

The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences

Manuscript 1526

เภสัชจลนศาสตร์

ม.ล. สุนาลัย

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



Part of the [Pharmacology Commons](#)

63011203



บันทึกต้น

81

REVIEW ARTICLE

เภสัชเภสัชศาสตร์

ม.ล. สุมาลย์ สารยา Ph.D.*

คำนำ

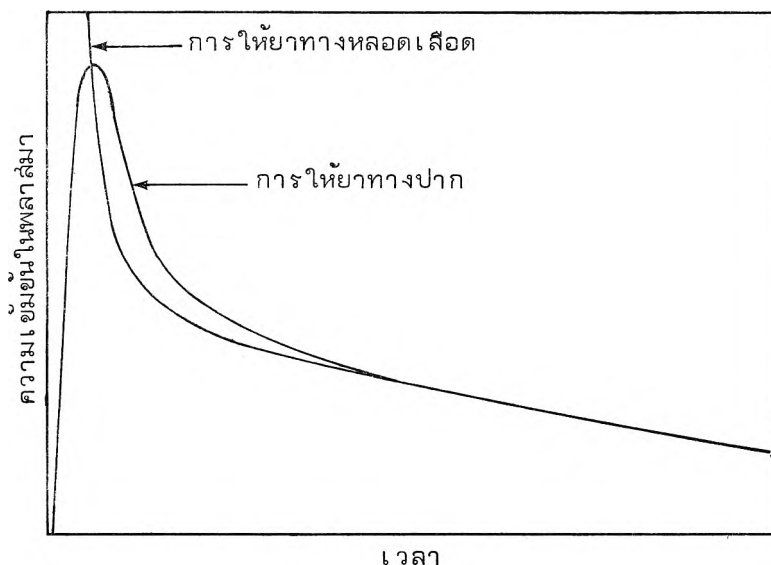
ประสิทธิภาพในการรักษาโรคขึ้นอยู่กับการตรวจวินิจฉัยและยาที่ใช้ การให้ยาต้องเลือกขนาดและช่วงเวลาให้ยาให้พอเหมาะ เพื่อให้ได้ผลการรักษาเต็มที่ พร้อมกับมีอาการข้างเคียงปรากฏน้อยมาก เมื่อประมาณ 20 ปีที่แล้วการจัดประสิทธิภาพของยาจากการตรวจสอบฤทธิ์ของยาทางเภสัชวิทยา ผลการรักษาทางคลินิก และอาการพิษที่เกิดขึ้น ตัวอย่างเช่น isoproterenol เมื่อให้โดยการฉีดเข้าเส้นจะมีฤทธิ์เพิ่มการเต้นของหัวใจ แต่จะไม่มีผลเช่นนี้เมื่อให้ทางปากในขนาดเดียวกัน อาจอธิบายได้ว่ายาตัวนี้เมื่อให้ทางปากจะเข้าสู่กระแสโลหิตได้ในปริมาณน้อยกว่าการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (1) ผลลักษณะยาแบบต่างกัน เช่น ยาเม็ด ยาฉีด หรือยาน้ำ ถึงแม้จะเป็นยาตัวเดียวกันก็ให้ผลการรักษาเร็วหรือช้าต่างกันออกไป เช่น digoxin ในรูปของยาน้ำจะออกฤทธิ์เร็วและดีกว่าเมื่อให้ในรูปของยาเม็ด (2,3) เนื่องจากการดูดซึมของยาเม็ด digoxin จะขึ้นกับ dissolution rate ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดอนุภาคของตัวยา (4) ในขณะที่ digoxin ในรูปยาน้ำจะถูกดูดซึมได้ทันที ดังกล่าวมานี้เป็นการสังเกตชีวอนาเคราะห์ (bioavailability) ของยาแบบคร่าว ๆ โดยสรุปจากการเปรียบเทียบผลการรักษาหรืออาการพิษที่เกิดขึ้น

