

อัตราการจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบา-ตาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี



นางสาวอรุณรัตน์ สุกาญจนาศรขุฑู

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CEFTRIAXONE POPULATION CLEARANCE  
IN  $\beta$ -THALASSEMIA/HEMOGLOBIN E PATIENT



Miss Waroonrat Sukarnjanaset

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

อัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรค  
เบาต่ำ-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

โดย

นางสาววรุณรัตน์ สุกาญจนาศเรษฐ

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

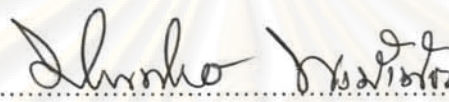
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

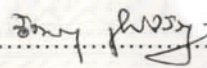
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์อิศรางค์ นุชประยูร

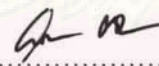
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย  
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

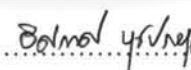


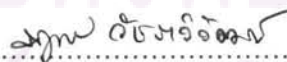
..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพชร)

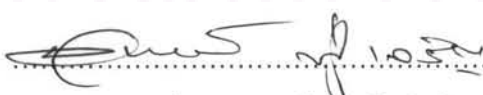
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

 ..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิสวรรณกุล)

 ..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ)

 ..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์อิศรางค์ นุชประยูร)

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

 ..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทัศน์ ฟูเจริญ)

วรุณรัตน์ สุภาภรณ์ เศรษฐ์ : อัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี. (CEFTRIAXONE POPULATION CLEARANCE IN  $\beta$ -THALASSEMIA/HEMOGLOBIN E PATIENT) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ. ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : รศ.นพ.อิศรางค์ นุชประยูร, 110 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อหาอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนและแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้หาอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

วิธีดำเนินการวิจัย: อาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยจำนวน 50 คน อาสาสมัครได้รับการหยดยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม เข้าเส้นเลือดดำนาน 30 นาที และเจาะเลือดหลังจากที่เริ่มให้ยา 15 นาที, 30 นาที, 40 นาที, 2 ชั่วโมง, 8 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ นำตัวอย่างเลือดมาวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา โดยใช้หลักการโครมาโทกราฟีที่แบบของเหลวแรงดันสูง ค่าความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา ถูกนำมาวิเคราะห์หาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน และสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เพิ่มปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา

ผลการศึกษา: ค่าอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนของกลุ่มประชากรมีค่าเฉลี่ย เท่ากับ 0.595 ลิตรต่อชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เพศ ( $p < 0.05$ ), น้ำหนัก ( $p < 0.05$ ) และระดับอะลานีน ทรานส์เฟอเรส ( $p < 0.05$ ) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เพิ่มปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยามีความแตกต่างจากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เบื้องต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) และสูตรการทำนายค่าอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี คือ  $CL = 0.3320 \times \text{EXP}(0.0096 \text{ Weight}) \times (1 + 0.0547 \text{ Gender}) + 0.0551$  (Alanine aminotransferase/49) โดยที่ Gender=0 (เพศหญิง) และ Gender=1 (เพศชาย)

สรุปผลการศึกษา: ได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ที่สามารถทำนายค่าอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน สำหรับผู้ป่วยไทยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

ภาควิชา.....เภสัชกรรมปฏิบัติ.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....

ปีการศึกษา.....2552.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....



## 5076588733 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: PHARMACOKINETIC / PARAMETERS / CEFTRIAXONE /  
 $\beta$ -THALASSEMIA/HEMOGLOBIN E PATIENT / NONMEM

WAROONRAT SUKARNJANASET : CEFTRIAXONE POPULATION  
 CLEARANCE IN  $\beta$ -THALASSEMIA/HEMOGLOBIN E PATIENT. THESIS  
 ADVISOR : ASST. PROF. WANCHAI TREYAPRASERT, Ph.D., THESIS CO-  
 ADVISOR : ASSO. PROF. ISSARANG NUCHPRAYOON, Ph.D., 110 pp.

Objectives: To determine ceftriaxone population clearance, to evaluate factors influencing ceftriaxone clearance, and to develop pharmacokinetic model for prediction ceftriaxone clearance in  $\beta$ -thalassemia/ hemoglobin E patient.

Method: Fifty  $\beta$ -thalassemia/hemoglobin E patients were enrolled in this study and received ceftriaxone 1 gram by intravenous infusion over 30 minutes. Blood samples were corrected at 15, 30, 40 minutes, 2, 8, and 24 hours after drug administration. Ceftriaxone plasma concentrations were assayed by high performance liquid chromatography technique. All plasma concentration values were analyzed for the population pharmacokinetic modeling using Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) computer program. Consequently, the influence of covariates on ceftriaxone clearance were investigated. The pharmacokinetic model which add significant covariate to base model was developed.

Result: The average ceftriaxone clearance value was 0.595 L/h, based on population pharmacokinetic model (base model, no covariates). The apparent influence of significant covariates on ceftriaxone clearance were gender ( $p < 0.05$ ), weight ( $p < 0.05$ ) and alanine aminotransferase ( $p < 0.05$ ). Pharmacokinetic equation, based on population pharmacokinetic model (full model, add covariates) to predict ceftriaxone clearance in  $\beta$ -thalassemia/hemoglobin E patient is  $CL = 0.3320 \times \text{EXP}(0.0096\text{Weight}) \times (1+0.0547\text{Gender}) + 0.0551$  (Alanine aminotransferase/49) where gender = 0 for female and gender = 1 for male.

Conclusion: A developed population pharmacokinetic model will be useful to predict ceftriaxone clearance in Thai  $\beta$ -thalassemia/hemoglobin E patient.

Department : ..... Pharmacy Practice .....

Field of Study : ..... Clinical Pharmacy .....

Academic Year : ..... 2009 .....

Student's Signature : *Waroonrat Sukarnjanaset*

Advisor's Signature : *Wanchai Treyaprasert*

Co-advisor's Signature : *J Nuchprayoon*

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษา  
วิทยานิพนธ์ที่กรุณาให้คำแนะนำและให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีในการจัดทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

ขอขอบพระคุณกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ที่กรุณาให้คำแนะนำและตรวจ  
แก้วิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อิศรางค์ นุชประยูร อาจารย์ที่  
ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือในการจัดหาสถานที่ อุปกรณ์ ตลอดจนแพทย์  
ผู้ดูแลอาสาสมัครระหว่างทำการวิจัย และขอขอบพระคุณนายแพทย์พิชพงษ์ ต้นศุภผล กลุ่มการ  
พยาบาล เจ้าหน้าที่ทุกท่านในหน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ และเจ้าหน้าที่ทุกท่านใน  
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่มีส่วนช่วยเหลือและให้ความ  
ร่วมมือเป็นอย่างดีในการดำเนินการวิจัย

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทัศน์ ฟูเจริญ ที่กรุณาช่วยอำนวยความสะดวก  
ความสะดวก ให้ความช่วยเหลือ ตลอดจนคำแนะนำที่มีประโยชน์อย่างยิ่งในการดำเนินการวิจัย  
ตลอดจนเจ้าหน้าที่ทุกท่านในสถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดลที่มีส่วน  
ช่วยเหลือและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการดำเนินการวิจัย

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้และให้ความร่วมมือเป็น  
อย่างดีตลอดการวิจัย

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนในการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณบริษัท สยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด ที่ได้เอื้อเฟื้อยาเซฟไตรอะโซน  
ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้

ท้ายสุดผู้วิจัยขอขอบพระคุณคุณพ่อ คุณแม่ น้องสาว เพื่อนๆ และผู้ที่เกี่ยวข้องทุก  
ท่านที่คอยให้คำแนะนำ และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยโดยตลอด จนการทำวิทยานิพนธ์นี้สำเร็จได้ด้วยดี

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สมมติฐานของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
อัตราการกำจัดการ.....	5
ยาเซฟไตรอะโซน.....	12
โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี.....	17
โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Nonlinear Mixed Effect Model.....	21
บทที่ 3 การดำเนินการวิจัย.....	26
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....	39
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย ข้อจำกัด และข้อเสนอแนะ.....	92
รายการอ้างอิง.....	94
ภาคผนวก.....	97
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	110

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารเหนียวนำและยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารยับยั้งเอนไซม์..	11
2	ตัวอย่างแบบจำลองที่ใช้ในการประมาณค่า Interindividual variability model	22
3	ตัวอย่างแบบจำลองที่ใช้ในการประมาณค่า Residual variability model.....	23
4	ตัวอย่างแบบจำลองที่ใช้วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์.....	23
5	ความถูกต้องและความเที่ยงตรงในการตรวจวัดความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ต่ำที่สุดโดยวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา	41
6	ผลการตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	42
7	ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	50
8	ผลการตรวจสอบความแม่นยำภายในรอบการวิเคราะห์เดียวกันของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	51
9	ผลการตรวจสอบความแม่นยำระหว่างรอบการดำเนินการวิเคราะห์ของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	51
10	ผลการตรวจสอบประสิทธิภาพของการสกัดยาเซฟไตรอะโซนของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	52
11	ผลการตรวจสอบประสิทธิภาพของการสกัดซีโปรฟลอกซาซินของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	53
12	ผลการตรวจสอบความคงตัวระยะสั้นของยาเซฟไตรอะโซน.....	54
13	ผลการตรวจสอบความคงตัวระยะยาวของยาเซฟไตรอะโซน.....	55
14	ผลการตรวจสอบความคงตัวต่อสภาวะแช่แข็ง-ละลายของยาเซฟไตรอะโซน....	56
15	ผลการตรวจสอบความคงตัวหลังการสกัดของยาเซฟไตรอะโซน.....	57
16	ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี.....	59
17	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี.....	65
18	ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และช่วงกว้างของข้อมูลพื้นฐานและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี.....	69



ตารางที่		หน้า
19	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในเลือด หลังจากได้รับยาเซฟไตรอะโซน ขนาด 1 กรัม ณ เวลาต่างๆ .....	71
20	ค่า Objective Function Value ของแบบจำลองเบื้องต้น .....	73
21	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณได้จากแบบจำลองเบื้องต้น.....	74
22	ค่าอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนของผู้ป่วยแต่ละคนที่ประมาณจาก แบบจำลองเบื้องต้นโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM.....	75
23	ผลการวิเคราะห์การถดถอยระหว่างปัจจัยต่างๆ กับอัตราการกำจัดยา.....	80
24	ผลการวิเคราะห์สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับ อัตราการกำจัดยา.....	84
25	ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนระหว่าง อาสาสมัครที่ได้รับปัจจัยกับไม่ได้รับปัจจัย.....	85
26	ค่า Objective function value ของแบบจำลองเบื้องต้น แบบจำลองที่ ประกอบด้วยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา และแบบจำลองสมบูรณ.....	87
27	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนที่ประมาณได้จาก แบบจำลองสมบูรณ.....	89

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	สูตรโครงสร้างของยาเซฟไตรอะโซน.....	12
2	การเตรียมตัวอย่างพลาสมา.....	31
3	โครมาโทแกรมที่ได้จากวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา	40
4	ผลการตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา.....	47
5	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ได้จากการทำนายโดยใช้แบบจำลองเบื้องต้น กับความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่วัดได้จริง.....	76
6	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ได้จากการทำนายโดยใช้แบบจำลองเบื้องต้น กับความคลาดเคลื่อนที่ถ่วงน้ำหนักแล้ว.....	76
7	ความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับอัตราการกำจัดยา.....	78
8	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีโมโกลบินกับอัตราการกำจัดยา.....	78
9	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีมาโทคริตกับอัตราการกำจัดยา.....	79
10	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรสกับอัตราการกำจัดยา.....	79
11	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับอัลบูมินกับอัตราการกำจัดยา.....	80
12	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับน้ำหนักกับอัตราการกำจัดยา.....	82
13	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับบิลิรูบินทั้งหมดกับอัตราการกำจัดยา.....	82
14	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับบิลิรูบินที่ผ่านการคอนจูเกตกับอัตราการกำจัดยา.....	83
15	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับครีอะตินินในเลือดกับอัตราการกำจัดยา.....	83
16	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรสกับอัตราการกำจัดยา	84
17	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ได้จากการทำนายโดยใช้แบบจำลองสมบูรณกับความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่วัดได้จริง.....	90
18	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ได้จากการทำนายโดยใช้แบบจำลองสมบูรณกับความคลาดเคลื่อนที่ถ่วงน้ำหนักแล้ว.....	90

**สารบัญคำย่อ**

Alb	Albumin
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferrase
AST	Aspartate aminotransferrase
CL	Clearance
CYP P450	Cytochrome P450
EXP	Exponential
GFR	Glomerular filtration rate
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematocrit
HPLC	High performance liquid chromatography
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Model
OFV	Objective function value
PRED	Population predicted concentration
Scr	Serum creatinine
WRES	Weighted residual error

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ธาลัสซีเมียเป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในการสังเคราะห์สายโกลบิน ทำให้สายโกลบินซึ่งเป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงมีปริมาณน้อยลงหรือสร้างไม่ได้เลย เมื่อการสร้างสายโกลบินชนิดใดชนิดหนึ่งลดลงหรือสร้างไม่ได้เลย จะทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้น แดงง่าย และก่อให้เกิดความผิดปกติอื่นๆตามมา(1) เมื่อแบ่งกลุ่มโรคธาลัสซีเมียตามยีนที่เป็นสาเหตุให้การสังเคราะห์สายโกลบินน้อยลงหรือสร้างไม่ได้เลย(genetic classification) สามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ โรคแอลฟาธาลัสซีเมีย ( $\alpha$  -thalassemia disease), โรคเบต้าธาลัสซีเมีย ( $\beta$  - thalassemia disease), ธาลัสซีเมียชนิดอื่นๆ(2) ข้อมูลจากการศึกษาระบาดวิทยาพบว่า โรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขของประเทศไทย โรคหนึ่ง คือ โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ( $\beta$ -thalassemia/ hemoglobin E;  $\beta$ -thal/HbE)(2) ผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จะมีอาการซีด อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ตัวเหลือง ตาเหลือง ตับและม้ามโต และมีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะใบหน้า ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคนอกจากนี้ผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ภาวะแทรกซ้อนชนิดหนึ่งที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ภาวะติดเชื้อ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ต้องนำผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จำนวน 1,018 ราย ที่สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล ศิริราช พบว่าผู้ป่วย 435 ราย (ร้อยละ 42.7) มาพบแพทย์ด้วยภาวะติดเชื้ออย่างใดอย่างหนึ่ง(2) การศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีที่โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 111 ราย พบว่า 52 ราย (ร้อยละ 47.0) เกิดจากภาวะติดเชื้อ โดยพบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุให้เสียชีวิตมักเป็นแบคทีเรีย (2) ภาวะการติดเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี คือ ภาวะปอดอักเสบ(pneumonia), ภาวะติดเชื้อที่ทางเดินน้ำดี(biliary tract infection), ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต(sepsis), ไข้เอ็นเทอริค(Enteric fever) และ ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ(pericarditis) ทั้งนี้ผู้ป่วยกลุ่มที่ตัดม้ามไปแล้วมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายจากภาวะติดเชื้อมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ตัดม้าม(2)

ยาเซฟไตรอะโซนจัดเป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง (broad spectrum) ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ ยาเซฟไตรอะโซนเป็นยาที่มีประโยชน์อย่างมากสำหรับผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ในการรักษาภาวะติดเชื้อซึ่งเป็น

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ต้องตัดม้าม ผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีที่ได้รับการตัดม้ามเพื่อลดความจำเป็นในการให้เลือดในประเทศไทยมีจำนวนประมาณร้อยละ 30.0 หลังจากผู้ป่วยได้รับการตัดม้ามจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *Pneumococcus*, *H. influenza*, และ *Salmonella sp.* ผู้ป่วยจึงมักได้รับคำแนะนำให้รับประทานยาเพนิซิลลินเป็นประจำ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ แต่เมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยมีไข้ขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือมีไข้และมีภาวะปอดบวมร่วมด้วย แพทย์มักเลือกใช้ยาเซฟไตรอะโซนเพื่อรักษาอาการดังกล่าวอันอาจเกิดจากเชื้อที่ดื้อยา(3)

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพหลายอย่างซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมยาได้ เช่น ภาวะโลหิตจางเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) เป็นสาเหตุทำให้เพิ่มอัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจ (cardiac output), ลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) และเลือดมีปริมาณมากขึ้น (hypervolemia) ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงยังเนื้อเยื่อต่างๆ เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งตับและไต ซึ่งอาจเพิ่มการเมแทบอลิซึมของยาและการกำจัดยาออกจากร่างกายได้(4, 5) จากการศึกษาของจิรนุชและคณะ ในปีพ.ศ. 2549 พบว่าระดับ บิลิรูบินอิสระในผู้ป่วยธาลัสซีเมียสูงกว่าอาสาสมัครสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติประมาณ 7-8 เท่า(6) ซึ่งระดับบิลิรูบินอิสระในเลือดที่เพิ่มขึ้นนี้อาจแย่งจับอัลบูมินกับยาที่มีค่าการจับกับโปรตีนในเลือด (Protein binding) สูง ซึ่งยาเซฟไตรอะโซนเป็นยาที่มีค่าการจับกับโปรตีนในเลือดเท่ากับร้อยละ 85-95(7) และการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนออกจากร่างกายส่วนใหญ่จะถูกขจัดออกทางไตโดย glomerular filtration ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนที่เหลือประมาณร้อยละ 40 จะถูกกำจัดออกทางตับโดยผ่านทางน้ำดี(8-10) ด้วยเหตุนี้ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ระดับยาเซฟไตรอะโซนอิสระในเลือดอาจเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ค่าอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนเพิ่มมากขึ้นได้

