา t ขณะที่ k_a คือค่าคงที่ของอัตราเร็วของการแทรกซึมหรือการดูดซึมของยาเข้าไปในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดและ k_{el} คือค่าคงที่ของอัตราเร็วของการขจัดยาออกจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ส่วนค่า A และ B นั้น เป็นค่าคงที่ที่ได้จากค่า intercepts บนแกน y เมื่อ plot กราฟระหว่างค่าความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดกับเวลา และทำ regression line ของแต่ละ exponential

ตารางที่ 2 แสดงค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณได้จากข้อมูลระดับยา penicillin G ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากให้ยาขนาด 1 ล้าน และ 2 ล้านยูนิต สูตรที่ใช้คำนวณหาค่า พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด - เวลา (AUC_p) เวลาที่ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมีค่าสูงสุด (t_p) และความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (C_p) มีดังนี้

$$AUC_p = \frac{B}{k_{el}} - \frac{A}{k_a}$$

$$t_p = \frac{1}{k_a - k_{el}} \cdot \ln \frac{k_a}{k_{el} - k_a \cdot e^{-k_{el} \cdot t_p}}$$

$$C_p = Be^{-k_{el} \cdot t_p} - Ae^{-k_a \cdot t_p} \quad (12 - 15)$$

ตารางที่ 2 แสดงค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณได้จากข้อมูลระดับยาเพนนิซิลลินจีในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากการให้ยาขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิต และความแตกต่างทางสถิติ

พารามิเตอร์	1	2	ความแตกต่างทางสถิติ*
	เพนนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิต Mean ± SE(N = 11)	เพนนิซิลลินจี 2 ล้านยูนิต Mean ± SE(N = 11)	
A	3.06 ± 0.82	10.52 ± 2.07	2 > 1 (p < .05)
B	3.27 ± 0.84	12.09 ± 2.19	2 > 1 (p < .05)
C _p	1.98 ± 0.35	7.67 ± 1.44	2 > 1 (p < .05)
AUC _p	22.30 ± 3.11	58.80 ± 5.89	2 > 1 (p < .05)
k _a	1.22 ± 0.15	1.29 ± 0.27	NS (p > .05)
k _{el}	0.13 ± 0.02	0.18 ± 0.02	NS (p > .05)
t _p	2.30 ± 0.20	2.22 ± 0.32	NS (p > .05)
t ₁	6.77 ± 0.85	4.58 ± 0.57	NS (p > .01)

หมายเหตุ * Unpaired t-test (two sided test)

NS = No significant difference

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรุ่มและระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

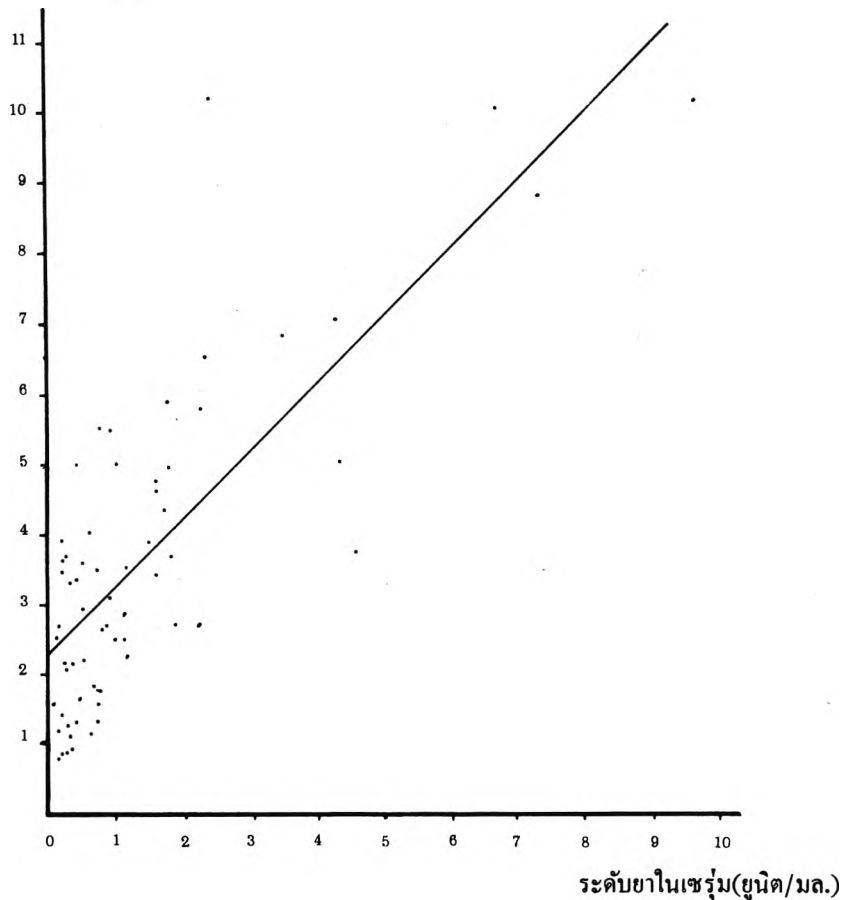
จากการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรุ่มและระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดพบว่าเมื่อนำข้อมูลระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดตั้งแต่ช่วงเวลาที่เลยค่าความเข้มข้นสูงสุดแล้ว เปรียบเทียบกับระดับยาในเซรุ่มที่เวลาเดียวกันพบว่าสามารถหาความสัมพันธ์ที่เป็นเส้นตรงโดยมีสมการที่ใช้ทำนายระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อทราบระดับยาในเซรุ่มได้ดังนี้