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

ปัจจุบันมีวิธีวิเคราะห์หาชีวอนุเคราะห์ของยาที่แน่นอนถูกต้องกว่าเดิม โดยใช้การวัดระดับยาในเลือด ซีรัมหรือพลาสมา น้ำไขสันหลัง ปัสสาวะและน้ำหล่อเลี้ยงอื่น ๆ ตามเวลาที่ผ่านไปหลังจากให้ยา แล้วนำมาคาดคะเนหากระบวนการทางจลนศาสตร์ (kinetics) ของการดูดซึม (absorption) การกระจายตัว (distribution) และการกำจัด (elimination) ของยาที่เกิดขึ้นในร่างกาย ทั้งนี้โดยอาศัยการคำนวณทางวิทยาศาสตร์ซึ่งเราเรียกการศึกษาแบบนี้ว่า “เภสัชจลนศาสตร์” (pharmacokinetics) (5) วิชานี้ทำให้เราสามารถอธิบายได้ว่าอะไรเกิดขึ้นบ้างกับยาในร่างกาย และหาชีวอนุเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ยาได้ถูกต้องแม่นยำยิ่งขึ้น

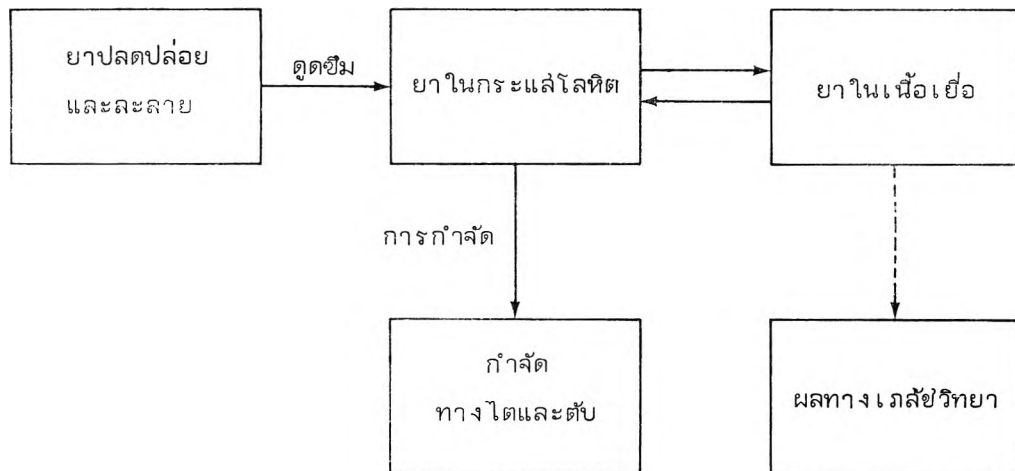
เส้นกราฟของระดับยาเวลา (Drug level–time curve)

การหาเส้นกราฟของระดับยา–เวลาทำได้โดยการวัดความเข้มข้นของยาในเลือดหรือพลาสมาตามช่วงเวลาที่ผ่านไปหลังการให้ยา ในทางปฏิบัติการวัดระดับยาในพลาสมาเป็นวิธีที่สะดวกและนิยมกันมาก ดังนั้นจะเรียกเป็นระดับยาในพลาสมา (plasma level) เมื่อลากกราฟระหว่างระดับยาในพลาสมากับเวลาบนกระดาษกราฟธรรมดาจะได้เส้นกราฟของระดับยา–เวลาดังในรูปที่ 1