ในปัจจุบันได้มีการนำโปรแกรม Nonlinear mixed effects model (NONMEM) มาหาค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยาในกลุ่มประชากร โดยวิธีนี้มีข้อดีคือ สามารถวิเคราะห์ข้อมูลแบบกระจาย (sparse data) และยังสามารถนำปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา มาสร้างสมการในการทำงานของอัตราการกำจัดยาได้(11, 12) ซึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา สามารถแบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ปัจจัยภายใน (Intrinsic factors) ยกตัวอย่างเช่น อายุ เพศ น้ำหนัก เป็นต้น และ ปัจจัยภายนอก (Extrinsic factors) ยกตัวอย่างเช่น ขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย การสูบบุหรี่ เป็นต้น(13) มีหลายการศึกษาที่หาค่าอัตราการกำจัดยาประชากร โดยใช้โปรแกรม NONMEM(14-17) ยกตัวอย่างเช่น จากงานวิจัยของ Desoky และคณะ ได้สร้างสมการทำนายอัตราการกำจัดยาประชากรของยาวาลโปรอิค แอซิด (Valproic acid) ในผู้ป่วย



อีลิปต์โรคลมชัก พบว่าปัจจัยด้านอายุ ขนาดยาวาลโปรอิค แอซิดที่ผู้ป่วยได้รับ และยาคาร์บามาเซป็น (Carbamazepine) ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาของยาวาลโปรอิค แอซิด(16)

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน และสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic model) ที่ใช้หาอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. หาอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
2. หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
3. สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic model) ที่ใช้หาอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

### สมมติฐานของการวิจัย

อายุ เพศ น้ำหนัก ระดับความรุนแรงของโรค ระดับบิลิรูบินในเลือด ปริมาณเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ และการใช้ยาขับธาตุเหล็ก เป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

### ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาอัตราการกำจัดยาและปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ทำการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. Population clearance หมายถึง อัตราการกำจัดยาในกลุ่มประชากร เป็นค่าเฉลี่ยที่ได้จากการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นตัวแทนของกลุ่มประชากรที่ได้รับยา
2. Nonlinear mixed effects model (NONMEM) หมายถึง โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับใช้วิเคราะห์ข้อมูล เภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยใช้หลักการของ mixed-effects model

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ค่าอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยไทยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี และสามารถนำมาใช้กำหนดขนาดยาเซฟไตรอะโซนที่ถูกต้องและเหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีได้
2. ได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic model) ซึ่งสามารถใช้หาอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน จากปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาสำหรับกลุ่มประชากรผู้ป่วยไทยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1. อัตราการกำจัดยา (18)

อัตราการกำจัดยา (Clearance)(19) เป็นค่าที่บ่งบอกถึงความสามารถของอวัยวะในร่างกาย ในการกำจัดยาออกจากพลาสมา มีหน่วยเป็นปริมาตรต่อหน่วยเวลา

1.1. การกำจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination) มี 2 วิธี คือ

1.1.1. การขับถ่ายยา (Excretion) เป็นวิธีการสำคัญที่สุดวิธีหนึ่งในการกำจัดยา ออกจากร่างกาย โดยไตเป็นอวัยวะสำคัญในการทำหน้าที่นี้ ยาที่ถูกขับถ่ายจะอยู่ในรูปของยาเดิม (unchanged form) หรือ เมแทบอลิท์ที่เกิดขึ้นจากการเมแทบอลิซึมของยา นอกจากนี้การขับถ่ายยายังสามารถทำได้โดยทางอื่น ได้แก่ ทางน้ำดี น้ำนม น้ำลาย เป็นต้น

1.1.1.1. การขับถ่ายยาทางไต (Renal excretion)

ประสิทธิภาพของการขับถ่ายยาโดยไตแสดงได้ด้วยปริมาตรของพลาสมาที่สามารถขับถ่ายยาออกไปอย่างสมบูรณ์ต่อหนึ่งหน่วยเวลา เรียกค่านี้ว่า อัตราการกำจัดยาทางไต (Renal clearance)

อัตราการกำจัดยาทางไต เป็นสัดส่วนคงที่ระหว่างอัตราการขับถ่ายยาทางปัสสาวะ และความเข้มข้นของยาในพลาสมา สามารถเขียนเป็นสมการได้ ดังนี้

$$CL_R = \frac{dAu/dt}{C}$$

เมื่อ  $CL_R$  หมายถึง อัตราการกำจัดยาทางไต

$dAu/dt$  หมายถึง อัตราการขับถ่ายยาทางปัสสาวะ

$C$  หมายถึง ความเข้มข้นของยาในพลาสมา

กระบวนการขับถ่ายยาทางไต ประกอบด้วย 3 กระบวนการ ดังนี้

ก. Glomerular filtration คือ กระบวนการที่พลาสมาถูกกรองผ่านเยื่อกรองของหลอดเลือดฝอย (Glomerulus) ปัจจัยที่มีผลต่อการกรอง ได้แก่ ปริมาณเลือดที่เข้ามาไหลเวียนที่ไต, แรงดันในการกรอง, และความสมบูรณ์ของเนื้อเยื่อกรอง ประสิทธิภาพของการกรองแสดงได้ด้วยปริมาตรของพลาสมาที่ถูกกรองผ่านเยื่อกรองต่อนาที (Glomerular filtration rate; GFR)

ในการวัดประสิทธิภาพของการขับถ่ายยาโดยไตสามารถใช้ค่าปริมาตรของพลาสมาที่ถูกกรองผ่านเยื่อกรองต่อนาทีได้ เมื่อใช้สารที่ปริมาณการกรองผ่านเยื่อกรองเท่ากับปริมาณในปัสสาวะ ซึ่งสารดังกล่าวต้องมีคุณสมบัติดังนี้

1. สารนั้นถูกกรองผ่านเยื่อกรองได้อย่างอิสระ
2. สารนั้นไม่สลายตัวง่าย ไม่ถูกดูดซึมกลับโดยหลอดไตฝอย
3. สารนั้นไม่เป็นพิษต่อร่างกาย และไม่เปลี่ยนการทำงานของไต
4. สารนั้นสามารถตรวจวิเคราะห์ได้ถูกต้องแม่นยำด้วยวิธีง่าย ๆ

โดยสารที่ถูกค้นพบว่ามีคุณสมบัติเหมาะสมสารหนึ่ง นั่นคือ อินนูลิน (Inulin) แต่เนื่องจากไม่พบอินนูลินในเลือด จึงต้องให้อินนูลินเข้าทางเส้นเลือดอย่างช้า ๆ ด้วยเหตุนี้จึงนิยมใช้ ครีอะตินิน (Creatinine) ซึ่งเป็นสารที่มีอยู่แล้วในร่างกาย ในการวัดประสิทธิภาพของการขับถ่ายยาโดยไต ถึงแม้ว่าความสามารถในการตรวจวิเคราะห์หาครีอะตินินจะมีความแม่นยำน้อยกว่าอินนูลินก็ตาม

ครีอะตินิน เป็นสารที่เกิดจากการเมแทบอลิซึมของกล้ามเนื้อ ครีอะตินินถูกขับออกจากพลาสมาโดยกระบวนการกรองผ่านเยื่อกรองที่ไต โดยทั่วไปอัตราการกำจัดครีอะตินิน (Creatinine clearance) มีค่าอยู่ในช่วง 80 ถึง 140 มิลลิลิตร/นาที (20) โดยหลักทั่วไปแล้วยาที่ถูกขับถ่ายออกจากไตเป็นหลัก สามารถสันนิษฐานได้ว่าอัตราการกำจัดยาเป็นสัดส่วนกับอัตราการกำจัดครีอะตินิน

ข. Active tubular secretion คือ กระบวนการขับถ่ายยาออกจากร่างกายโดยการเคลื่อนย้ายยาจากพลาสมาสู่ tubule ของไต ยาที่อยู่ในรูปอิสระเท่านั้นที่จะเคลื่อนย้ายผ่านออกมาอย่างรวดเร็วเพื่อถูกขับถ่ายออกไป การขับถ่ายยาโดยกระบวนการ tubular secretion ถูกยับยั้งได้ด้วยยาชนิดอื่นที่บริหารร่วมด้วย (competitive inhibition) ซึ่งคุณสมบัตินี้จะมีประโยชน์ในกรณีของการบริหาร penicillin G หรือ ampicillin ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ probenecid ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการขับถ่ายของ penicillin ทาง tubular secretion โดยการแย่งที่และถูกขับถ่ายออกมาแทน ดังนั้น การบริหาร probenecid ร่วมกับยาในกลุ่ม penicillin จะมีประโยชน์โดยทำให้ความเข้มข้นของยา penicillin สูงขึ้น

ค. Passive reabsorption คือ กระบวนการดูดซึมกลับของยา ยาที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี จะถูกดูดซึมกลับผ่าน membrane ของ tubule ของไตได้ดี ส่วนยาที่อยู่ในรูปของ ionized จะถูกดูดซึมกลับไม่ดี นอกจากนั้น การถูกดูดซึมกลับของยาขึ้นอยู่กับคุณสมบัติความเป็นกรด-ด่างของยา และความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะซึ่งเปลี่ยนแปลงตามอาหาร ยาและภาวะของผู้ป่วย ยาบางชนิด เช่น acetazolamide และ sodium bicarbonate จะทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง ในขณะที่ ammonium chloride และ ascorbic acid ทำให้ปัสสาวะ

เป็นกรด จากทฤษฎี pH-partition เมื่อปัสสาวะเป็นกรดจะทำให้ยาที่เป็นกรดอ่อนถูกดูดซึมกลับได้มากขึ้น ในขณะที่ยาที่เป็นด่างอ่อนถูกดูดซึมกลับลดลงและถูกขับออกมาทางปัสสาวะมากขึ้น ในทางตรงข้ามเมื่อปัสสาวะเป็นด่างจะทำให้ยาที่เป็นด่างอ่อนถูกดูดซึมกลับมากขึ้น ในขณะที่ยาที่เป็นกรดอ่อนถูกดูดซึมกลับลดลง และถูกขับออกมาทางปัสสาวะมากขึ้น

#### 1.1.1.2. การขับถ่ายยาทางน้ำดี ( Biliary excretion )

การขับถ่ายยาจากเซลล์ตับผ่านลงสู่ลำน้ำดีและออกมาทางลำไส้เป็นวิธีการขับถ่ายของยาบางชนิด ซึ่งบางส่วนของยาที่ถูกขับถ่ายออกมาทางลำไส้จะถูกดูดซึมกลับที่เรียกว่า Enterohepatic cycling ส่วนของยาที่ไม่ถูกดูดซึมกลับจะออกมากับอุจจาระ ในบางครั้งยาเหล่านี้จะต้องผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับก่อนถูกขับถ่ายออกทางน้ำดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ต้องผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชัน (Glucuronidation) การขับถ่ายยาทางน้ำดีนี้จะมีลักษณะหลายประการที่คล้ายกับกระบวนการที่ต้องอาศัยพลังงาน ปัจจุบันที่มีอิทธิพลมากที่สุดต่อการขับถ่ายของยาทางน้ำดี คือ น้ำหนักโมเลกุลของยา ถ้าเป็นยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยมีแนวโน้มที่ถูกขับถ่ายทางไต ในขณะที่ถ้าเป็นยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงมีแนวโน้มถูกขับถ่ายทางน้ำดี

#### 1.1.1.3. การขับถ่ายยาทางน้ำลาย ( Salivary excretion )

การขับถ่ายยาทางน้ำลายขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ ความสามารถในการละลายในไขมัน ค่า pKa และการจับกับโปรตีนในพลาสมา ยาบางชนิดจะถูกขับถ่ายออกมาทางน้ำลายสูงทำให้ความเข้มข้นของยาในน้ำลายสูงกว่าในพลาสมา ความเข้มข้นของ lithium ในน้ำลายจะสูงกว่าในพลาสมา 2-3 เท่า ความเข้มข้นของ metoprolol ในน้ำลายจะสูงเช่นเดียวกันสำหรับยาบางชนิด เช่น rifampicin การขับถ่ายยาทางน้ำลายมีความสำคัญเนื่องจากความเข้มข้นของยาในน้ำลายที่สูงเพียงพอจะสามารถกำจัดการติดเชื้อ meningococci ในลำคอของผู้ที่เป็นพาหะของเชื้อนี้ได้

#### 1.1.1.4. การขับถ่ายยาทางน้ำนม (Excretion of drugs into milk )

ยาบางชนิดจะถูกขับออกทางน้ำนมและจะมีความสำคัญในทางคลินิกในกรณีของมารดาที่เลี้ยงทารกด้วยน้ำนมมารดา การกระจายของยาจากพลาสมาสู่น้ำนมเป็นกระบวนการ passive diffusion จากทฤษฎี pH-partition น้ำนมมีความเป็นกรดเมื่อเทียบกับพลาสมา ดังนั้น ยาที่เป็นด่างอ่อนจึงมีแนวโน้มที่จะอยู่ในน้ำนมมากกว่าในพลาสมา ในขณะที่ยาที่เป็นกรดอ่อนมีแนวโน้มที่จะอยู่ในพลาสมามากกว่าน้ำนม ดังนั้น มารดาที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาต่อไปนี้ได้แก่ cyclophosphamide, cytotoxic agents, bromocriptine, methimazole, thiouracil, cimetidine, gold salts, ergotamine, metronidazole เป็นต้น



### 1.1.2. การเมแทบอลิซึมของยา (Metabolism)

เมแทบอลิซึมของยา หรือ biotransformation เป็นกระบวนการสำคัญในการขจัดยาออกจากร่างกาย โดยมีเอนไซม์ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาจากสารที่ละลายในไขมันได้ดีและเป็น nonpolar ให้เป็นสารที่ละลายน้ำได้ดีและเป็น polar ทำให้ถูกขจัดยาออกจากร่างกาย เมแทบอลิซึมของยาเกิดขึ้นได้ในหลายอวัยวะ แต่อวัยวะที่สำคัญที่สุดในการทำหน้าที่นี้ คือตับ เนื่องจากภายในตับประกอบด้วยเอนไซม์มากมายหลายชนิดที่อยู่ในไมโทคอนเดรียซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ endoplasmic reticulum เมแทบอลิซึมของยาอาจมีเพียงขั้นตอนเดียวที่ทำให้ได้สารซึ่งสามารถถูกขจัดยาออกไปได้ หรืออาจมีหลายขั้นตอนและเกิดสาร intermediate ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กระบวนการเมแทบอลิซึมของยาส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นที่ตับ ส่วนน้อยจะเกิดขึ้นที่อวัยวะอื่น ได้แก่ ไต ปอด เป็นต้น อัตราการกำจัดยาทางตับ สามารถแสดงได้ดังสมการ ดังนี้

$$CL_H = \frac{Q_H \times f_u \times CL_{int}}{Q_H + (f_u \times CL_{int})}$$

เมื่อ $CL_H$	หมายถึง อัตราการกำจัดยาทางตับ
$Q_H$	หมายถึง ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนผ่านตับ
$f_u$	หมายถึง สัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระ
$CL_{int}$	หมายถึง ความสามารถของเอนไซม์ในตับในการเมแทบอลิซึมยา

จากสมการดังกล่าวข้างต้น แสดงให้เห็นว่า อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายโดยกระบวนการเมแทบอลิซึมยาผ่านตับนั้นจะขึ้นกับปัจจัย 3 ประการ ได้แก่

- ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนผ่านตับ
- สัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระ
- ความสามารถของเอนไซม์ในตับในการเมแทบอลิซึมยา

จากกระบวนการเมแทบอลิซึมยาผ่านตับ ทำให้สามารถแบ่งยาได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

- ประเภทที่มีการกำจัดยาโดยตับในสัดส่วนที่สูง เมแทบอลิซึมของยาในกลุ่มนี้ขึ้นกับปริมาณเลือดที่ไหลเวียนผ่านตับ เรียกว่า Flow-limited metabolism
- ประเภทที่มีการกำจัดยาโดยตับในสัดส่วนที่ต่ำ เมแทบอลิซึมของยาในกลุ่มนี้ขึ้นกับสัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระและความสามารถของเอนไซม์ในตับในการเมแทบอลิซึมยา เรียกว่า capacity-limited metabolism
- ประเภทที่มีการกำจัดยาโดยตับในสัดส่วนกลางๆ เมแทบอลิซึมของยาในกลุ่มนี้ขึ้นกับทั้งปริมาณเลือดที่ไหลเวียนผ่านตับและความสามารถของเอนไซม์ในตับในการเมแทบอลิซึมยา

## 1.2. ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา (18)

### 1.2.1. อายุ

ผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้น ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนไปที่ไตลดลง และการทำงานของทั้งเยื่อกรองของหลอดเลือดฝอยและท่อของหน่วยไตที่ลดลง ส่งผลให้อัตราการกำจัดยาทางไตลดลง การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นจึงควรมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาให้เหมาะสม

ผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้น พบว่าอัลบูมินในพลาสมาลดลง สัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระมากขึ้น ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยาได้ นอกจากนี้จากการศึกษาในผู้ที่มีอายุ 24 ปี ถึง 91 ปี พบว่าปริมาณเลือดที่ไหลเวียนผ่านตับลดลงร้อยละ 0.3-1.5 ต่ออายุ 1 ปีที่เพิ่มมากขึ้น การลดลงของปริมาณเลือดที่ไหลเวียนผ่านตับมีผลต่ออัตราการกำจัดยาประเภทที่มีการกำจัดยาโดยตับในสัดส่วนที่สูง เช่น imipramine, lidocaine, verapamil เป็นต้น

### 1.2.2. ระดับอัลบูมิน (Albumin) ในพลาสมา

โปรตีนในพลาสมาที่ทำหน้าที่จับกับยามีหลายชนิด ยกตัวอย่างเช่น อัลบูมิน, โกลบูลิน (Globulin), ทรานส์เฟอริน (Transferrin) เป็นต้น โดยยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดมักจับกับอัลบูมิน ในขณะที่ยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่างมักจับกับ แอลฟาวัน แอซิด โกลโคโปรตีน ( $\alpha_1$ -acid glucoprotein) การจับกันระหว่างยาและโปรตีนในพลาสมามีความสำคัญอย่างมากในการกำจัดยาออกจากร่างกาย นั่นคือ การลดลงของอัลบูมินในพลาสมาจากการสะสมของสารที่มีอยู่ในร่างกาย (Endogenous substance) หรือสารที่ได้รับจากภายนอก (Exogenous substance) ทำให้สัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้อัตราการกำจัดยาเพิ่มมากขึ้น ยกตัวอย่างเช่น ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบเฉียบพลัน จะมีระดับบิลิรูบินในพลาสมาเพิ่มขึ้น ซึ่งบิลิรูบินเหล่านี้ไปแย่งที่ในการจับกับอัลบูมินของยาประเภทที่มีคุณสมบัติเป็นกรด ทำให้การจับกันระหว่างยาและโปรตีนลดลง ยาที่อยู่ในรูปอิสระเพิ่มมากขึ้น ยาพร้อมที่จะถูกขับถ่ายออกทางไต หรือพร้อมที่จะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับ ส่งผลให้มีการกำจัดยาออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น

### 1.2.3. ปฏิกริยาต่อกันของยา (Drug Interaction)

เมื่อผู้ป่วยได้รับยาร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป มีโอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิดปฏิกริยาต่อกันของยาได้ โดยปฏิกริยาที่เกิดขึ้นอาจส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา

#### 1.2.3.1. ปฏิกริยาต่อกันของยา ที่ส่งผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึม

เมื่อผู้ป่วยได้รับยาที่มีกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่านกลไกเดียวกันมากกว่า 2 ชนิดขึ้นไปส่งผลให้มีการแย่งกันใช้เอนไซม์จึงมีผลทำให้เมแทบอลิซึมของยาชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือทั้ง 2 ชนิดลดลง ปฏิกริยาต่อกันของยาที่ส่งผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึม มีสาเหตุมาจากการเหนี่ยวนำ (induction) หรือ การยับยั้ง (inhibition) ของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาได้ ดังนี้

ก. การเหนี่ยวนำเอนไซม์ หมายถึง การกระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีน cytochrome P 450 ให้เพิ่มขึ้น โดยยาหรือสารจากธรรมชาติ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ทำให้กระบวนการเมแทบอลิซึมของยาอื่นที่บริหารร่วมด้วยเพิ่มขึ้น มีผลทำให้ปริมาณของยาในพลาสมานั้นลดลงและอาจเกิดพิษจากเมแทบอลิท์ของยาได้ ยกตัวอย่างเช่น ยาไรแฟมพิซิน (Rifampicin) เป็นยารักษาวัณโรคที่ใช้บ่อย มีคุณสมบัติเป็นสารเหนี่ยวนำที่ออกฤทธิ์รุนแรงกระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาบางชนิดที่บริหารร่วมด้วย จากการศึกษาระยะสั้นของสุซเทพ จารุรัตน์ศิริกุล และคณะ ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรงจำนวน 6 ราย พบว่าเมื่ออาสาสมัครรับประทานยา itraconazole ขนาด 200 มิลลิกรัม ภายหลังจากที่อาสาสมัครได้รับ ยาไรแฟมพิซินขนาด 600 มิลลิกรัม/วัน นาน 2 สัปดาห์ จะมีผลทำให้ความเข้มข้นของ itraconazole ในเลือดลดต่ำมากจนวัดไม่ได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการบริหารยาทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกัน เป็นต้น

ข. การยับยั้งเอนไซม์ หมายถึง การยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา มีผลทำให้ความเข้มข้นของยาที่บริหารร่วมด้วยเพิ่มขึ้น ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยายาวนานขึ้น และเพิ่มอุบัติการณ์ของพิษจากยาได้ ยกตัวอย่างเช่น การรับประทานยา ควินิดิน (quinidine) ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ที่ออกฤทธิ์รุนแรงต่อเอนไซม์ cytochrome P4502D6 (CYP2D6) ร่วมกับ ยาเด็กซ์โทรเมโธร์แฟน (dextromethorphan) ซึ่งเป็นยาแก้ไอ มีผลทำให้การขับถ่ายยาแก้ไอลดลง เนื่องจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาเด็กซ์โทรเมโธร์แฟนต้องผ่านทางเอนไซม์ CYP2D6 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้น การได้รับยาควินิดินจึงมีผลยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาเด็กซ์โทรเมโธร์แฟนได้ ตัวอย่างยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารเหนี่ยวนำและยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารยับยั้ง เอนไซม์แสดงดังตารางที่ 1

#### 1.2.3.2. ปฏิกริยาต่อกันของยา ที่ส่งผลต่อกระบวนการขับถ่ายยา

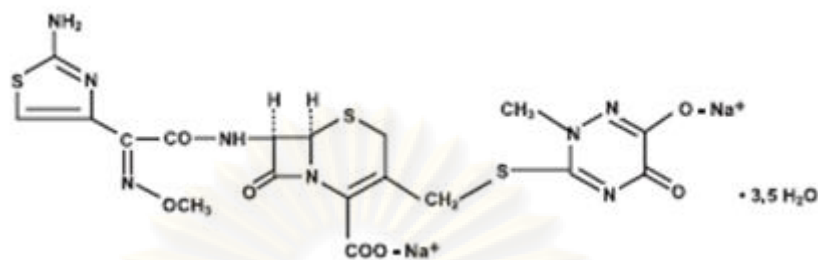
ยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี มักจะถูกกำจัดออกจากร่างกายในรูปของยาเดิมโดยไต ยาที่ถูกขับออกจากร่างกายโดยไตทาง glomerular filtration จะไม่ค่อยถูกรบกวนด้วยยาอื่นที่บริหารร่วมกัน แต่ยาที่ถูกขับออกจากร่างกายทางท่อไตจะถูกยับยั้งได้ด้วยยาอื่นที่บริหารร่วมกัน ซึ่งในกรณีเช่นนี้อาจนำมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิก เช่น ยาลิเทียม (lithium) ซึ่งถูกขับถ่ายทางไต ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงภาวะสมดุลของโซเดียมในร่างกายจะทำให้มีผลกระทบต่อ การขับถ่ายของยาลิเทียม ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาลิเทียมพร้อมกับยาขับปัสสาวะ เช่น ยาในกลุ่มไธอะไซด์ (thiazide) จะทำให้การขับถ่ายของยาลิเทียมทางไตลดลงอย่างชัดเจน เนื่องจากมีการสูญเสียโซเดียมไปโดยยาขับปัสสาวะจนทำให้ร่างกายเพิ่มการดูดกลับของโซเดียม และยาลิเทียม ความเข้มข้นของยาลิเทียมจึงสูงขึ้นกว่าปกติจนถึงระดับที่เกิดพิษจากยาได้ สิ่งที่สำคัญ คือ ยาลิเทียมเป็นยาที่มีช่วงของการรักษาแคบ (Narrow therapeutic index) ความเข้มข้นของยาที่สูงขึ้นจึงเกิดพิษและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้ง่าย

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารเหนียวนำและมีคุณสมบัติเป็นสารยับยั้งเอนไซม์

ยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารเหนียวนำเอนไซม์	ยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารยับยั้งเอนไซม์
Barbiturates	Amiodarone
Carbamazepine	Chloramphenicol
Phenytoin	Cimetidine
Phenobarbital	Erythromycin
Rifampicin	Isoniazid
Primidone	Ketoconazole
	Methylphenidate
	Metronidazole
	miconazole
	Phenothiazines
	Sulfinpyrazone
	Valproate

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2. ยาเซฟไตรอะโซน



ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างของยาเซฟไตรอะโซน ไดไฮเดียม

### 2.1. คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมี (21)

ชื่อทางเคมี : (6R,7R)-7-[(2-methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7Z-(Z)-(O-methyloxime), disodium salt, sesquaterhydrate.

สูตรโมเลกุลอย่างง่าย :  $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3(1/2)H_2O$

น้ำหนักโมเลกุล : 661.61, 598.56 (Anhydrous form)

ลักษณะภายนอกของยา : ผง crystalline สีขาว ถึง สีส้มอมเหลือง

การเก็บรักษา : เก็บในภาชนะปิดสนิท

ความเป็นกรด-ด่าง : 6-8 (เมื่อความเข้มข้นของยา 10% ในน้ำที่อุณหภูมิ 25 °C )

### 2.2. เกณฑ์จลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซน

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนมีความสัมพันธ์กับขนาดยาแบบไม่เป็นเส้นตรง(Nonlinear pharmacokinetics) ยกเว้นค่าครึ่งชีวิตของยา ค่าครึ่งชีวิตไม่สัมพันธ์กับขนาดยา ค่าครึ่งชีวิตของยาเซฟไตรอะโซนมีค่าอยู่ระหว่าง 6 ถึง 9 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องในระดับปานกลาง แต่ค่าครึ่งชีวิตอาจจะมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องในระดับรุนแรง(22)

#### 2.2.1. การดูดซึมยา(23)

ยาถูกดูดซึมได้ดี เมื่อบริหารยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Intramuscular injection) เมื่อให้ยาเซฟไตรอะโซน 0.5-1 กรัม เข้าทางกล้ามเนื้อเพียงครั้งเดียวแก่คนสุขภาพดีพบว่า ระดับยาในเลือดสูงสุดจะเกิดขึ้นภายใน 1.5-4 ชั่วโมง หลังจากที่ได้รับยา

#### 2.2.2. การกระจายยา

ปริมาตรการกระจายของยาเซฟไตรอะโซน (Volume of distribution; Vd) จะขึ้นอยู่กับขนาดของยาเซฟไตรอะโซน ซึ่งจะมีค่าอยู่ระหว่าง 5.8-13.5 ลิตร ความสัมพันธ์กัน



ระหว่างยาเซฟไตรอะโซนกับโปรตีนในเลือดมีความสัมพันธ์กันแบบไม่เป็นเส้นตรง นั่นคือ เมื่อความเข้มข้นของยาเพิ่มขึ้น การจับกับโปรตีนของยาจะลดลงแบบไม่เป็นเส้นตรง

ยาเซฟไตรอะโซนกระจายตัวเข้าสู่ของเหลวแห่งมันสมองและไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid) ได้ดี และจะแพร่กระจายได้มากขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมอง ยาเซฟไตรอะโซนกระจายตัวผ่านรก และขับออกสู่น้ำนมในความเข้มข้นต่ำ(22)

### 2.2.3. การกำจัดยา

ยาเซฟไตรอะโซนประมาณร้อยละ 40 ถึง 65 ถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ โดยกระบวนการกรองผ่านหลอดเลือดฝอยที่ไต (Glomerular filtration) ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ยาในส่วนที่เหลือถูกขับออกทางน้ำดี ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง(22)

## 2.3. เภสัชวิทยาของยาเซฟไตรอะโซน

### 2.3.1. กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งกระบวนการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย โดยยาเซฟไตรอะโซนจะจับกับ penicillin-binding proteins ส่งผลให้ขั้นตอนสุดท้ายในการสร้าง peptidoglycan ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์แบคทีเรีย หยุดชะงักไป

### 2.3.2. ความไวต่อยา (Susceptibility) และการดื้อต่อยา (Resistance)

ยาเซฟไตรอะโซนเป็นยาฆ่าเชื้อกลุ่มเซฟฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 ซึ่งมีขอบเขตในการฆ่าเชื้อกว้างขึ้น มีศักยภาพในการต่อต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากขึ้น รวมถึง Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis และ Neisseria spp. แต่มีศักยภาพในการต่อต้านเชื้อ Pseudomonas spp ในระดับปานกลางเท่านั้น(22) ยาเซฟไตรอะโซน มีความไวต่อเชื้อ Enterococcus faecalis, Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA), L. monocytogenes น้อยกว่าร้อยละ 30

## 2.4. การใช้ทางคลินิก

### 2.4.1. ข้อบ่งใช้เพื่อการรักษา

#### 2.4.1.1. ภาวะติดเชื้อที่กระดูกและข้อ

ยาเซฟไตรอะโซนใช้รักษาภาวะกระดูกอักเสบที่เกิดจากเชื้อ (Osteomyelitis) และข้ออักเสบจากการติดเชื้อ (Septic arthritis) ซึ่งมีเชื้อก่อโรคนี้นี้ susceptible Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Hemophilus Influenzae และ Klebsiella pneumoniae ได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ (23)

#### 2.4.1.2. ภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

ยาเซฟไตรอะโซนใช้รักษาภาวะติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ที่เกิดจากเชื้อก่อโรคหลายชนิด ยกตัวอย่างเช่น Enterobacteriaceae, susceptible Escherichia coli,

*Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella moranii* เป็นต้น ใช้ได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ในกรณีที่มีภาวะติดเชื้อมีความรุนแรงอาจใช้ยา กลุ่ม Aminoglycoside ในการรักษา ร่วมกับ ยาเซฟไตรอะโซนเป็นประโยชน์ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในโรงพยาบาลที่ทราบสาเหตุว่าเกิดจากเชื้อ Enterobacteriaceae ซึ่งคือต่อยาหลายชนิด(23)

อย่างไรก็ตาม ยาเซฟไตรอะโซนไม่ควรใช้ในการรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ไม่ซับซ้อน (uncomplicated) ซึ่งสามารถใช้ยาฆ่าเชื้อที่มีขอบเขตการฆ่าเชื้อแคบกว่าได้ (narrow spectrum)(23)

#### 2.4.1.3. ภาวะระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำและมีไข้

การรักษาภาวะระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำและมีไข้ ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ ใช้ยาเซฟไตรอะโซนร่วมกับ ยาฆ่าเชื้อในกลุ่ม aminoglycoside เป็นแนวทางการรักษาพื้นฐาน (empirical therapy) สำหรับการรักษาภาวะระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำและมีไข้ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ใช้ยาเซฟไตรอะโซนเพียงอย่างเดียว เป็นแนวทางการรักษาพื้นฐาน (empirical therapy) แต่การใช้ยาเซฟไตรอะโซนเพียงอย่างเดียวอาจไม่สามารถครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ได้(23)

นอกจากนี้มีการศึกษาการใช้ยาเซฟไตรอะโซนร่วมกับยาอะมิกาซินฉีดเข้าเส้นเลือดดำวันละ 1 ครั้งในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำและมีไข้ พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการใช้ยาเซฟไตรอะโซนร่วมกับยาอะมิกาซินเทียบเท่ากับการใช้เซฟแทซิดิมร่วมกับยาอะมิกาซินในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะระดับเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ(23)

### 2.4.2. ข้อบ่งใช้เพื่อการป้องกัน

#### 2.4.2.1. การป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัด

ยาเซฟไตรอะโซนเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์การติดเชื้อในผู้ป่วยที่ต้องทำการผ่าตัด เช่น การตัดเอาถุงน้ำดีออก การตัดเอามดลูกออกโดยผ่าช่องท้อง หรือโดยผ่าช่องคลอด นอกจากนี้ยังช่วยลดโอกาสในการติดเชื้อของแผลผ่าตัด ในบริเวณที่มีความเสี่ยงรุนแรง เช่น การผ่าตัดหัวใจ การผ่าตัดทรวงอก การผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับระบบกระดูก(23)

แม้ว่าจะมีผลการวิจัยมากมายที่บ่งชี้ว่า การให้ยาเซฟไตรอะโซนครั้งเดียวมีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์การติดเชื้อใกล้เคียงกับการให้ยาเซฟฟาโซลินหลายครั้ง แต่เมื่อพิจารณาในแง่ของราคา โอกาสในการเพิ่มภาวะเชื้อดื้อยาจากการใช้ยาที่มีขอบเขตการฆ่าเชื้อกว้างแล้ว พบว่ายา กลุ่มเซฟฟาโลสปอรินรุ่นแรก ยกตัวอย่างเช่น ยาเซฟฟาโซลิน ควรจะถูกเลือกใช้มากกว่า ยากลุ่มเซฟฟาโลสปอรินรุ่นที่สาม ยกตัวอย่างเช่น ยาเซฟไตรอะโซน เนื่องจากราคาถูกกว่า มีความไวต่อเชื้อกลุ่ม Staphylococci ซึ่งเป็นเชื้อที่คาดว่าจะพบในห้องผ่าตัดมากกว่า และป้องกันการเกิดภาวะเชื้อดื้อต่อยา(23)