$$y = 2.2237 \pm 0.9711X$$

โดยที่ y คือระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาใด ๆ ที่ต้องการทราบและ x คือระดับยาในเซรุ่มที่วัดได้ทีเวลานั้น

ค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ (r) ของสมการเส้นตรงข้างต้น = 0.7711 รูปที่ 3 เป็นรูปที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว

ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (ยูนิต/มล.)



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่ได้รับยาเพนนิซิลลินขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิต โดยใช้ระดับยาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากทีระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเลเยระดับสูงสุดไปแล้ว

วิจารณ์และสรุปผลการวิจัย

ในช่วงต้น ๆ หลังให้ยาเช่นที่เวลา 15 นาทีและ 30 นาทีหลังให้ยาระดับยาในเซรัมของผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 2 ล้านยูนิตมีค่าเฉลี่ยสูงประมาณ 2 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 1 ล้านยูนิต นั่นคือระดับยาสูงขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่เพิ่มขึ้นทั้งนี้อาจเป็นเพราะการศึกษานี้เป็นการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยาเข้าสู่กระแสเลือดทั้งหมดในทันที ในช่วงต้น ๆ หลังให้ยา ยายังกระจายตัวเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ ไม่สมบูรณ์ แต่มีการกระจายออกไปเป็นสัดส่วนกับระดับยาในเลือด ทำให้ระดับยาในเซรัมสูงขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ แต่ในเวลาถัดมาระดับยาในเซรัมของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับขนาด 2 ล้านยูนิตจะมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 1 ล้านยูนิตมากกว่า 2 เท่าขึ้นไป ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ยานี้ละลายน้ำได้ดีมาก การกระจายตัวเข้าสู่อวัยวะอื่น ๆ บางแห่งอาจจะเกิดการอิมตัวขึ้น ยาจึงคงอยู่ในเซรัมในระดับที่สูงขึ้นและสูงกว่าสัดส่วนที่เพิ่มขึ้นของขนาดยา ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณได้จากข้อมูลระดับยาในเซรัมเป็นไปตามที่คาดหมายไว้ในทางทฤษฎีนั่นคือ ค่า A, B, และ AUC_s เป็นค่าที่ไม่คงที่ แต่เพิ่มขึ้นเมื่อขนาดยาที่ให้สูงขึ้น ขณะที่ค่าพารามิเตอร์อื่น ๆ คือ α , β , k_{12} , k_{21} , k_{e1} ค่ากึ่งชีพริมาตรของการกระจายตัวและค่าชวาระยาจากร่างกาย เป็นค่าคงที่ไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ให้ค่ากึ่งชีพที่ได้จากการศึกษานี้ตรงกับที่รายงานไว้โดย