รูปที่ 1 เส้นกราฟของระดับยา–เวลา

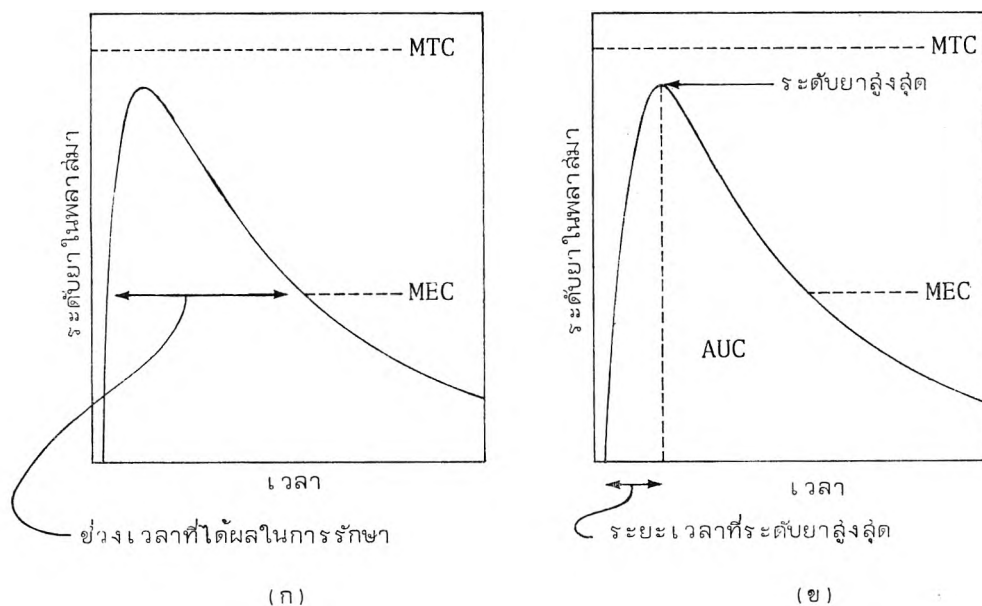
เมื่อให้ยาทางปากจะเกิดการดูดซึมที่ทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสโลหิต จากนั้นยาจะกระจายตัวไปสู่เนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ พร้อมกับถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการกรองที่ไตหรือเมตาบอลิซึมที่ตับ กระบวนการดังกล่าวมีสรุปดังในรูปที่ 2



รูปที่ 2 การดูดซึมและการกำจัดยา

ผลของยาทางเภสัชวิทยาแสดงโดยเส้นกราฟของระดับยา-เวลา ดังในรูปที่ 3 (ก) MEC และ MTC ของยา คือ ความเข้มข้นต่ำสุดที่มีผลการรักษา (minimum effective concentration) และความเข้มข้นต่ำสุดที่เป็นพิษ (minimum toxic concentration) ตามลำดับ ถ้าพิจารณาในค่านเภสัชจลนศาสตร์แล้ว เส้นกราฟระดับยา-เวลาจะแสดงให้เห็นถึงระดับยาในพลาสมา (plasma level), ระดับยาสูงสุด (peak), เวลาที่ยาถึงระดับสูงสุด (peak time) และพื้นที่ใต้รูปโค้งของระดับยา-เวลา (area under the curve หรือ AUC) เวลาที่ยาถึงระดับสูงสุดจะขึ้นกับขนาดของยาที่ให้และค่าอัตราคงที่ rate constant ของการดูดซึมและการกำจัดยาพื้นที่ใต้รูปโค้งของระดับยา-เวลาแสดงให้เห็นถึงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายดังในรูปที่ 3 (ข) ความสำคัญของการวัดความเข้มข้นของยาในพลาสมา

ผลทางเภสัชวิทยาและอาการข้างเคียงของยาส่วนใหญ่จะมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งรับในเซลล์ (receptor sites) ซึ่งปกติจะอยู่บนเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ถูกฉีดผ่าน (perfuse) อย่างรวดเร็วด้วยน้ำหล่อเลี้ยง (body fluid) หรือพลาสมา จึงใช้วิธีตรวจวัดความเข้มข้นของยาในพลาสมาเพื่อสะท้อนให้เห็นถึงการติดตามผลการใช้ยานี้ในการรักษาโรค