## 2.5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ยาเซฟไตรอะโซนจะอยู่ในรูปเกลือโซเดียม การให้ยาเซฟไตรอะโซนมีหลายลักษณะ อาจให้ยาโดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำอย่างช้าๆ ภายใน 2-4 นาที ให้ยาโดยการหยดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลานาน 30 นาที หรือให้ยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ(22)

ขนาดยาเซฟไตรอะโซนสำหรับผู้ใหญ่ คือ 1 ถึง 2 กรัมต่อวัน โดยให้ยารวันละ 1 ครั้ง หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ในกรณีที่เกิดภาวะติดเชื้อรุนแรง สามารถให้ยาได้มากถึง 4 กรัมต่อวัน(22)

ขนาดยาเซฟไตรอะโซน สำหรับเด็กอายุมากกว่า 1 สัปดาห์ คือ 20 ถึง 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในกรณีที่เกิดภาวะติดเชื้อรุนแรง สามารถให้ยาได้มากที่สุดถึง 80 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทั้งนี้ทั้งนั้น ขนาดยาที่มากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ควรจะให้ยาดังวิธีหยดเข้าทางเส้นเลือดดำเท่านั้น(22)

ในการรักษาโรคหนองในแบบไม่ซับซ้อน (Uncomplicated gonorrhoea) ในผู้ใหญ่ ขนาดยาเซฟไตรอะโซนที่ใช้คือ 250 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้ง(22)

ในการป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัดในผู้ใหญ่ให้ยาเซฟไตรอะโซน 1 กรัม ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ 1 ครั้ง ก่อนผ่าตัด 0.5 ถึง 2 ชั่วโมง(22)

## 2.6. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ข้อควรระวัง และข้อห้ามใช้

### 2.6.1. อาการเฉพาะที่ (Local reactions)

อาการปวด(Pain) และแข็งกดเจ็บ (Tenderness) บริเวณที่ฉีดยา พบได้ประมาณร้อยละ1, หลอดเลือดดำอักเสบ (Phlebitis) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 หลังให้ยาทางหลอดเลือดดำ

### 2.6.2. Hypersensitivity

ผื่นผิวหนัง (Rash) พบได้ประมาณร้อยละ 1.7, อาการคัน (Pruritus), ไข้ (Fever), หนาวสั่น (Chill) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

### 2.6.3. ระบบเลือด

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

ภาวะโลหิตจาง(Anemia), ภาวะโลหิตจางเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตก (Hemolytic anemia), ภาวะมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยลง (Neutropenia), ภาวะมีเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์น้อยลง (Lymphopenia), ภาวะมีเกล็ดเลือดน้อยลง(Thrombocytopenia) และ Prothrombin time นานกว่าปกติ พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

### 2.6.4. ระบบทางเดินอาหาร

ท้องเสีย (Diarrhea) พบได้ประมาณร้อยละ 2.7, คลื่นไส้ (Nausea), อาเจียน (Vomiting) และการรับรสเปลี่ยนแปลงไป (Dysgeusia) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

#### 2.6.5. ตับ

Aspartate aminotransferase (AST) เพิ่มขึ้น พบได้ประมาณร้อยละ 3.1 หรือ Alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น พบได้ประมาณร้อยละ 3.3

การเพิ่มขึ้นของ Alkaline phosphatase (ALP) และ Bilirubin พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ยาเซฟไตรอะโซนเป็นยาที่มีคุณสมบัติในการจับกับโปรตีนสูง และสามารถเข้าไปแทนที่บิลิรูบินจากแอลบูมินได้เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะระดับบิลิรูบินในเลือดสูง (Hyperbilirubinaemia)(22)

#### 2.6.6. ไต

ค่า Blood Urea Nitrogen มีค่าเพิ่มขึ้น พบได้ประมาณร้อยละ 1.2, Serum creatinine มีค่าเพิ่มขึ้นและพบผลึกในปัสสาวะ พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

#### 2.6.7. ระบบประสาทส่วนกลาง

อาการปวดศีรษะ(Headache), มึนงง (Dizziness) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 นอกจากนี้ยังมีอาการข้างเคียงของยาที่พบได้น้อย (น้อยกว่าร้อยละ 0.1 ) ดังนี้ ปวดท้อง, อาหารไม่ย่อย (Dyspepsia), ใจสั่น (Palpitation), ชัก (Seizure), นิ่วในไต (Nephrolithiasis), หลอดลมตีบ (Bronchospasm), การแพ้ยาชนิด Anaphylaxis

### 2.7. อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interactions) ยกตัวอย่างเช่น

#### 2.7.1. โพรเบนเนซิด (Probenecid)

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

#### 2.7.2. อะมิโนไกลโคไซด์ (Aminoglycoside)

ยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์จะเสริมฤทธิ์กับยาเซฟไตรอะโซนในการต้านเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Enterobacter* บางสายพันธุ์

#### 2.7.3. แอลกอฮอล์ (Alcohol)

มีรายงานการเกิด Disulfiram-like reaction ในผู้ป่วย 1 ราย ที่ดื่มแอลกอฮอล์ในขณะที่ได้รับยาเซฟไตรอะโซน อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าอาการนี้จะเกิดเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา

ปฏิชีวนะที่มีโครงสร้างเบต้า-แลคแตม ซึ่งมี *N*-methylthiotetrazole (NMTT) side chain เช่น ยา เซฟาแมนดอล (Cefamandole) ยาเซฟิเพอราโซน (Cefoperazone)

### 3. โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี(2)

โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ( $\beta$ -thalassemia/Hb E disease) เป็นภาวะ compound heterozygote ของยีน  $\beta$ -thalassemia (ซึ่งอาจเป็น  $\beta^0$ -thalassemia หรือ  $\beta^+$ -thalassemia) และยีน Hb E โดยที่ในประเทศไทยและประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีความชุกของ Hb E มาก จึงพบผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease บ่อยกว่า homozygous  $\beta$ -thalassemia โดยทั่วไป  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease จึงมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า homozygous  $\beta$ -thalassemia และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุถึงวัยผู้ใหญ่ แต่เนื่องจากข้อจำกัดในด้านเศรษฐกิจและการรักษา จึงพบผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกรุนแรงและมีภาวะแทรกซ้อนได้มาก

#### 3.1. ลักษณะทางคลินิก

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease เป็นผลจากสายโกลบินชนิด  $\alpha$  ที่มีอยู่เกิน จับตัวกันเป็นเม็ด inclusion (inclusion body) ทั้งในเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (erythroblast) ในไขกระดูก และเม็ดเลือดแดงในกระแสเลือด เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างอติจุลภาค (ultrastructure) ในสัปดาห์ที่สามของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน และความผิดปกติของโปรตีนที่เชื่อมเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงเหล่านี้ถูกทำลายได้ง่าย ทำให้เกิดภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) ภาวะเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย (hemolysis) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจาง ผู้ป่วยซีด อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ร่วมกับภาวะดีซ่าน ตัวเหลือง และตาเหลือง

การที่ร่างกายสร้างเม็ดเลือดแดงไม่มีประสิทธิภาพ กระตุ้นให้ร่างกายพยายามผลิตเม็ดเลือดแดงขึ้น ทำให้มีการขยายตัวของไขกระดูก เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระดูก โดยมีกระดูกส่วน cortex บางและกระดูกโครงหน้าเปลี่ยนไปที่เรียกว่า “ใบหน้าธาลัสซีเมีย (thalassemic facies)” กล่าวคือ กระดูกส่วนหน้าผากและแก้มนูนเนื่องจากไขกระดูกขยายตัวออก ทำให้ส่วนดั้งจมูกดูแบน ผู้ป่วยบางคนมีกระดูก maxilla ยื่น การเรียงตัวของฟันผิดปกติ โครงสร้างของจมูกและโพรงจมูกเปลี่ยนแปลงไป เป็นสาเหตุให้เกิดไซนัสอักเสบเรื้อรัง (chronic sinusitis) หรือเลือดกำเดาออกบ่อย นอกจากนี้มีการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis) ในที่ต่างๆ ของร่างกาย รวมทั้งที่ตับและม้าม ทำให้ตับและม้ามโตขึ้น นอกจากนี้การทำลายเม็ดเลือดแดง ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ม้าม เป็นสาเหตุสำคัญทำให้ม้ามโต



ผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease มีความรุนแรงของโรคแตกต่างกันได้มาก โดยเฉพาะภาวะโลหิตจาง รายที่มีความรุนแรงมากอาจมีลักษณะทางคลินิกเช่นเดียวกับ homozygous  $\beta$ -thalassemia และแสดงอาการตั้งแต่อายุไม่ถึง 1 ปี มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกและมีการเจริญเติบโตล่าช้า ส่วนรายที่มีความรุนแรงน้อยอาจจะไม่มีอาการผิดปกติใดๆ

### 3.2. ภาวะติดเชื้ในผู้ป่วย $\beta$ -thalassemia/Hb E disease

ภาวะติดเชื้เป็นสาเหตุสำคัญที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยโรค  $\beta$ -thalassemia/HbE มีแนวโน้มที่จะติดเชื้มากกว่าคนปกติ โดยเฉพาะผู้ที่ถูกตัดม้ามตั้งแต่อายุน้อยๆ จากการศึกษาย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease จำนวน 1018 ราย พบภาวะการติดเชื้ร้อยละ 42.7 โดยกลุ่มที่ตัดม้ามไปแล้วมีอัตราการติดเชื้สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตัดม้ามอย่างชัดเจนไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อย่างรุนแรงหรืออาการเป็นไข้เล็กน้อยๆ

#### 3.2.1. ปัจจัยชักนำภาวะติดเชื้ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย(2)

ปัจจัยชักนำให้ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียเกิดภาวะติดเชื้ได้ง่ายมีหลายประการ ดังนี้

##### 3.2.1.1.ภาวะโลหิตจางเรื้อรัง

มีการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะโลหิตจางกับปอดอักเสบ และกับการเกิดแผลเรื้อรังที่ขา เชื่อว่าภาวะเนื้อเยื่อขาดออกซิเจนเนื่องจากโลหิตจางเรื้อรังทำให้ระบบป้องกันของร่างกายโดยเฉพาะการซ่อมแซมเนื้อเยื่อผิดปกติไป ส่งผลให้เกิดการติดเชื้ได้ง่าย

##### 3.2.1.2. ความผิดปกติในโครงสร้างและผลเชิงกล

การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใบหน้าของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย การขยายตัวของไขกระดูก และการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก ร่วมกับการเจริญของเนื้อเยื่อลิมโฟยด์มากเกินไป (Lymphoid hyperplasia) อาจทำให้เกิดการอุดกั้นการระบายของสารคัดหลั่งต่างๆ ผู้ป่วยจึงมีการติดเชื้ที่ทางเดินหายใจส่วนบนได้บ่อย ได้แก่ ไซ้หวัด ต่อมทอนซิลอักเสบ ไซ้носอักเสบเรื้อรัง และหูชั้นกลางอักเสบ

##### 3.2.1.3. การตัดม้ามออก

ม้ามมีบทบาทสำคัญในการกำจัดเชื้โรค โดยเฉพาะเชื้แบคทีเรีย ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามออก จะมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้แบคทีเรียที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้าม ม้ามเป็นอวัยวะสำคัญในการกรองหรือกำจัดเชื้โรค โดยเฉพาะเชื้แบคทีเรีย เนื่องจากม้ามเป็นแหล่งของเซลล์ในระบบ Reticuloendothelial ได้แก่ แมโครฟาจ (Macrophage) ที่คอยจับกินเชื้โรคที่ผ่านมายังม้าม นอกจากนี้ม้ามยังเป็นอวัยวะในระบบลิมโฟยด์ที่สำคัญในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Immune response) ต่อการกระตุ้นโดยเชื้โรคและสิ่งแปลกปลอมต่างๆ การตอบสนองดังกล่าวรวมทั้งการสร้างภูมิโนโกลบูลินที่เป็นแอนติบอดีต่อเชื้โรค ทำให้เชื้เหล่านี้ถูกจับกินโดยแมโครฟาจได้ง่าย นอกจากนี้ม้ามเป็นแหล่งสังเคราะห์ Tuftsin ซึ่งมีโครงสร้างเป็น



Tetrapeptide และมีฤทธิ์กระตุ้นฟาโกไซต์ (Phagocyte) ดังนั้นการตัดม้ามออกไปจึงทำให้ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียได้ง่าย

3.2.1.4. ภาวะเหล็กเกิน ปริมาณธาตุเหล็กที่เพิ่มขึ้นทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายลดต่ำลงจากหลายสาเหตุ ได้แก่

ก. โปรตีน Transferrin และ Lactoferrin ที่อิ่มตัวด้วยธาตุเหล็กจะเสียคุณสมบัติในการยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อแบคทีเรีย

ข. ปริมาณเหล็กที่เพิ่มขึ้นในเซลล์ทำให้มีพิษต่อเซลล์โดยเฉพาะเซลล์เม็ดเลือดขาว ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวทำหน้าที่บกพร่อง

ค. ธาตุเหล็กจะสะสมในอวัยวะที่สำคัญ เช่น ตับ และต่อมไร้ท่อ ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะตับแข็ง และโรคเบาหวาน ซึ่งทั้งสองภาวะดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อแบคทีเรียลดลง

ง. ปริมาณธาตุเหล็กที่เพิ่มขึ้นในของเหลวออกเซลล์ ทำให้เหมาะแก่การเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด เช่น *Yersinia enterocolitica* และ *Vibrio vulnificus* เป็นต้น

3.2.1.5. การได้รับเลือด ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดบ่อยครั้งจะเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่มากับผลิตภัณฑ์เลือดมากขึ้น เชื้อดังกล่าวได้แก่ human immunodeficiency (HIV) และไวรัสตับอักเสบนชนิดบี ซี ดี เป็นต้น

### 3.2.2. ภาวะติดเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วย $\beta$ -thalassemia/Hb E คือ

#### 3.2.2.1. การติดเชื้อแบคทีเรีย

แบคทีเรียเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย โดยอาจก่อให้เกิดการติดเชื้อทั้งชนิดที่ไม่รุนแรงและชนิดที่รุนแรง

การติดเชื้อชนิดที่ไม่รุนแรงที่พบได้บ่อย ได้แก่ คอหอยอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ Streptococcus ฝีมี่ผิวหนัง และแผลเรื้อรังที่ขาจากการติดเชื้อ Staphylococcus ภาวะฉุกเฉินรุนแรงเฉียบพลัน ซึ่งเชื้อที่แยกได้มักจะเป็นชนิดที่มีอยู่ในทางเดินอาหารตามปกติ (Normal flora) การติดเชื้อรุนแรงจากแบคทีเรียเป็นอันตรายและเป็นสาเหตุการตายที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามไปแล้ว ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง สัดส่วนของผู้ที่ตัดม้ามไปแล้วกับผู้ที่ไม่ได้ตัดม้ามเท่ากับ 1.4:1 และผู้ที่ตัดม้ามไปแล้วจะมีอัตราการตายที่สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ตัดม้าม เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมักเป็นแบคทีเรียแกรมลบ (Gram-negative bacteria)

ชนิดของการติดเชื้อที่รุนแรงจากแบคทีเรียในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่เป็นผู้ใหญ่ ได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินน้ำดี (Biliary tract infection) ปอดบวม (Pneumonia) การติด

เชื้อในกระแสเลือด (Septicemia) เป็นต้น เชื้อที่เป็นสาเหตุที่เพาะได้จากเลือดหรือแหล่งติดเชื้อ ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 27) *Escherichia coli* (ร้อยละ 18) *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 14) *Streptococcus pneumoniae* (ร้อยละ 14) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบ การติดเชื้อในกระแสเลือดจาก *Salmonella* และพบโรค *Melioidosis* ได้ประปราย

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 สรุปได้ว่าการติดเชื้อที่รุนแรงเกิดขึ้นได้ทั้งในผู้ป่วยเด็กที่ตัดม้ามไปแล้วและผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้าม เชื้อสาเหตุที่พบในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็นแบคทีเรียแกรมลบ ภาวะช็อคพบในผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้วมากกว่า และการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้วจะแย่กว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้าม

นอกจากการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ ที่กล่าวข้างต้น ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับเหล็ก Desferrioxamine ยังมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *Yersinia enterocolitica* เชื้อนี้เป็นแบคทีเรียแกรมลบ พบได้ในเนื้อหมูดิบและอาหารแช่เย็น รายงานผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อดังกล่าวมักมาจากประเทศตะวันตก ส่วนในประเทศไทยพบน้อยมาก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะในประเทศไทยยังมีการใช้ยาขับเหล็กน้อย ภาวะติดเชื้อ *Yersinia enterocolitica* อาจจะเป็นการติดเชื้อเฉพาะที่ซึ่งมักไม่รุนแรงและสงบได้เอง เช่น การอักเสบที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย (Ileum) การอักเสบของต่อมน้ำเหลือง (Adenitis) ที่ Mesentery หรืออาจเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งมีอัตราการตายสูง สาเหตุที่พบการติดเชื้อ *Yersinia* ได้บ่อยในผู้ที่ได้รับยาขับเหล็ก เนื่องจากแบคทีเรียชนิดนี้ใช้เหล็กในการเจริญเติบโต แต่ไม่สามารถสร้าง Siderophore ได้เองเพื่อจับเหล็ก ต้องอาศัยจากแหล่งอื่น รวมทั้งจาก Desferrioxamine ซึ่งเป็น Siderophore ชนิดหนึ่ง