Ritchel (16) ซึ่งรายงานค่าเฉลี่ยไว้เท่ากับ 0.5-1 ชั่วโมง สำหรับค่าปริมาตรของการกระจายตัวที่ได้จากการศึกษานี้ใกล้เคียงกับที่รายงานไว้โดย Rowland (17) ค่าที่รายงานไว้คือ 30 ลิตร ค่าปริมาตรของการกระจายตัวของยานี้ค่อนข้างต่ำเนื่องจากตัวยามีฤทธิ์เป็นกรดจะจับกับโปรตีนในพลาสมาเป็นส่วนใหญ่ และละลายน้ำได้ดีมากทำให้ยาเข้าถึงน้ำภายในเซลล์ (cellular water) หรือ adipose tissue ได้น้อยมาก

สำหรับข้อมูลระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ เมื่อนำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ก็พบว่า เป็นไปตามที่คาดหมายทางทฤษฎีเช่นกัน นั่นคือค่า K_a , k_{el} , t_p และค่ากึ่งชีฟเป็นค่าคงที่ไม่ขึ้นกับขนาดยา ขณะที่ค่า A , B , C_p และ AUC_p มีค่าสูงขึ้นเมื่อขนาดยาที่ให้สูงขึ้นแต่ไม่ได้สูงขึ้นในอัตราส่วนที่เป็นเส้นตรง ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดสูงขึ้นประมาณ 3-4 เท่า เมื่อขนาดยาที่ให้เพิ่มขึ้น 2 เท่า นอกจากนี้ค่ากึ่งชีฟของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดก็ยาวกว่าในเซรัมหลายเท่า นั่นคือค่ากึ่งชีฟของยาในเซรัมเฉลี่ยประมาณ 1.1 ชั่วโมง ขณะที่ค่ากึ่งชีฟของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเฉลี่ยประมาณ 5.7 ชั่วโมง และยาจะคงระดับในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดสูงกว่าค่า MIC ของยาที่ต่อเชื้อทั่วไปรวมทั้งเชื้อ *D.pneumoniae* ได้นานกว่า 12 ชั่วโมง หลังให้ยา จากข้อมูลต่าง ๆ ที่ได้จากการวิจัยนี้ สรุปเป็นข้อเสนอแนะทางคลินิกได้ว่า ในกรณีที่ใช้มีโรคติดเชื้อของช่องเยื่อหุ้มปอด หากยึดระยะเวลาการให้ยาออกไปเป็นฉ็ดทุก 12 ชั่วโมงก็น่าจะให้ผลการรักษาได้เท่าเทียมกับการฉ็ดทุก 4 หรือ 6 ชั่วโมงอย่างที่นิยมกันอยู่ในปัจจุบัน นอกจากนี้การเลือกขนาดยาที่ให้ให้เหมาะสมกับเชื้อแต่ละตัวก็ให้ค่านึงด้วยว่า ในกรณีที่ต้องการให้ระดับยาในช่องเยื่อหุ้มปอดสูงขึ้น 2 เท่า ไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นถึง 2 เท่าก็ได้ การที่ช่วงเวลาของการให้ยาสามารถยืดออกไป และปริมาณยาที่ใช้สามารถลดขนาดลงได้นั้น จะก่อให้เกิดความประหยัดด้านมูลค่าการรักษา และลดภาระของบุคลากรในโรงพยาบาลลงได้มาก