รูปที่ 3 เส้นกราฟระดับยา-เวลาหลังจากให้ยาทางปาก

ในร่างกายของแต่ละบุคคลจะมีการตอบสนองต่อฤทธิ์ยาแตกต่างกันออกไป ทั้งขึ้นอยู่กับสภาพร่างกาย อาหาร สิ่งแวดล้อม พยาธิสภาพ ยาที่ใช้ร่วม ตลอดจนเพศและวัย (6, 7, 8) ดังนั้น การใช้วิธีวัดระดับยาในพลาสมาเพียงอย่างเดียวเป็นเครื่องวัดผลการรักษาและปรับขนาดที่ใช้จะให้ผลไม่แน่นอน จึงมีการค้นคว้าวิธีใช้รูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic models) เมื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาและผลตอบสนองทางเภสัชวิทยา ซึ่งจะมีคุณประโยชน์ในการปรับขนาดของยาที่ใช้ให้ถูกต้องเพื่อให้ได้ผลทางการรักษาอย่างเต็มที่

รูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic models)

โมเลกุลของยาในร่างกายมีการเคลื่อนที่ผ่านกระบวนการต่างๆ ในร่างกายตลอดเวลาจึงมีการค้นคิดรูปแบบ (model) ทางคณิตศาสตร์ขึ้นหลายแบบเพื่อใช้อธิบายอัตราความเร็วของกระบวนการดูดซึม การกระจายตัวและการกำจัดยาในร่างกาย ทั้งนี้ เพื่อใช้อธิบายการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในร่างกายตามเวลาที่ผ่านไป ตัวอย่างเช่น ยาตัวหนึ่งหลังจากฉีดเข้าเส้นเลือดดำ จะผสมกับเลือดทันที ถ้าใช้รูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์ อธิบายจะเปรียบเทียบได้กับภาชนะที่บรรจุน้ำปริมาตรหนึ่ง หลังจากถูกทำให้ผสมด้วยยาจำนวนหนึ่งยาในน้ำจะค่อยๆ ถูกกำจัดออกไปเรื่อยๆ ตามเวลาที่ผ่านไปเช่นเดียวกับในร่างกาย

สมมติว่าปริมาตรของน้ำในภาชนะเป็น 1.0 ลิตร และมีการไหลเข้าออกตลอดเวลาเพื่อให้ปริมาตรน้ำคงที่ น้ำจึงไหลเข้าและออกจากภาชนะด้วยอัตราเร็ว 10 มล. ต่อนาทีเท่ากัน ดังนั้นอัตราส่วนของยาที่ถูกกำจัดต่อหน่วยเวลาจะเป็น $10/1,000$ หรือ 0.01 ต่อนาที ความเข้มข้นของยาในภาชนะที่เปลี่ยนแปลงตามเวลาที่ผ่านไปจะขึ้นกับ parameter สองตัว คือ ปริมาตรของน้ำและอัตราเร็วในการกำจัดยา ซึ่งทางเภสัชจลนศาสตร์จะกำหนดให้ทั้งสองเป็นค่าคงที่ ดังนั้นถ้ารู้ความเข้มข้นของยาในภาชนะที่เวลาต่าง ๆ ที่ผ่านไปจะสามารถคำนวณหาปริมาตรของน้ำและอัตราเร็วของการกำจัดยาได้ ในทำนองเดียวกันเรานำวิธีนี้มาประยุกต์ใช้กับยาในร่างกายได้เช่นกัน

ในทางปฏิบัติ ค่า parameter ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ค่าครึ่งชีวิต (half-life), ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution), การกำจัดยา (clearance) ของตับและไต, ชีวอนุเคราะห์ ตลอดจนการหาหลักการให้ยา (dosage regimens) ไม่สามารถจัดหาได้โดยตรงแต่สามารถคำนวณได้จากข้อมูลที่ได้จากการทดลองอันประกอบด้วยค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเวลาที่วัดความเข้มข้นเหล่านั้น รูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic models) ที่เหมาะสมจะถูกใช้เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลดังกล่าวเพื่อคาดคะเนหาค่า parameter ที่ต้องการ ในกรณีที่รูปแบบยุ่งยากซับซ้อนจำเป็นต้องใช้การคำนวณโดยอาศัยความช่วยเหลือจากคอมพิวเตอร์ รูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic models) จะใช้ประโยชน์ได้ดังนี้