### 3.2.2.2. การติดเชื้อไวรัส

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของไข้หวัดมากกว่าคนปกติ นอกจากนี้การศึกษาแอนติบอดีต่อไวรัสชนิดต่างๆ ในเลือด พบว่าผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีหลักฐานแสดงว่ามีการติดเชื้อ Coxsackie B มากกว่าคนปกติที่เป็นกลุ่ม

เปรียบเทียบ ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียดังกล่าวอาจจะมีอาการของไข้หวัด เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ อูจจาระร่วง และเยื่อหุ้มสมองอักเสบโดยไม่พบเชื้อแบคทีเรีย (Aseptic meningitis)

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสจากเลือดที่ได้รับ โดยเฉพาะถ้าต้องได้รับเลือดบ่อยครั้ง เชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี HIV (Human immunodeficiency virus) Cytomegalovirus เป็นต้น การติดเชื้อไวรัสเหล่านี้จากก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพที่รุนแรงในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ทำให้การทำงานของตับซึ่งอาจมีภาวะเหล็กเกินอยู่แล้วทำงานแย่ลง การติดเชื้อ HIV ทำให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยลดลงและเกิดการติดเชื้ออื่นๆ ได้ ในปัจจุบันกระบวนการของธนาคารเลือดในการตรวจและคัดกรองเลือดที่มีปัญหา ช่วยลดการติดเชื้อดังกล่าวลง แต่ยังคงอาจจะพบเชื้อไวรัสอื่นที่เป็นสาเหตุ เช่น ไวรัสตับอักเสบนชนิดอื่นนอกเหนือจาก เอ บี และซี

### 3.2.2.3. การติดเชื้ออื่นๆ

โรคติดเชื้อที่สำคัญ คือ Pythiosis โรคนี้เกิดจากเชื้อ *Pythium insidiosum* ซึ่งมีลักษณะคล้ายรา (Fungus-like organism) เชื้อดังกล่าวพบมากบริเวณหนองน้ำและบึง ทำให้เกิดโรคในพืชบริเวณดังกล่าว และเกิดโรคในสัตว์ที่สัมผัสเชื้อผ่านทางชุมชน เกิดการติดเชื้อเป็นแผลเรื้อรังที่มีพยาธิสภาพเป็น Granuloma สำหรับการติดเชื้อในคน ปัจจุบันมีรายงานประมาณ 30 ราย ซึ่งส่วนใหญ่มาจากประเทศไทย

## 4. Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM)

Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่สร้างขึ้นโดย NONMEM Project Group มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก เพื่อนำมาใช้วิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร NONMEM สามารถหาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่พอดีกับข้อมูล โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยที่สามารถอธิบายได้ (fixed effect) และผลกระทบจากปัจจัยที่ไม่สามารถอธิบายได้ (Random effect) ซึ่งประกอบด้วย Interindividual variability effect และ Residual variability effect โดยประเมินผลความเหมาะสมของแบบจำลองด้วยค่าสถิติ คือ Objective Function value (OFV) โดยที่แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่พอดีกับข้อมูลจะมีค่า OFV น้อยที่สุด

### 4.1. การสร้างแบบจำลองด้วย NONMEM(24)

4.1.1. การสร้างแบบจำลองเบื้องต้น (Base model) โดย NONMEM ประกอบด้วย ส่วนประกอบที่สำคัญ 3 ส่วน ดังนี้

### ส่วนที่ 1 Structural model

Structural model ถูกสร้างขึ้นเพื่อวิเคราะห์รูปแบบความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาโดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบต่างๆ ยกตัวอย่างเช่น One compartment model, Two compartment model เป็นต้น

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ยกตัวอย่างเช่น อัตราการกำจัดยา, ปริมาตรการกระจายตัวของยา เป็นต้น ที่ถูกวิเคราะห์ได้โดย NONMEM จะใช้คำว่า THETA และแสดงด้วยสัญลักษณ์ คือ  $\theta$

### ส่วนที่ 2 Interindividual variability model

Interindividual variability model ถูกสร้างขึ้นเพื่อประมาณค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความหลากหลายระหว่างบุคคล ดังสมการ

$$\text{Individual value} = \text{Average value} \pm \text{Interindividual variability error}$$

Interindividual variability model ถูกสร้างขึ้นโดยใช้แบบจำลองต่างๆ ยกตัวอย่างเช่น Additive model, Proportional model, Exponential model เป็นต้น ดังตารางที่ 2 ค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความหลากหลายระหว่างบุคคล ที่ถูกประมาณค่าโดย NONMEM จะใช้คำว่า ETA และแสดงด้วยสัญลักษณ์ คือ  $\eta$

ตารางที่ 2 ตัวอย่างแบบจำลองที่ใช้ในการประมาณค่า Interindividual variability

	Interindividual variability model
Additive model	Individual value = Average value + $\eta_i$
Proportional model	Individual value = Average value x (1+ $\eta_i$ )
Exponential model	Individual value = Average value x e <sup><math>\eta_i</math></sup>

### ส่วนที่ 3 Residual variability model

Residual variability model ถูกสร้างขึ้นเพื่อประมาณค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ยกตัวอย่างเช่น ความคลาดเคลื่อนจากการวัด, ความคลาดเคลื่อนจากการใช้เครื่องมือ เป็นต้น Residual variability model ถูกสร้างขึ้นโดยใช้แบบจำลองต่างๆ ยกตัวอย่างเช่น Additive model, Proportional model, Exponential model เป็นต้น ดังตารางที่ 3 ค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ที่ถูกประมาณค่าโดย NONMEM จะใช้คำว่า EPSILON และแสดงด้วยสัญลักษณ์ คือ  $\epsilon$

ตารางที่ 3 ตัวอย่างแบบจำลองที่ใช้ในการประมาณค่า Residual variability model

	Residual variability model
Additive model	Observe value = True value $\pm \epsilon_{ij}$
Proportional model	Observe value = True value $\times (1 + \epsilon_{ij})$
Exponential model	Observe value = True value $\times e^{\epsilon_{ij}}$

4.1.2. การสร้างแบบจำลองที่เพิ่มปัจจัยเข้าไป (Covariate model) ในแบบจำลองเบื้องต้น

หลังจากได้แบบจำลองเบื้องต้นแล้วจึงนำปัจจัยที่อาจส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มาเพิ่มเข้าไปในแบบจำลองเบื้องต้นที่ละปัจจัยด้วยแบบจำลองต่างๆ ยกตัวอย่างเช่น Additive model, Proportional model, Exponential model เป็นต้น ดังตารางที่ 4 แล้วจึงเลือกแบบจำลองที่ทำให้ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 (มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ)

ตารางที่ 4 ตัวอย่างแบบจำลองที่ใช้ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

	แบบจำลองที่ปัจจัย
Additive model	Parameter = $\theta_{\text{PARAMETER}} + \theta_{\text{Factor}} \text{Factor}$
Proportional model	Parameter = $\theta_{\text{PARAMETER}} \times (1 + \theta_{\text{Factor}} \text{Factor})$
Exponential model	Parameter = $\theta_{\text{PARAMETER}} \times (\text{EXP}(\theta_{\text{Factor}} \text{Factor}))$

4.1.3. การสร้างแบบจำลองสมบูรณ์ (Full model)

นำปัจจัยที่ทำให้แบบจำลองมีค่า OFV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเพิ่มเข้าไปในแบบจำลองเบื้องต้นที่เดียวพร้อมกันทุกปัจจัย เพื่อให้ได้แบบจำลองที่สมบูรณ์ (Full model)

4.2. การประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit)

หลังจากสร้างแบบจำลองจะประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) ระหว่างค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองและค่าจริงที่เกิดขึ้น โดยพิจารณาจากความสัมพันธ์ระหว่าง Population predicted concentration กับ Observed concentration ว่ามีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน และพิจารณาจากความสัมพันธ์ระหว่าง PRED (Population predicted concentration) กับ WRES (Weighted residual error) ของแบบจำลองว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ( $\pm 3$  ถึง  $\pm 5$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)



จุดเด่นของ NONMEM คือ การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เมื่อมีข้อมูลจำนวนน้อยจากตัวอย่างแต่ละคนในกลุ่มประชากรที่สนใจศึกษาได้ (25, 26) ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างมากในการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในคลินิกซึ่งมีข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละคนเป็นจำนวนน้อย

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า มีการใช้ NONMEM ในการหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาหลายตัว ยกตัวอย่างเช่น

งานวิจัยของ Desoky และคณะ (2004) (16) ได้ทำการศึกษาเรื่องการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา Valproic acid จากข้อมูลทางคลินิก ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวอียิปต์ ทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง นำข้อมูลระดับยา Valproic acid ในเลือดของผู้ป่วยแต่ละคน จำนวน 81 คน มาวิเคราะห์หาอัตราการกำจัดยา และปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM ผลการวิจัยพบว่า อัตราการกำจัดยา Valproic acid ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวอียิปต์ มีค่าเท่ากับ 0.581 ลิตร/ชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา Valproic acid คือ การได้รับยา Carbamazepine ร่วมด้วย, ขนาดยา Valproic acid ต่อวัน, อายุ, และระดับความรุนแรงของโรค และแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ทำนายอัตราการกำจัดยา Valproic acid คือ  $CL(L/hr) = 0.105 + (0.151 \times CBZ) + (0.000248 \times VPADD) + (0.0968 \times (AGE/20)) + (0.0803 \times INDI)$  โดยที่ CBZ คือ การได้รับยา Carbamazepine ร่วมด้วย, VPADD คือ ขนาดยา Valproic acid ต่อวัน และ INDI คือ ระดับความรุนแรงของโรค

งานวิจัยของ Yukawa และคณะ (2007) (27) ได้ทำการศึกษาเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ของยา Digoxin ในกลุ่มประชากรทารกแรกเกิดชาวญี่ปุ่น ทำการศึกษาโดยวิเคราะห์หาระดับยา Digoxin ที่ steady state หลังจากรับประทานยา Digoxin ต่อเนื่อง ในผู้ป่วยจำนวน 71 คน แล้วจึงนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM ผลการวิจัยพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา Digoxin ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดชาวญี่ปุ่น คือน้ำหนัก, อายุครรภ์ (gestational age), ความเข้มข้นต่ำสุดของยา Digoxin ในเลือด (trough serum concentration of digoxin)

งานวิจัยของ Xuan และคณะ (2003)(28) ได้ทำการศึกษาเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยา Gentamicin วันละ 1 ครั้ง ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล ทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลระดับยาในเลือดจากผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลและได้รับยา Gentamicin วันละ 1 ครั้ง แล้วจึงนำข้อมูลระดับยาในเลือดไปวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM พบว่า แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมคือ Two compartment model อัตราการกำจัดยา Gentamicin เฉลี่ย มีค่าเท่ากับ 4.32 ลิตร/ชั่วโมง และปริมาตรการกระจายยาใน central compartment เฉลี่ย มีค่าเท่ากับ 19.61 ลิตร



งานวิจัยของ Botha และคณะ (1998) (29) ได้ทำการศึกษาเรื่องการกำหนดค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา Amikacin ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยทารกแรกเกิด ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM ทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลระดับยา Amikacin ในเลือดของผู้ป่วยจำนวน 53 คน นำไปวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM พบว่า แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมคือ One compartment model เพศเป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา และน้ำหนักเป็นปัจจัยที่มีผลต่อทั้งอัตราการกำจัดยาและปริมาตรการกระจายยา

งานวิจัยของ Simon และคณะ (2006) (17) ได้ทำการศึกษาเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ของ Ceftriaxone ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยผู้ป่วยจะได้รับการหยดยา Ceftriaxone ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน 30 นาที แล้วจึงเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยจำนวน 5 ครั้ง คือ ครั้งที่ 1 หลังการให้ยาเสร็จสิ้น ครั้งที่ 2 ก่อนการให้ยาครั้งต่อไป และระหว่างครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 อีก 3 ครั้ง จากนั้นจึงนำตัวอย่างเลือดไปวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยา Ceftriaxone ด้วย High Performance Liquid Chromatography แล้วจึงนำค่าความเข้มข้นของยา Ceftriaxone ที่วัดได้ไปวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM พบว่า ค่าอัตราการกำจัดยาโดยเฉลี่ย มีค่าเท่ากับ 0.36 ลิตร/ชั่วโมง, ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาในระบบส่วนกลางโดยเฉลี่ย มีค่าเท่ากับ 4.53 ลิตร, ค่าอัตราการกำจัดยาระหว่างระบบส่วนกลางและระบบส่วนปลายโดยเฉลี่ย มีค่าเท่ากับ 10.8 ลิตร/ชั่วโมง และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาในระบบส่วนปลายโดยเฉลี่ย มีค่าเท่ากับ 9.54 ลิตร

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**บทที่ 3**  
**วิธีดำเนินการวิจัย**

**3.1. ยา**

- 3.1.1. ยาเซฟไตรอะโซน ไดโซเดียม 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ  
(Cef-3<sup>®</sup>, บริษัทสยามฟาร์มาซูติคอลล จำกัด) Lot no. 99C007
- 3.1.2. เฮปาริน 5,000 i.u./u.i./mL  
(Heparin LEO<sup>®</sup>, Leo Pharma Inc., Denmark) Lot no. DC9697

**3.2. สารเคมี**

- 3.2.1. สารมาตรฐานเซฟไตรอะโซน (Standard substance ceftriaxone sodium sterile)  
(Siam Bheasach, Thailand) Lot No. 07020610506
- 3.2.2. สารมาตรฐานซิโปรฟลอกซาซิน (Standard substance ciprofloxacin as lactate, mono) (Siam Bheasach, Thailand) Lot No. 08081117632
- 3.2.3. เมทานอล เอชพีแอลซี เกรด (Methanol HPLC grade)  
(Burdick & Jackson, Korea) Lot No. I7AG1H
- 3.2.4. อะซิโตนไนด์ริล เอชพีแอลซี เกรด (Acetonitrile HPLC grade)  
(Burdick & Jackson, Korea) Lot No. I9VA1H
- 3.2.5. คลอโรฟอร์ม เอชพีแอลซี เกรด (Chloroform HPLC grade)  
(Lab-Scan, Thailand) Lot No. 08020100
- 3.2.6. ไตรเอทิลเอมีน เอชพีแอลซี เกรด (Triethylamine HPLC grade)  
(Fisher Scientific, UK) Lot No. 0737933
- 3.2.7. กรดอะซิติก (Acetic acid) (BDH, England) Lot No. K32754317 349
- 3.2.8. กรดฟอสฟอริก 85% (Phosphoric acid, 85%)  
(Mallinckrodt, USA) Lot No. 2796 X26A01
- 3.2.9. แอมโมเนียมอะซิเตต (Ammonium acetate)  
(Merck, Germany) Lot No. A341716 143
- 3.2.10. พลาสมาที่ปราศจากยา (Pooled drug free plasma)  
(Thai red cross society, Thailand)

### 3.3. อุปกรณ์และเครื่องมือ

- 3.3.1. ตัวกรองสิ่งสกปรกในระบบสุญญากาศ (Vacuum Filter)  
(รุ่น DOA-P504-BN, Gast manufacturing Inc, USA)
- 3.3.2. เครื่องชั่งวิเคราะห์ 4 ตำแหน่ง (Analytical balance)  
(รุ่น , Mettler Toledo, Switzerland)\*\*\*
- 3.3.3. เครื่องไล่อากาศ (Sonicator)  
(รุ่น S 100 H, Elma, Germany)
- 3.3.4. เครื่องผสมสารละลาย (Vortex mixer)  
(Vortex-Genie, Scientific Industries Inc, USA)
- 3.3.5. เครื่องปั่นเหวี่ยง (Centrifuge)  
(รุ่น Z 323 K, Hermle, Germany)
- 3.3.6. เครื่องวัดค่า พีเอช (pH meter)  
(Mettler Toledo, Switzerland)
- 3.3.7. ตู้แช่แข็ง -20 องศาเซลเซียส (Freezer)  
(Sanyo, Japan)
- 3.3.8. เครื่องสำหรับวิเคราะห์หาชนิดและปริมาณสาร โดยใช้หลักการโครมาโตกราฟีแบบ  
ของเหลวแรงดันสูง (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 ( $\mu$ -Bondapak C18 10um 125A 3.9\*300 mm column, Waters, Ireland)
  - Guard holder universal (รุ่น WAT046910, Waters, USA)
  - Guard column ( $\mu$ -Bondapak C18 10um 3.9\*20 mm, Waters, Ireland)
- 3.3.9. เครื่องแก้ว (Pyrex, USA และ Schott Duran, Germany)
- 3.3.10. บีเปต (ขนาด 0.5, 1, 2, 5 มิลลิลิตร) (HBG, Germany)
- 3.3.11. ไนลอนเมมเบรนฟิวเตอร์ 47 มิลลิเมตร 0.45 ไมครอน (Nylon membrane filters) (Whatman, England)