เอกสารอ้างอิง

1. Mashimo, K. "Penetration of Antibiotics into Bile" *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 14 (1978) : 172-176
2. Nordbring, F. "Focus on Some Problems involved in The Treatment of Infections Diseases" *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 14 (1978) : 21-22
3. Taryle, D.A. et al. "Antibiotic Concentrations in Human Parapneumonic Effusions" *J. Antimicrob. Chemother.* 7 (1981) : 171-177
4. Chisholm, G.D., Waterworth, P.M., Calnan, J.S. and Garrod, L.P. "Concentration of Antibacterial Agents in Interstitial Tissue Fluid" *Bri. Med. J.* 1 (1973) : 569-573
5. ประพาฬ จงใจยุทธ. "ปอดอักเสบ" ใน *โรคระบบหายใจและวัณโรค* หน้า 110 บัญญัติ ปริชาญาณท์และคณะ, บรรณาธิการ. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์รุ่งเรืองรัตน์, 2522
6. โสภณ คงสำราญ และ พงษ์นิย โทมลภิส. "แบคทีเรียที่พบในโรคปอดบวม หลอดลมอักเสบ และฝีในปอด" *สารศิริราช* 30 (2521) : 733
7. Kucers, A. and Bennett, N. McK. (eds) in *The Use of Antibiotics* 3 rd ed. pp. 1-54, William Heinemann Medical Books, London, 1979
8. Repsher, L.H. *Infections Pneumonias* (excluding tuberculosis and fungi) in (Mitchell, R.S. ed) *Synopsis of Clinical Pulmonary Disease.* pp. 30, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1974.
9. Jawetz, E. *Anti-infective Chemotherapeutic and Antibiotic Agents in Current Medical Diagnosis and Treatment* (Krupp. M.A. and Chatton, M.H. eds.) pp. 930-934, Huntsmen Offset Printing Pte, Singapore, 1983

10. The United States Pharmacopoeia, twenty-first Revision. The National Formulary, Sixteenth edition. pp. 1160-1165, United States Pharmacopeial Convention, Inc, 1985
11. Edberg, S.C. and Sabath, L.D. *Determination of Antibiotic Levels in body Fluids : Techniques and Significances. Bactericidal Tests in Endocarditis and Other Severe Infections.* in *Antibiotics in Laboratory Medicine* (Lorian, V.ed.) pp. 206-214, Williams & Wilkins, London, 1980
12. Notari, R.E. (ed.) in *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics : An Introduction.* 3 rd ed. pp. 1-98, Marcel Dekker Inc, New York, 1980
13. Gibaldi, M. and Perier, D. *One-compartment Model* in *Pharmacokinetics* (Swarbrick, J. ed) pp. 1-43, Marcel Dekker Inc, New york, 1975
14. Dittert, L.W. and Bourne, W.A. *Pharmacokinetics in Modern Pharmaceutics* (Banker, G.S. and Rhodes, C.T.eds.) pp. 87-128, Marcel Dekker Inc, New York, 1979
15. Rowland, M. and Tozer, T.N. (eds.). *Intravenous Dose in Clinical Pharmacokinetics : Concepts and Applications.* pp. 90-91, Lea & Febiger, Philadelphia, 1980. Publishing Co., New York, 1978
16. Ritschel, W.A. "Biological Half lives of Drugs". *Drug Intell Clin. Pharm.* 4 (1970) : 332-347.
17. Rowland, M. *Drug Administration and Regimens in Clinical Pharmacology. Basic Principles in Therapeutics.* (Melmon, K.L. and Morrelli, H.F. eds.) 2 nd ed. pp. 38-40, Macmillan Publishing Co., New York, 1978.

Pharmacokinetics of Penicillin G in Patients with Pleural Effusion

*Duangchit Panomvana Na Ayudhya Ph.D.**

*Ratchanee Rojviroj M.S.***

*Aurapin Yingyong M.S.****

*Sakchai Limtongkul M.D.*****

Abstract

Pharmacokinetics of Penicillin G was studied in 23 patients having pleural effusions due to several kinds of lung pathology. Single doses of Penicillin G, 1 megaunit intravenously were administered to 11 patients while single doses of the same drug, 2 megaunit intravenously were administered to 12 patients. Pleural fluid and serum samples were obtained simultaneously at intervals throughout the 12 hours after administration. The serum and pleural fluid levels of penicillin G and also some pharmacokinetics parameters were higher when the higher doses of drug were administered, but the increases were not in linear proportions i.e. most of the drug levels were more than two times higher when the doses were double. Penicillin G penetrated well into the pleural fluid, the drug levels in the pleural fluid remained well above the reported minimal inhibitory concentration of Penicillin G against most strains including *Streptococcus pneumoniae* for more than 12 hours after 1 megaunit doses were given while the serum drug levels subsided more rapidly and could not be detected after 6 hours when the same doses were administered. The average half life of Penicillin G calculated from the pleural fluid drug levels was 5.7 hours while the average half life was calculated to be 1.1 hours using the serum drug levels data.

* Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

** Somdej ChaoPraya Hospital

*** Department of Microbiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

**** Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University