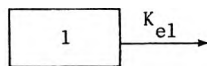
1. เมื่อเปลี่ยนขนาด (dose) ของยาสามารถคาดคะเนระดับยาในพลาสมา บัสสภาวะและส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้
2. คำนวณหาขนาดยาที่เหมาะสมถูกต้องสำหรับคนไข้แต่ละราย
3. ประมาณการสะสมของยาหรือเมตาโบไลต์ (metabolites) ในร่างกาย
4. เทียบผลหรือพิษของยาทางเภสัชวิทยากับค่าความเข้มข้นของยาในร่างกาย
5. หาชีวอนุเคราะห์ของผลิตภัณฑ์ยา
6. อธิบายผลการเปลี่ยนแปลงสภาพร่างกายหรือโรคต่าง ๆ ที่มีต่อการดูดซึมการกระจายตัวและการกำจัดยาในร่างกาย
7. อธิบายการปะทะกันของยา (drug interactions)

รูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic models) ที่นิยมใช้กันแพร่หลายมี 2 แบบ คือ รูปแบบที่แยกเป็นส่วนองค์ประกอบ (Compartment models) (9, 10) และรูปแบบของการฉีดผ่าน (Perfusion models) (11, 12)

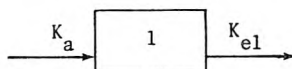
รูปแบบที่แยกเป็นส่วนองค์ประกอบ (Compartment models)

ร่างกายจะถูกแบ่งเป็นส่วนองค์ประกอบ (compartment) ซึ่งไม่ตรงกับกายวิภาคจริง ๆ ของร่างกาย แต่จัดหมวดหมู่ตามกลุ่มอวัยวะที่มีโลหิตผ่านคล้ายคลึงกัน ยาเคลื่อนที่เข้าไปยังส่วนองค์ประกอบต่าง ๆ ด้วยอัตราเร็วที่เป็นสัดส่วนตรงกับการไหลของเลือดที่ไปยังส่วนองค์ประกอบนั้น ๆ สำหรับอัตราเร็วที่ยาจะออกจากส่วนองค์ประกอบจะขึ้นกับการไหลของเลือดและความผูกพัน (affinity) ของยาที่มีต่อเนื้อเยื่อนั้น

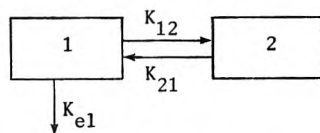
รูปแบบที่แยกเป็นส่วนองค์ประกอบมีหลายแบบดังแสดงในรูปที่ 4 ค่าอัตราคงที่ของกระบวนการต่าง ๆ แสดงด้วยค่า K และ “1” เป็นส่วนองค์ประกอบกลางหมายถึงเลือดและอวัยวะที่มีการไหลผ่านด้วยเลือดสูง “2” จะเป็นส่วนองค์ประกอบอื่น ๆ



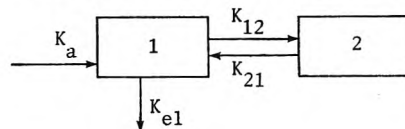
รูปแบบที่ 1 One-compartment open model เมื่อให้ยาทางหลอดเลือด