- 3.3.12. ไนลอนไซริงค์ฟิวเตอร์ 13 มิลลิเมตร 0.45 ไมครอน (Nylon syringe filter)  
(Filtrex, USA)
- 3.3.13. พาราฟิล์ม (Parafilm) (Pechiney, USA)
- 3.3.14. เครื่องควบคุมการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (Syringe pump)  
(Terumo, Japan)
- 3.3.15. กระบอกฉีดยา (ขนาด 1, 3, 5, 10, 20, 50 มิลลิลิตร) (Terumo, Philippines)
- 3.3.16. เข็มฉีดยา (เบอร์ 18 ขนาด 1.5 นิ้ว และเบอร์ 21 ขนาด 1.5 นิ้ว) (Terumo, Japan)
- 3.3.17. Surflo<sup>®</sup> IV catheter เบอร์ 22 ขนาด 1 นิ้ว (Terumo, Philippines)
- 3.3.18. Surflo<sup>®</sup> Injection plug (Terumo, USA)
- 3.3.19. Surflo<sup>®</sup> winged infusion set เบอร์ 21 ขนาด ¾ นิ้ว (Terumo, Japan)
- 3.3.20. หลอดที่มีสารกันเลือดแข็งชนิด EDTA 3 มิลลิลิตร (EDTA tube)  
(BD Vacutainer<sup>®</sup>, USA)
- 3.3.21. เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย (ภาคผนวก ก)
- 3.3.22. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ข)
- 3.3.23. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ค)

### 3.4. ประชากร

- 3.4.1. ประชากร คือ อาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
- 3.4.2. กลุ่มตัวอย่าง คือ อาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และสถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้รับการคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย (การวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยมหิดลเรียบร้อยแล้ว)
- 3.4.3. เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะครบดังต่อไปนี้
- 3.4.3.1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีทุกระดับความรุนแรง ของโรค โดยการตรวจ hemoglobin typing เป็นชนิด 'EF' หรือ 'AEF'
- 3.4.3.2. ผู้ป่วยเพศชายหรือหญิงที่มีอายุระหว่าง 18-45 ปี
- 3.4.3.3. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงนามในหนังสือแสดงความยินยอม

### 3.4.4. เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin หรือ cephalosporin

### 3.4.5. เกณฑ์การถอนตัวอย่างออกจากการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

3.4.5.1. ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซึ่งแพทย์มีความเห็นให้  
ออกจากการวิจัย

3.4.5.2. ผู้ป่วยที่ต้องการถอนตัวอย่างออกจากการวิจัย

### 3.4.6. ขนาดกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้เป็นงานวิจัยที่เก็บข้อมูลระดับยาเซฟไตรอะโซนในเลือด เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ สามารถหาค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานได้ โดยศึกษาจากผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เสียบชนิดฮีโมโกลบินอีเพียงกลุ่มเดียว และข้อมูลระดับยาเซฟไตรอะโซนในเลือดที่ได้จะถูกนำไปใช้หาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเซฟไตรอะโซนซึ่งเป็นการทดสอบทางสถิติต่อไป จึงเลือกใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างดังต่อไปนี้

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

กำหนดให้  $N$  = จำนวนตัวอย่าง

$\alpha$  = ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 สำหรับการวิจัยนี้ใช้การทดสอบ 2 ทาง  
โดยกำหนดให้  $\alpha = 0.05$ ;  $Z_{\alpha/2} = 1.96$

$\beta$  = ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 2 สำหรับการวิจัยนี้ใช้การทดสอบ 2 ทาง  
โดยกำหนดให้  $\beta = 0.20$ ;  $Z_{\beta} = 1.28$

จากการศึกษาของ Patel และคณะ(1981) (8) พบว่า ค่าอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนของอาสาสมัครสุขภาพดีมีค่าเท่ากับ 1.007 L/hr (SD = 0.13)

$\sigma^2$  = ความแปรปรวนของประชากร =  $0.13^2$

$d^2$  = ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้มากที่สุด โดยกำหนดให้ค่า  $d^2 = 0.06^2$

$$\begin{aligned} N &= \frac{(1.96 + 1.28)^2 (0.13)^2}{(0.06)^2} \\ &= 49.28 \cong 50 \text{ คน} \end{aligned}$$

ประมาณการว่ามีผู้ป่วย 20 % จำเป็นต้องออกจากการวิจัยในระหว่างการวิจัย

$$N = \frac{50}{(1-0.2)} = 62.5 \cong 63 \text{ คน}$$

ดังนั้นต้องใช้กลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินอีอย่างน้อย 63 คน

### 3.5. วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.5.1. การเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วย

อาสาสมัครผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการตรวจร่างกาย และได้รับการเจาะเลือดก่อนได้รับยา เพื่อใช้เป็น baseline และใช้ตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาสาสมัครจะได้รับยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม โดยการหยดยาเข้าเส้นเลือดดำนาน 30 นาที อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยาเซฟไตรอะโซนโดยวิธีเก็บตัวอย่างเลือดแบบกระจาย (sparse samples)(17) จำนวน 6 ครั้ง ครั้งละ 5 มิลลิลิตร เริ่มเก็บตัวอย่างเลือดหลังจากที่เริ่มให้ยา 15 นาที, 30 นาที, 40 นาที, 2 ชั่วโมง, 8 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง ตัวอย่างเลือดที่ได้จะเก็บไว้ที่อุณหภูมิ  $-20^{\circ}\text{C}$  จนกว่าจะทำการวิเคราะห์

#### 3.5.2. วิธีการวิเคราะห์ระดับยาเซฟไตรอะโซน

ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาถูกวิเคราะห์ด้วยเครื่องสำหรับวิเคราะห์หาชนิดและปริมาณสาร โดยใช้หลักการโครมาโตกราฟีแบบของเหลวแรงดันสูง (High Performance Liquid Chromatography; HPLC) วิธีวิเคราะห์นี้ได้ดัดแปลงมาจากวิธีวิเคราะห์ระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาจากวิทยานิพนธ์ของอรวรรณ ศรีสกุลชัย(30) ขั้นตอนการวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมามีดังนี้

##### 3.5.2.1. การเตรียมสารละลายมาตรฐาน (Standard solution)

###### ก. 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 และ 0.1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

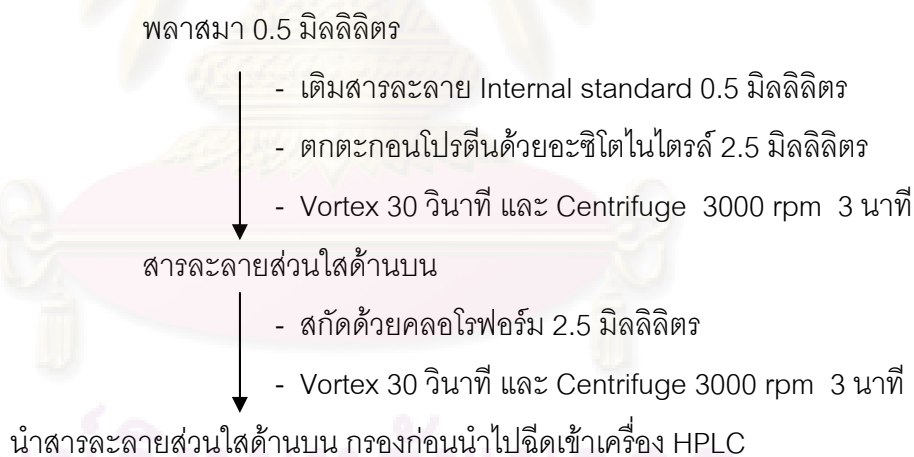
ข. การเตรียม Stock internal standard solution ของยาซิโปรฟลอกซาซิน  
ขั้นตอนแรก คือ เตรียม Stock solution ของยาซิโปรฟลอกซาซิน (Ciprofloxacin) โดยการชั่งยาซิโปรฟลอกซาซิน 0.1367 กรัม นำมาละลายน้ำ และปรับปริมาตรจนครบ 10 มิลลิลิตร (ยาซิโปรฟลอกซาซินความเข้มข้น 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) ขั้นตอนที่ 2 คือ การเตรียม 0.1 M Ammonium acetate buffer pH 5.0 โดยการชั่งแอมโมเนียมอะซิเตต (Ammonium acetate) 0.7700 กรัม นำมาละลายน้ำ และปรับปริมาตรจนครบ 100 มิลลิลิตร



จากนั้นจึงนำสารละลายนี้มาปรับ pH ให้ได้  $5.0 \pm 0.1$  ด้วยกรดอะซิติก (Acetic acid) ขั้นตอนสุดท้าย คือ การเตรียม Internal standard โดยการปิเปต Stock solution ของยาซีโปรฟลอกซาซิน 0.8 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วย 0.1 M Ammonium acetate buffer pH 5.0 จนครบ 100 มิลลิลิตร

### 3.5.2.2. การเตรียมตัวอย่างพลาสมา

ปิเปตพลาสมา และ Internal standard solution มาอย่างละ 0.5 มิลลิลิตร ใส่ในหลอดทดลอง หลังจากนั้นจึงเติมอะซิโตไนไตรล์ (Acetonitrile) 2.5 มิลลิลิตร เพื่อตกตะกอนโปรตีน นำหลอดทดลองไปปั่นนาน 30 วินาที โดยใช้เครื่องผสมสารละลาย (Vortex mixer) จากนั้นจึงนำไปปั่นโดยใช้เครื่องปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) ที่ความเร็ว 3000 รอบต่อนาที นาน 3 นาที แยกเอาส่วนที่เป็นน้ำออกมาใส่ในหลอดทดลองอีกหลอดหนึ่ง จากนั้นจึงเติมคลอโรฟอร์ม (Chloroform) 2.5 มิลลิลิตร และนำไปปั่นโดยใช้เครื่องผสมสารละลาย นาน 30 วินาที จากนั้นจึงนำไปปั่นโดยใช้เครื่องปั่นเหวี่ยง ที่ความเร็ว 3000 รอบต่อนาที นาน 3 นาที แยกส่วนที่เป็นน้ำใสที่ลอยอยู่ด้านบนออกมา และนำมากรองผ่านไนลอนไซริงค์ฟิวเตอร์ 0.45 ไมครอน (Nylon syringe filter 0.45  $\mu\text{m}$ ) หลังจากนั้นจึงนำไปฉีดเข้าเครื่อง HPLC ขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างพลาสมา แสดงดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 การเตรียมตัวอย่างพลาสมา

### 3.5.2.3. เงื่อนไขของ HPLC

เครื่องมือ : HPLC, Dionex

คอลัมน์ :  $\mu$ -Bondapak<sup>®</sup> (C18), Stainless steel column, 3.9\*300 mm, 125<sup>°</sup>A 10  $\mu\text{m}$  of dimethyloctadecylsilyl bonded amorphous silica, Part no. WAT027324, Lot no. 0204381762

UV detector : 270 นาโนเมตร

อัตราการใช้ : 1.5 มิลลิลิตร/นาที  
 ความดัน : 158 กิโลกรัม/ตารางเซนติเมตร  
 อุณหภูมิ : อุณหภูมิห้อง  
 ปริมาตรในการฉีดสารแต่ละครั้ง : 20 ไมโครลิตร  
 เวลาที่สารแต่ละชนิดใช้ในการเคลื่อนผ่านคอลัมน์ (Retention time) :

ยาเซฟไตรอะโซน 4.0 นาที

ยาซิโปรฟลอคซาซิน 5.9 นาที

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

#### 3.5.2.4. 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) ของยาเซฟไตรอะโซนและยาซิโปรฟลอคซาซิน ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC จะถูกนำมาคำนวณเป็นอัตราส่วน (พื้นที่ใต้กราฟของยาเซฟไตรอะโซนหารด้วยยาซิโปรฟลอคซาซิน) หลังจากนั้นจึงพล็อตกราฟระหว่างอัตราส่วนข้างต้น และความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ทราบค่าแน่นอนและนำมาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (Linear regression)

#### 3.5.2.5. การตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ระดับยาในเลือด

(Bioanalytical method validation)

การตรวจสอบวิธีวิเคราะห์ระดับยาในเลือดจะอ้างอิงตามแนวทางปฏิบัติสำหรับอุตสาหกรรม (Guidance for industry) (31) ดังนี้

- ความเฉพาะเจาะจง (Selectivity/Specificity)  
 การทดสอบความเฉพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์ โดยทำการวิเคราะห์พลาสมาที่ปราศจากยาจากแหล่งที่มาต่างๆ กันอย่างน้อย 6 ตัวอย่าง ผลการวิเคราะห์ต้องตรวจไม่พบสิ่งรบกวนต่อกราฟของยา และ Internal standard ที่ใช้ในการศึกษา

- ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้

(Lower limit of quantification; LLOQ)

ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ โดยค่าที่วัดได้จะต้องมีทั้ง ความถูกต้อง และความแม่นยำอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ สามารถทำได้โดยสกัดและวิเคราะห์ ตัวอย่างยาในเลือดที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ อย่างน้อย 5 ตัวอย่าง ความสูงของกราฟ (Response) ของตัวอย่างที่วิเคราะห์ได้ควรมีค่ามากกว่าความสูงของกราฟของ พลาสมาที่ปราศจากยาอย่างน้อย 5 เท่า นอกจากนี้ความสูงของกราฟที่วิเคราะห์ได้ควรจะสามารถพิสูจน์ ได้ (Identifiable) แยกออกจากกราฟอื่นโดยสิ้นเชิง (Discrete) และวิเคราะห์ซ้ำแล้วได้ผล เหมือนเดิม (Reproducible) โดยมีความถูกต้องอยู่ในช่วงร้อยละ 80-120 และมีความแม่นยำไม่ เกินร้อยละ 20

- ความเป็นเส้นตรงและเส้นกราฟของการสอบเทียบ  
(Linearity and standard calibration curve)

วิเคราะห์พลาสมาที่มียาเซฟไตรอะโซนความเข้มข้นต่างๆ 8 ความเข้มข้น ได้แก่ 5, 10, 30, 50, 100, 150, 200 และ 300 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จากนั้นจึงหาอัตราส่วนพื้นที่ ใต้กราฟของยาเซฟไตรอะโซนและยาซีโปรฟลอกซาซิน พล็อตกราฟระหว่างอัตราส่วนข้างต้น และ ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ทราบค่าแน่นอน จากนั้นจึงนำมาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (Linear regression) ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (Coefficient of determination;  $R^2$ ) ควรมีค่า มากกว่า 0.99 ค่าความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้ของแต่ละความเข้มข้นไม่ควรมีค่าเบี่ยงเบนจากความ เข้มข้นที่ทราบค่าแน่นอนเกินร้อยละ 15 ยกเว้นที่ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ ไม่ ควรมีค่าเกินร้อยละ 20

- ความถูกต้อง (Accuracy)

การตรวจสอบว่าค่าความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้มีค่าต่างจากความเข้มข้นที่ ทราบค่าแน่นอนมากน้อยเพียงใด สามารถทำได้โดยสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือดโดยวิธี ที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ (LQC) กลาง (MQC) และ สูง (HQC) ในช่วง ความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ทำการวิเคราะห์ความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง จากนั้นจึงคำนวณหาค่าร้อยละของการกลับคืน (%Recovery) จากสมการ

$$\%Recovery = \frac{\text{ความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้}}{\text{ความเข้มข้นที่ทราบค่าแน่นอน}} * 100$$

ค่า %Recovery ที่ได้ควรมีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 85-115

- ความแม่นยำ (Precision)

การตรวจสอบความใกล้เคียงของค่าที่วัดได้หลายๆ ครั้ง โดยแบ่งการ วิเคราะห์ออกเป็น 2 แบบ คือ

### การวิเคราะห์ภายในรอบการดำเนินการเดียวกัน (Within-run precision)

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

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

ค่า %CV ที่ได้ไม่ควรมีค่าเกินร้อยละ 15

### การวิเคราะห์ระหว่างรอบการดำเนินการ (Between-run precision)

มีวิธีการวิเคราะห์เหมือนกับการวิเคราะห์ภายในรอบการดำเนินการเดียวกัน แต่จะต้องทำการวิเคราะห์ทั้งหมด 5 วัน โดยค่าสัมประสิทธิ์ของความผันแปรที่ได้ไม่ควรมีค่าเกินร้อยละ 15

- การค้นพบยาหลังการสกัด (Recovery of extraction)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ คือ ต่ำ กลาง และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง และวิเคราะห์ตัวอย่างยาใน Mobile phase โดยไม่ต้องทำการสกัดที่ระดับความเข้มข้น และจำนวนตัวอย่างเช่นเดียวกับตัวอย่างยาในพลาสมา คำนวณหาร้อยละของการกลับคืน จากสมการ

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

ค่า %Recovery ที่คำนวณได้ไม่จำเป็นต้องเท่ากับร้อยละ 100 แต่ควรมีความคงที่ แม่นยำ และสามารถทำซ้ำได้

- ความคงตัว (Stability)

#### ความคงตัวต่อสภาวะการแช่แข็ง-ละลาย (Freeze-thaw stability)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากเก็บตัวอย่างยาแบบแช่แข็ง-ละลาย ครบ 3 รอบ (1 รอบ คือการเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บรักษาตัวอย่างเป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำออกมา

ละลายที่อุณหภูมิห้อง) เปรียบเทียบความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้หลังจากเก็บตัวอย่างครบ 3 รอบ กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือด หลังจากเก็บตัวอย่างครบ 3 รอบ

#### ความคงตัวในระยะสั้น (Short-term stability)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นละอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากนำตัวอย่างยาที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิที่ต้องการเก็บรักษามาละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ถึง 24 ชั่วโมง (ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่คาดว่าจะต้องเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้องเมื่อทำการวิเคราะห์จริง) เปรียบเทียบความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้หลังจากละลายตัวอย่างที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนดกับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของยาในตัวอย่างเลือดภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะต้องเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิห้องเมื่อทำการวิเคราะห์จริง