รูปแบบที่ 2 One-compartment open model เมื่อมีการดูดซึมยา



รูปแบบที่ 3 Two-compartment open model เมื่อให้ยาทางหลอดเลือด



รูปแบบที่ 4 Two-compartment open model เมื่อมีการดูดซึมยา

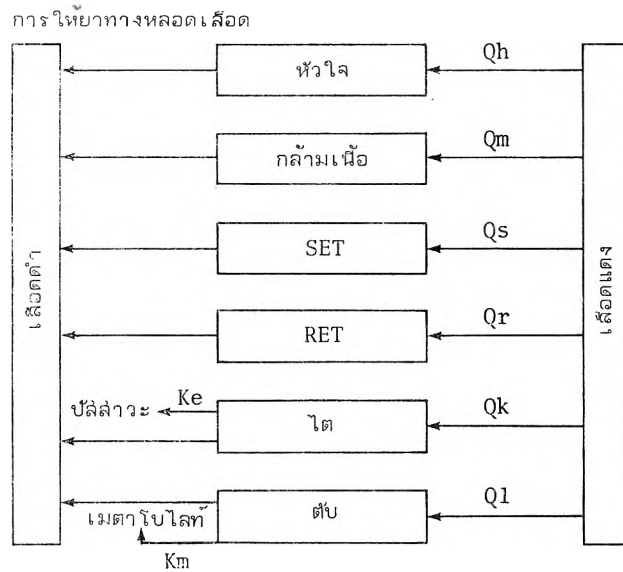
รูปที่ 4 รูปแบบส่วนองค์ประกอบ

ในรูปแบบที่ 1 แสดงค่า parameter 2 ตัว คือ ปริมาตรของส่วนองค์ประกอบที่ “1” และอัตราคงที่ของการกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination rate constant, K_{el}) ส่วนรูปแบบที่ 4 จะมี parameter 6 ตัวมาเกี่ยวข้อง คือ ปริมาตรของส่วนองค์ประกอบที่ “1” และ “2” และอัตราคงที่อีก 4 ค่า คือ อัตราคงที่ของการดูดซึม (absorption rate constant, K_a), อัตราคงที่ของการกระจายตัว (distribution rate constant, K_{12} และ K_{21}) และอัตราคงที่ของการกำจัดยาออกจากร่างกาย (K_{el}) ในทางปฏิบัติเราทราบเฉพาะระดับยาในส่วนองค์ประกอบที่ “1” ตามเวลาที่ผ่านไป จากนั้นอาศัยการคำนวณทางคณิตศาสตร์เพื่อหาค่า parameter อื่น ๆ เช่น ค่าครึ่งชีวิต ปริมาตรการกระจายยาและการกำจัดยา ฯลฯ

รูปแบบของการฉีดผ่าน (Perfusion models)

รูปแบบชนิดนี้จะแบ่งตามส่วนของกายภาพและสรีรวิทยาของร่างกายซึ่งแสดงในรูปที่ 5 ความเข้มข้นของยาในอวัยวะต่าง ๆ จะคำนวณหาได้โดยใช้ขนาดของอวัยวะนั้น และอัตราส่วนของยาในเลือดและเนื้อเยื่อนั้น ๆ ที่ได้จากการทดลอง จะเห็นได้ว่าปัจจัยดังกล่าวจะเปลี่ยนแปลงได้ตามสภาพของร่างกาย ดังนั้นเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นในร่างกาย เช่น โรคตับ โรคไต หรือโรคหัวใจ อาจมีผลต่อการกระจายตัวและการกำจัดยา (13) ถ้าเป็นเช่นนั้นต้องนำผลที่เกิดขึ้นมาใช้ในรูปแบบนี้ด้วย รูปแบบของการฉีดผ่านใช้อธิบายยาหลายตัวในอวัยวะบางส่วนที่ใช้อธิบายไม่ได้ด้วยรูปแบบที่แยกเป็นส่วนองค์ประกอบ ตัวอย่างยาเช่น digoxin (14), lidocaine (15) และ methotrexate (16) ซึ่งยาเหล่านี้เมื่อใช้รูปแบบของการฉีดผ่านมาวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์จะได้ผลที่ดีกว่า

เนื้อเยื่อหรืออวัยวะใดที่ไม่มีการกระจายตัวของยาเข้าไปหรือมีการกระจายตัวเข้าไปน้อยส่วนนั้น ๆ ของร่างกายจะไม่นับเข้าในรูปแบบด้วย เช่น สมอง กระดูก และบางส่วนของ CNS การแยกแต่ละอวัยวะออกเป็นหนึ่งองค์ประกอบมีผลทำให้ได้รูปแบบที่ยุ่งยากซับซ้อนเกินไป จึงมีการรวมอวัยวะที่มีโลหิตไหลผ่านคล้ายคลึงเข้าด้วยกัน เช่น หัวใจ ปอด ตับ ไต และกล้ามเนื้อ เป็นส่วนที่สำคัญในการกระจายตัวและการกำจัดยาจึงจัดเป็นแต่ละองค์ประกอบ ส่วนอื่น ๆ ของร่างกายจะถูกแบ่งเป็นส่วนองค์ประกอบที่สมดุลตัวยยาเร็ว (rapidly equilibrating tissue, RET) และส่วนองค์ประกอบที่สมดุลตัวยยาช้า (slowly equilibrating tissue, SET) ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 ตัวอย่างรูปแบบของการฉีดผ่าน