#### ความคงตัวในระยะยาว (Long-term stability)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นละอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิที่ต้องการใช้ในการเก็บรักษา โดยระยะเวลาที่เก็บควรมากกว่าระยะเวลาที่วางแผนเริ่มเก็บตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครถึงวันที่ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างวันสุดท้าย และระหว่างระยะเวลาดังกล่าวควรแบ่งช่วงของการวิเคราะห์ตัวอย่างที่เก็บไว้อย่างน้อย 3 ครั้ง ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากเก็บตัวอย่างตามระยะเวลาที่กำหนดไว้กับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัว

#### ความคงตัวของยาที่ผ่านกระบวนการสกัด (Post-preparative stability)

ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างยาในเลือด โดยวิธีที่พัฒนาขึ้นที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ต่ำ และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟของการสอบเทียบ ความเข้มข้นละอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากนำตัวอย่างยาที่ผ่านกระบวนการสกัด (Extracted sample) ตั้งไว้ในเครื่องฉีดตัวอย่างอัตโนมัติ (Autosampler stability) หรือตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง (Bench-top stability) เป็นระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละครั้ง ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้หลังจากนำตัวอย่างยาที่ผ่านกระบวนการสกัดตั้งไว้ในเครื่องฉีดตัวอย่างอัตโนมัติ หรือที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนด กับความเข้มข้นของตัวอย่างยาที่ผ่านกระบวนการสกัดที่เตรียมขึ้นใหม่และทำการวิเคราะห์ทันที ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการ

สลายตัวของยาในตัวอย่างเลือดภายในระยะเวลาที่คาดว่าจะใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละครั้ง

### 3.5.2.6. การตรวจสอบระหว่างการวิเคราะห์ตัวอย่างจากอาสาสมัคร

(Study phase validation)

เมื่อทำการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดในอาสาสมัครจะต้องสร้างเส้นกราฟของการสอบเทียบ สำหรับรอบการวิเคราะห์ตัวอย่างแต่ละครั้ง (Analytical run) และใช้เส้นกราฟของการสอบเทียบนี้ในการคำนวณหาความเข้มข้นของยาในตัวอย่างที่ทำการวิเคราะห์ในครั้งนั้นๆ ควรทำการวิเคราะห์คุณภาพของตัวอย่าง (Quality control samples) ในช่วงที่ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างของอาสาสมัครในแต่ละครั้งที่ระดับความเข้มข้นต่ำ กลาง และสูง ความเข้มข้นละ 2 ชุด

เกณฑ์การยอมรับผลการวิเคราะห์ในแต่ละครั้ง

ก. เส้นกราฟของการสอบเทียบ เมื่อคำนวณกลับเพื่อหาความเข้มข้นจะต้องมีความเข้มข้นอย่างน้อย 6 จาก 8 ความเข้มข้น (คิดเป็นร้อยละ 75) ที่ให้ค่าร้อยละของการกลับคืนอยู่ในช่วงร้อยละ 85-115 ยกเว้นที่ความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถวัดปริมาณได้ จะต้องมีความเข้มข้นของการกลับคืนอยู่ในช่วงร้อยละ 80-120

ข. การวิเคราะห์คุณภาพของตัวอย่าง (Quality control samples) จะต้องมีการ QC sample อย่างน้อย 4 ใน 6 ตัวอย่าง ที่มีค่าความเข้มข้นอยู่ในช่วงร้อยละ  $\pm 15$  เมื่อเทียบกับความเข้มข้นที่ทราบค่าแน่นอน และ 2 ใน 6 ของ QC sample อาจมีค่าเกินช่วงร้อยละ  $\pm 15$  แต่ต้องไม่ใช่ความเข้มข้นที่ระดับเดียวกัน

3.5.3. การวิเคราะห์หาแบบจำลองเบื้องต้น (Base model) และอัตราการกำจัดยา ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

นำค่าความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาที่วัดได้กับเวลาของอาสาสมัครแต่ละคนที่ตรวจวัดได้ทั้งหมดจำนวน 300 ค่าความเข้มข้นมา วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM (ICON Development solutions, Ellicott City, MD, USA) เพื่อหาแบบจำลองเบื้องต้น (Base model) และอัตราการกำจัดยา โดยมีขั้นตอนดังนี้

3.5.3.1. วิเคราะห์หา Structural model ที่เหมาะสมกับข้อมูล โดยทดสอบแบบจำลองระหว่าง One-compartment model กับ Two-compartment model เกณฑ์การตัดสินใจเลือกแบบจำลองที่เหมาะสมกับข้อมูล อาศัยค่าสถิติในการตัดสินใจเลือกแบบจำลอง คือ ค่า Objective function value (OFV) ซึ่งหากค่า OFV ที่มีค่าน้อยลง แสดงว่าแบบจำลองมีความเหมาะสมกับข้อมูลมากขึ้น

3.5.3.2. วิเคราะห์หา Interindividual variability model และ Residual variability model ที่ทำให้ Base model มีความเหมาะสมกับข้อมูลมากขึ้น โดยนำ Structural



model ที่มีค่า OFV น้อยที่สุด จากขั้นตอนการวิเคราะห์หา Structural model มาทดสอบหา Interindividual variability model และ Residual variability model โดยใช้แบบจำลอง 3 แบบ คือ Additive model, Proportional model, และ Exponential model เกณฑ์การตัดสินใจเลือกแบบจำลอง คือ แบบจำลองที่ให้ค่า OFV น้อยที่สุดเป็นแบบจำลองเบื้องต้น

3.5.3.3. หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะซอนที่ได้จากแบบจำลองเบื้องต้น และประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) ของค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองและค่าจริงที่เกิดขึ้น โดยพิจารณาจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Population predicted concentration กับ Observe concentration ว่ามีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน และพิจารณาจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง PRED (Population predicted concentration) กับ WRES (Weighted residual error) ของแบบจำลองว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ( $\pm 3$  ถึง  $\pm 5$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

3.5.4. การวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะซอน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

นำค่าอัตราการกำจัดยาที่ได้จากแบบจำลองเบื้องต้นของผู้ป่วยแต่ละคนมาหาความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆทั้งหมด 14 ปัจจัย ได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนัก, การได้รับเลือด, การได้รับยาขับธาตุเหล็ก, การตัดม้าม, ระดับบิลิรูบินทั้งหมด, ระดับบิลิรูบินที่ผ่านการคอนจูเกต, ระดับฮีโมโกลบิน, ระดับฮีมาโทคริต, ระดับอัลบูมิน, ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส, ระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส และระดับครีอะตินินในเลือด ขั้นตอนการทดสอบทางสถิติมีดังต่อไปนี้

3.5.4.1. พิจารณาลักษณะข้อมูลของปัจจัยว่าเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) หรือเป็นข้อมูลไม่ต่อเนื่อง (Categorical data)

3.5.4.2. ทดสอบการแจกแจงข้อมูลของปัจจัยที่มีการแจกแจงแบบปกติหรือไม่ ด้วยสถิติ Kolmogorov – Smirnov Test

3.5.4.3. วิเคราะห์ผลกระทบของปัจจัยต่างๆที่มีต่ออัตราการกำจัดยาด้วยสถิติต่างๆ โดยใช้ลักษณะข้อมูลและการแจกแจงของข้อมูล เป็นเกณฑ์ในการเลือกสถิติที่จะใช้ดังนี้(32)

ก. ปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง(มีการแจกแจงแบบปกติ) จะใช้สถิติ Regression analysis เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับอัตราการกำจัดยา

ข. ปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง(มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ) จะใช้สถิติ Spearman's Rank Correlation เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับอัตราการกำจัดยา

ค. ปัจจัยที่เป็นข้อมูลไม่ต่อเนื่อง(มีการแจกแจงแบบปกติ) จะใช้สถิติ Independent t-test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยาว่าแตกต่างกันหรือไม่ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีปัจจัยนั้น

ง. ปัจจัยที่เป็นข้อมูลไม่ต่อเนื่อง(มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ) จะใช้สถิติ Mann-Whitney U test ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยาว่าแตกต่างกันหรือไม่ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีปัจจัยนั้น

อย่างไรก็ตามถ้าผลการทดสอบพบว่าความสัมพันธ์ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีความสัมพันธ์กัน ก็ยังคงนำปัจจัยนั้นมาวิเคราะห์ใน NONMEM เพื่อหาแบบจำลองสมบูรณ์ต่อไป

3.5.5. การวิเคราะห์หาแบบจำลองสมบูรณ์ (Full model) และอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

3.5.5.1. หาแบบจำลองที่มีปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา (Covariate model) โดยนำแต่ละปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาเพิ่มเข้าไปในแบบจำลองเบื้องต้นโดยใช้รูปแบบจำลองมาทดสอบ โดยใช้เกณฑ์การตัดสินใจเลือกแบบจำลอง คือ แบบจำลองที่ให้ค่า OFV น้อยที่สุด

3.5.5.2. หาแบบจำลองสมบูรณ์ โดยคัดเลือกแบบจำลองที่ได้จากข้อ 3.5.5.1 ที่ได้รับการประเมินค่าความแตกต่างของ OFV ระหว่างแบบจำลองเบื้องต้นกับแบบจำลองที่ได้ โดยมีค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 (แสดงว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) มาสร้างแบบจำลองสมบูรณ์ที่มีปัจจัยรวม คัดเลือกและประเมินค่าความแตกต่างของ OFV ตามเกณฑ์ดังที่กล่าวมาแล้ว

3.5.5.3. หาสมการที่ใช้ในการคำนวณหาอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนที่ได้จากแบบจำลองสมบูรณ์ และประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) ของค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองและค่าจริงที่เกิดขึ้น โดยพิจารณาจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Population predicted concentration กับ Observed concentration ว่ามีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน และพิจารณาจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง PRED (Population predicted concentration) กับ WRES (Weighted residual error) ของแบบจำลองว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ( $\pm 3$  ถึง  $\pm 5$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)(16)

**บทที่ 4**  
**ผลการวิจัยและอภิปรายผล**

**4.1. การตรวจสอบความเหมาะสมและความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา**

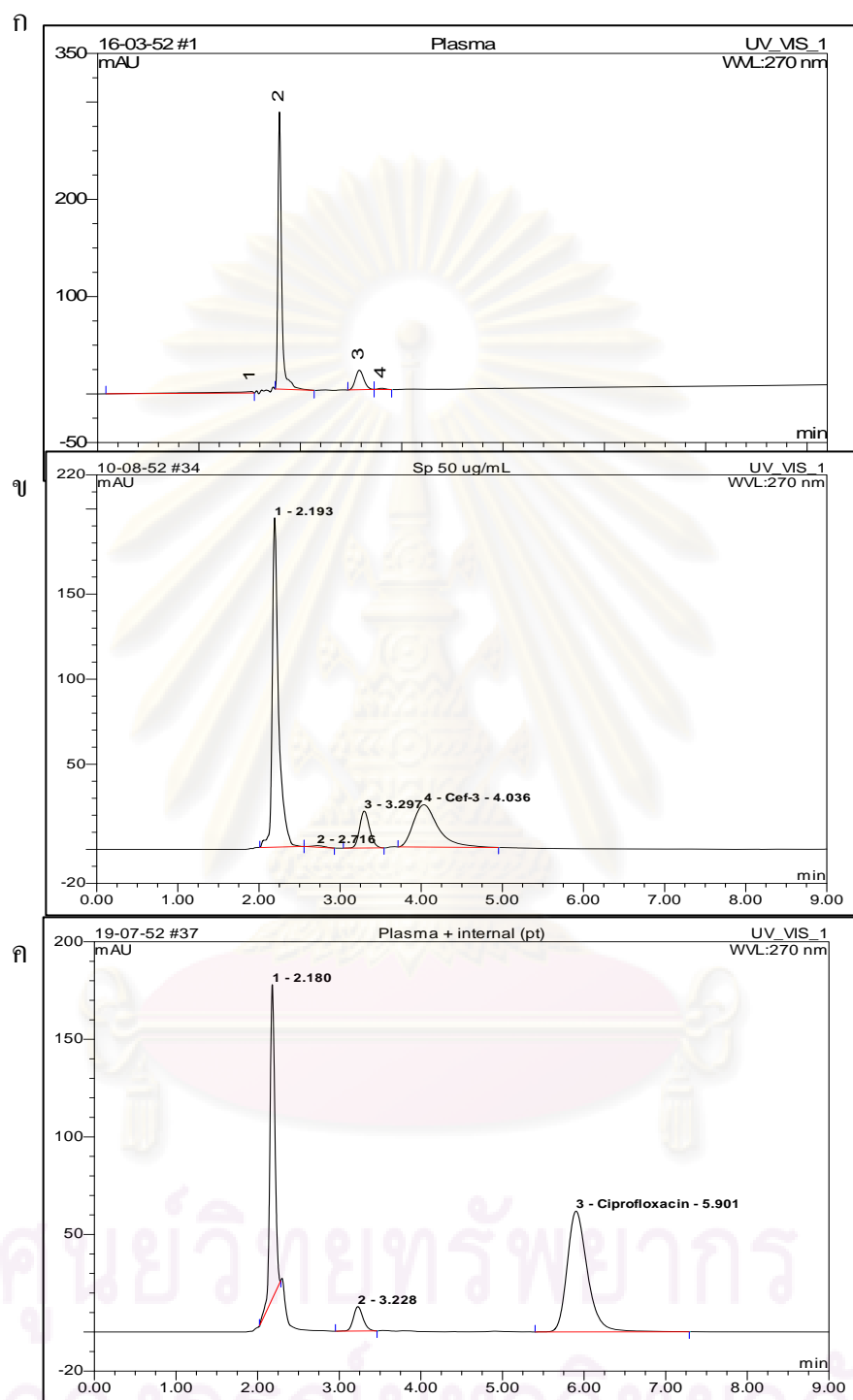
4.1.1. ความเฉพาะเจาะจง (Selectivity หรือ Specificity)

โครมาโทแกรมที่ได้จากวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาแสดงดังภาพที่ 3 Retention time ของยาเซฟไตรอะโซน และ ซิโปรฟลอกซาซิน คือ 4 และ 6 นาที โดยประมาณ ไม่มีโครมาโทแกรมอื่นใด ซ้อนทับโครมาโทแกรมของยาเซฟไตรอะโซน และซิโปรฟลอกซาซิน นั้นแสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์หาระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมามีความเฉพาะเจาะจง

4.1.2. ความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดที่ตรวจวัดได้ (Low Limit of Quantification (LLOQ))

ความเข้มข้นของเซฟไตรอะโซนที่ต่ำที่สุดที่วิธีวิเคราะห์หาระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาจะตรวจวัดได้ คือ 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยที่ร้อยละของความถูกต้อง (% Accuracy) ของการตรวจวัดเท่ากับร้อยละ 108.85 และ ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปร (%Coefficient of variation; %CV) ของการตรวจวัดเท่ากับร้อยละ 7.60 แสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาสามารถตรวจวัดความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ต่ำที่สุดโดยมีความถูกต้องอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ คือ ร้อยละของความถูกต้องอยู่ในช่วง 80-120 และมีความเที่ยงตรงอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ คือ ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปรน้อยกว่าร้อยละ 20 ดังตารางที่ 5

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 3 โครมาโทแกรมที่ได้จากวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา ก. คือ พลาสมาที่ไม่ได้ใส่สารใดๆ ลงไป ข. คือ พลาสมาที่เติมยาเซฟไตรอะโซนลงไป ค. พลาสมาที่เติมซิโปรฟลอกซาซิน(สารมาตรฐานภายใน)ลงไป

ตารางที่ 5 ความถูกต้องและความเที่ยงตรงในการตรวจวัดความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ต่ำที่สุดโดยวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ทราบค่า (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนจากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ร้อยละของความถูกต้อง
1	5	4.59	91.50
2	5	5.50	109.47
3	5	5.50	109.45
4	5	5.40	107.63
5	5	5.56	110.69
ค่าเฉลี่ย			105.75
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน			8.04
ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปร			7.60

#### 4.1.3. ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (Linearity) และกราฟมาตรฐาน (Standard curve)

ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 8 ความเข้มข้นกับพื้นที่ใต้กราฟในแต่ละความเข้มข้นที่ได้จากวิธีวิเคราะห์ มีความสัมพันธ์กันเชิงเส้นตรง โดยมีค่าสัมประสิทธิ์การทำนาย (Coefficient of determination;  $R^2$ ) มากกว่า 0.9990 และความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ตรวจวัดได้จากวิธีวิเคราะห์ในแต่ละความเข้มข้นมีความถูกต้องอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ คือ ร้อยละของความถูกต้องอยู่ในช่วง 85-115 และมีความเที่ยงตรงอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ คือ ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปรน้อยกว่าร้อยละ 15 ดังแสดงในตารางที่ 6 และรูปที่ 4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 ผลการตรวจสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

กราฟมาตรฐานเส้นที่ 1

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนที่ทราบค่า (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	สัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนจากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ร้อยละของความถูกต้อง
1	5	0.0438	5.56	111.02
2	10	0.0995	10.67	106.56
3	30	0.3230	31.17	103.81
4	50	0.5040	47.78	95.47
5	100	1.0478	97.67	97.57
6	150	1.6447	152.43	101.52
7	200	2.2049	203.83	101.81
8	300	3.2508	299.78	99.83