รูปแบบของการฉีดผ่านมีประโยชน์ที่สำคัญนอกเหนือจากประโยชน์อื่น ๆ ที่เหมือนกับรูปแบบที่แยกเป็นส่วนองค์ประกอบ คือ สามารถใช้คาดการณ์ผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในคน โดยใช้ข้อมูลที่ได้จากสัตว์ทดลอง เนื่องจากขนาดของอวัยวะ, อัตราไหลของเลือด, การจับกับโปรตีนและคุณสมบัติทางสรีรวิทยาอื่น ๆ ของร่างกายมนุษย์และสัตว์ สามารถวัดค่าได้จึงอาจใช้รูปแบบของการฉีดผ่านคาดการณ์ที่จะเกิดขึ้นกับยาในร่างกายคนจากข้อมูลที่ได้จากสัตว์ทดลองในกรณีที่มีการทดลองในคนยุ่งยากและอันตรายเกินไป (17)

References

1. Gilman, A.G., L.S. Goodman and A. Gilman. 1980. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics* 6th ed. Macmillan Publishing Co., Inc. 153-154.
2. Johnson, B.F. *et al.* 1974 b. The bioavailability of other digoxin preparations compared with tablets. *Post. Med. J.* 50 (Suppl. 6): 62-66.
3. Greenblatt, D.J. *et al.* 1974 a. Bioavailability of digoxin tablets and elixir in the fasting and postprandial states. *Clin. Pharmacol. and Therap.* 16: 444-448.
4. Johnson, B.F. *et al.* 1973 b. Rate of dissolution of digoxin tablets as a predictor of absorption. *Lancet* 1: 1473-1475.
5. Notari, R.E. 1980. *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. An introduction 2nd ed. Marcel Dekker Inc., N.Y. 1-4.
6. Klotz, U. 1976. Pathophysiological and diseased induced changes in drug distribution volume. *Clin. Pharmacokin.* 1: 204-218.
7. Bennett, W.M. *et al.* 1980. Drug therapy in renal failure, dosing guidelines for adults. *Ann. Intern. Med.* 93: 62-68.
8. Triggs, E.J. and R.L. Nation. 1975. Pharmacokinetics in the aged. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 3: 387-418.
9. Notari, R.E. 1980. *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. An introduction 2nd ed. Marcel Dekker Inc., N.Y. 5-42.
10. Meyersohn, M. and M. Gibaldi. 1971. Mathematical methods in Pharmacokinetics. Solution of the two compartment open model. *Am J. Pharm. Educ.* 3: 19-24.
11. Rowland, M. *et al.* 1973. Clearance concepts in Pharmacokinetics. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1: 123-126.
12. Pang, S.K. and M. Rowland. 1978. Hepatic clearance of drugs. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 5: 625-653.
13. Klotz, U. *et al.* 1979. Alterations in the disposition of differently cleared drugs in patients with cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Therap.* 26: 221-228.
14. Aronson, J.K. 1980. Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin. Pharmacokin.* 5: 137-149.
15. Supradist, S. *et al.* 1983. Lignocaine kinetics in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 36: 240-243.
16. Lutz, R. *et al.* 1975. The kinetics of methotrexate distribution in spontaneous canine lymphosarcoma. *J. Pharm. Biopharm.* 3: 277-290.
17. Sawada, Y. *et al.* 1984. Prediction of the disposition of beta-lactam antibiotics in humans from pharmacokinetics in animals. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 12: 241-261.