พื้นที่ใต้กราฟ =  $0.0109 \times (\text{ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน}) - 0.0168$

ค่าสัมประสิทธิ์การทำนาย เท่ากับ 0.9996

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



กราฟมาตรฐานเส้นที่ 2

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยา เซฟไตรอะซอนที่ทราบค่า (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	สัดส่วนของพื้นที่ ใต้กราฟ	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะซอน จากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ร้อยละของ ความถูกต้อง
1	5	0.0473	4.95	98.84
2	10	0.0969	9.42	94.08
3	30	0.3465	31.90	106.22
4	50	0.5318	48.59	97.09
5	100	1.0781	97.81	97.71
6	150	1.6712	151.24	100.73
7	200	2.2594	204.24	102.02
8	300	3.3033	298.28	99.33

$$\text{พื้นที่ใต้กราฟ} = 0.0111 \times (\text{ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะซอน}) - 0.0076$$

ค่าสัมประสิทธิ์การทำนาย เท่ากับ 0.9996

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กราฟมาตรฐานเส้นที่ 3

ลำดับ ที่	ความเข้มข้นของยา เซฟไตรอะโซนที่ทราบค่า (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	สัดส่วนของพื้นที่ ใต้กราฟ	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน จากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ร้อยละของ ความถูกต้อง
1	5	0.0506	5.25	104.84
2	10	0.1070	10.33	103.17
3	30	0.3462	31.87	106.14
4	50	0.5966	54.44	108.77
5	100	1.2068	109.41	109.30
6	150	1.7885	161.81	107.77
7	200	2.4946	225.42	112.60
8	300	3.6486	329.39	109.69

$$\text{พื้นที่ใต้กราฟ} = 0.0123 \times (\text{ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน}) - 0.0168$$

ค่าสัมประสิทธิ์การทำนาย เท่ากับ 0.9996

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กราฟมาตรฐานเส้นที่ 4

ลำดับ ที่	ความเข้มข้นของยา เซฟไตรอะโซนที่ทราบค่า (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	สัดส่วนของพื้นที่ ใต้กราฟ	ความเข้มข้นของยา เซฟไตรอะโซนจากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ร้อยละของ ความถูกต้อง
1	5	0.0541	5.56	110.53
2	10	0.1031	9.97	99.14
3	30	0.3256	30.02	99.47
4	50	0.5587	51.02	101.44
5	100	1.1360	103.03	102.42
6	150	1.7862	161.61	107.10
7	200	2.3785	214.97	106.85
8	300	3.5639	321.76	106.62

$$\text{พื้นที่ใต้กราฟ} = 0.0119 \times (\text{ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน}) - 0.0262$$

ค่าสัมประสิทธิ์การทำนาย เท่ากับ 0.9998

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## กราฟมาตรฐานเส้นที่ 5

ลำดับ ที่	ความเข้มข้นของยา เซฟไตรอะโซนที่ทราบค่า (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	สัดส่วนของ พื้นที่ใต้กราฟ	ความเข้มข้นของ ยาเซฟไตรอะโซนจากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ร้อยละของ ความถูกต้อง
1	5	0.0443	4.90	97.49
2	10	0.1178	10.07	100.29
3	30	0.4190	31.28	103.83
4	50	0.6529	47.76	95.10
5	100	1.4191	101.71	101.27
6	150	2.1321	151.92	100.85
7	200	2.8175	200.19	99.67
8	300	4.2531	301.29	100.00

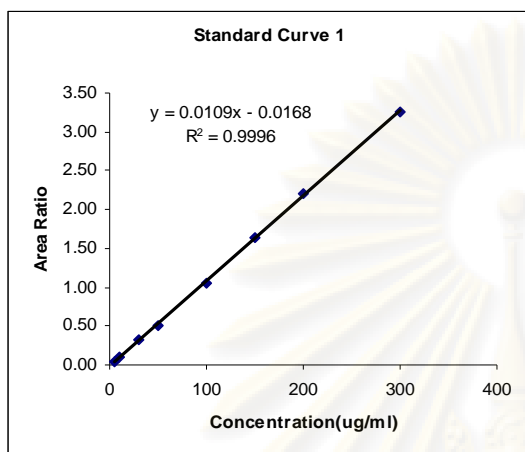
พื้นที่ใต้กราฟ =  $0.0142 \times (\text{ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน}) - 0.0252$

ค่าสัมประสิทธิ์การทำนาย เท่ากับ 0.9999

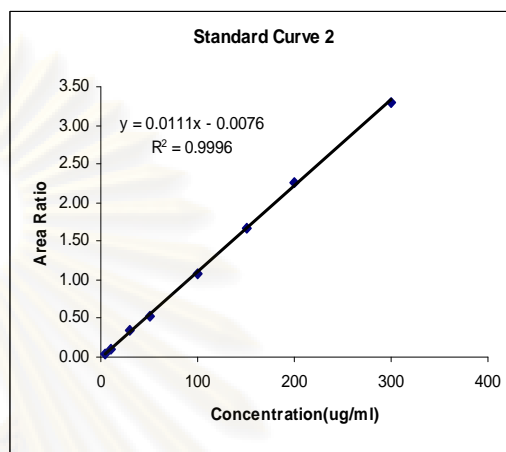
ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 4 กราฟมาตรฐานจากวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

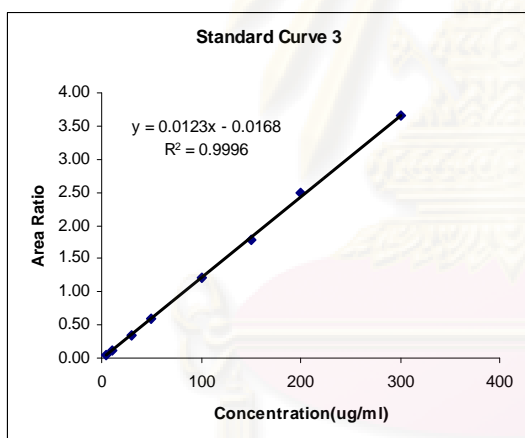
กราฟมาตรฐานเส้นที่ 1



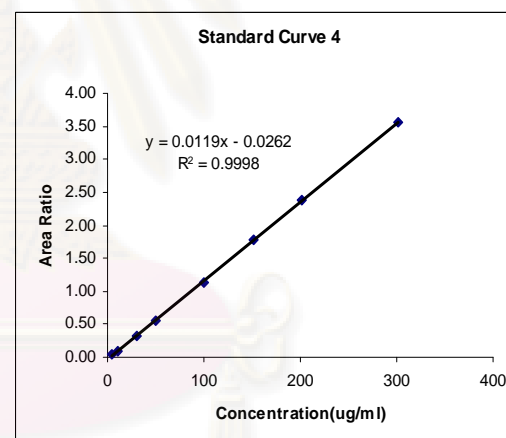
กราฟมาตรฐานเส้นที่ 2



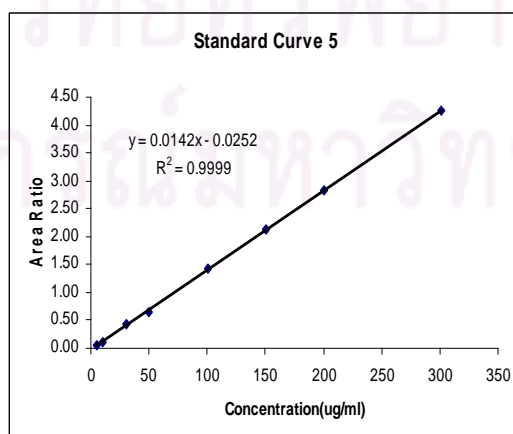
กราฟมาตรฐานเส้นที่ 3



กราฟมาตรฐานเส้นที่ 4



กราฟมาตรฐานเส้นที่ 5



#### 4.1.4. ความถูกต้อง (Accuracy)

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา โดยประเมินจากความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 3 ความเข้มข้น คือ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, 120 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่า ร้อยละของความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ในแต่ละความเข้มข้น เท่ากับ 108.22, 112.49, และ 112.10 ตามลำดับ จากผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ แสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมามีความถูกต้องอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ คือ ร้อยละของความถูกต้องอยู่ในช่วง 85-115 ดังตารางที่ 7

#### 4.1.5. ความแม่นยำ (Precision)

การตรวจสอบความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา โดยประเมินจากความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 3 ความเข้มข้น คือ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, 120 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่า ภายในรอบการวิเคราะห์เดียวกัน (within-run) ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปรของวิธีวิเคราะห์ในแต่ละความเข้มข้น เท่ากับ 2.78, 5.19 และ 1.63 ตามลำดับ และพบว่า ระหว่างรอบการดำเนินการวิเคราะห์ (between-run) ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปรของวิธีวิเคราะห์ในแต่ละความเข้มข้น เท่ากับ 11.06, 12.03 และ 9.55 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมามีความแม่นยำทั้งภายในรอบการวิเคราะห์เดียวกัน และระหว่างรอบการดำเนินการวิเคราะห์หรืออยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ คือ ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปรน้อยกว่า ร้อยละ 15 ดังตารางที่ 8 และ 9

#### 4.1.6. การค้นพบยาหลังการสกัด (Recovery)

การตรวจสอบการค้นพบยาหลังการสกัดของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา โดยเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟของยาเซฟไตรอะโซนหรือซิโปรฟลอกซาซิน (Internal standard) ที่ผ่านกระบวนการสกัด กับพื้นที่ใต้กราฟของยาเซฟไตรอะโซนหรือซิโปรฟลอกซาซิน (Internal standard) ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการสกัด โดยประเมินจากความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 3 ความเข้มข้น คือ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, 120 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และซิโปรฟลอกซาซิน 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่า ร้อยละของประสิทธิภาพของการสกัดยาเซฟไตรอะโซนของยาทั้ง 3 ความเข้มข้น เท่ากับ 93.53, 91.92 และ 90.15 ตามลำดับ โดยมีค่าร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปร เท่ากับ 2.12, 3.38 และ 3.56 ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในเลือดมีประสิทธิภาพในการสกัดยาเซฟไตรอะโซนได้มากกว่าร้อยละ 90 มีความคงที่ แม่นยำและสามารถทำซ้ำได้ และร้อยละของประสิทธิภาพของการสกัดซิโปรฟลอกซาซินของวิธีวิเคราะห์ เท่ากับ 43.76



โดยมีค่าร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปร เท่ากับ 0.64 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์มีประสิทธิภาพในการสกัดซีโปรฟลอกซาซินน้อย แต่มีความคงที่ แม่นยำและสามารถทำซ้ำได้ ดังตารางที่ 10 และ 11

#### 4.1.7.ความคงตัวของยา (Stability)

##### ความคงตัวระยะสั้นของยา (Short-term stability)

การตรวจสอบความคงตัวระยะสั้นของยา โดยประเมินจากความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 2 ความเข้มข้น คือ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังจากนำมาละลายแล้วเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 6 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง พบว่า ร้อยละของการเบี่ยงเบน (% deviation) ของยาเซฟไตรอะโซนทั้ง 2 ความเข้มข้น มีค่าน้อยกว่า ร้อยละ 15 ซึ่งอยู่ในช่วงยอมรับได้ ดังตารางที่ 12

##### ความคงตัวระยะยาวของยา (Long-term stability)

การตรวจสอบความคงตัวระยะยาวของยา โดยประเมินจากความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 2 ความเข้มข้น คือ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ พบว่า ร้อยละของการเบี่ยงเบนของยาเซฟไตรอะโซนทั้ง 2 ความเข้มข้น ณ เวลา 2 และ 12 สัปดาห์ มีค่าน้อยกว่า ร้อยละ 15 ซึ่งอยู่ในช่วงยอมรับได้ ดังตารางที่ 13

##### ความคงตัวต่อสภาวะการแช่แข็ง-ละลาย (Freeze-thaw stability)

การตรวจสอบความคงตัวของยาเซฟไตรอะโซน หลังจากนำพลาสมาที่มียาเซฟไตรอะโซน 2 ความเข้มข้น คือ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรออกมาละลาย และนำกลับไปแช่แข็งใหม่เป็นจำนวน 3 รอบ รอบละ 24 ชั่วโมง พบว่า ร้อยละของการเบี่ยงเบนของยาเซฟไตรอะโซนทั้ง 2 ความเข้มข้น มีค่าน้อยกว่า ร้อยละ 15 ซึ่งอยู่ในช่วงยอมรับได้ ดังตารางที่ 14

##### ความคงตัวของยาหลังการสกัด (Post-preparation stability)

การตรวจสอบความคงตัวของยาหลังการสกัด โดยประเมินจากความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 2 ความเข้มข้น คือ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่า ร้อยละของการเบี่ยงเบนของยาเซฟไตรอะโซนทั้ง 2 ความเข้มข้น ณ เวลา 6 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง หลังการสกัด มีค่าน้อยกว่า ร้อยละ 15 ซึ่งอยู่ในช่วงยอมรับได้ ดังตารางที่ 15

ตารางที่ 7 ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน(ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)					
	15		120		240	
	ความเข้มข้นของยา จากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ร้อยละของ ความถูกต้อง	ความเข้มข้นของยา จากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ร้อยละของ ความถูกต้อง	ความเข้มข้นของยา จากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	ร้อยละของ ความถูกต้อง
1	16.97	113.15	139.60	114.62	264.54	110.22
2	16.36	109.03	140.20	114.87	275.09	114.62
3	15.95	106.36	139.75	114.73	271.88	113.28
4	15.99	106.62	140.04	114.86	265.75	110.73
5	15.89	105.92	124.05	103.37	267.90	111.63
ค่าเฉลี่ย	16.23	108.22	136.73	112.49	269.03	112.10
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.45	3.01	7.09	5.10	4.39	1.83
ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปร	2.78	2.78	5.19	4.53	1.63	1.63

ตารางที่ 8 ผลการตรวจสอบความแม่นยำภายในรอบการวิเคราะห์เดียวกันของวิธีวิเคราะห์หา  
ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนจากวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)		
	15	120	240
1	16.97	139.60	264.54
2	16.36	140.20	275.09
3	15.95	139.75	271.88
4	15.99	140.04	265.75
5	15.89	124.05	267.90
ค่าเฉลี่ย	16.23	136.73	269.03
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.45	7.09	4.39
ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปร	2.78	5.19	1.63

ตารางที่ 9 ผลการตรวจสอบความแม่นยำระหว่างรอบการดำเนินการวิเคราะห์ของวิธีวิเคราะห์หา  
ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน จากการคำนวณโดยวิธีวิเคราะห์ (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)		
	15	120	240
1	16.97	139.60	264.54
2	13.59	112.92	219.44
3	15.42	140.83	253.27
ค่าเฉลี่ย	15.33	131.12	245.75
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.69	15.77	23.47
ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปร	11.06	12.03	9.55

ตารางที่ 10 ผลการตรวจสอบประสิทธิภาพของการสกัดยาเซฟไตรอะโซนของวิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา

ลำดับที่	พื้นที่ใต้กราฟของยาเซฟไตรอะโซนความเข้มข้นต่างๆ								
	15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร			120 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร			240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร		
	ผ่านการสกัด	ไม่ผ่านการสกัด	ประสิทธิภาพของการสกัด (ร้อยละ)	ผ่านการสกัด	ไม่ผ่านการสกัด	ประสิทธิภาพของการสกัด (ร้อยละ)	ผ่านการสกัด	ไม่ผ่านการสกัด	ประสิทธิภาพของการสกัด (ร้อยละ)
1	3.28	3.49	93.97	29.98	30.76	97.46	62.69	65.40	95.85
2	3.57	3.76	95.10	30.38	33.63	90.35	62.95	71.44	88.11
3	3.47	3.85	90.08	30.82	33.97	90.71	63.39	71.31	88.89
4	3.50	3.70	94.55	30.76	34.12	90.17	63.56	71.46	88.95
5	3.47	3.69	93.95	30.65	33.71	90.92	63.39	71.26	88.96
ค่าเฉลี่ย	3.46	3.70	93.53	30.52	33.24	91.92	63.20	70.18	90.15
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.11	0.13	1.99	0.35	1.40	3.11	0.36	2.67	3.21
ร้อยละของสัมประสิทธิ์ความผันแปร	3.14	3.62	2.12	1.13	4.21	3.38	0.58	3.81	3.56

ตารางที่ 11 ผลการตรวจสอบประสิทธิภาพของการสกัดซิโปรฟลอกซาซินของวิธีวิเคราะห์

ลำดับที่	พื้นที่ใต้กราฟของซิโปรฟลอกซาซิน		
	ผ่านการสกัด	ไม่ผ่านการสกัด	ร้อยละประสิทธิภาพของการสกัด
1	20.01	45.68	43.81
2	19.99	45.75	43.69
3	20.28	45.96	44.13
4	19.83	45.26	43.81
5	20.07	46.29	43.35
ค่าเฉลี่ย	20.04	45.79	43.76
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.16	0.38	0.28
ร้อยละของสัมประสิทธิ์ ความผันแปร	0.82	0.82	0.64

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 12 ผลการตรวจสอบความคงตัวของยาเซฟไตรอะโซนที่ความเข้มข้น 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และความเข้มข้น 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หลังจากนำพลาสมาออกมาละลายแล้วเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 6 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร				
	0 ชั่วโมง	6 ชั่วโมง		12 ชั่วโมง	
	ความเข้มข้นที่วัดจากวิธีวิเคราะห์	ความเข้มข้นที่วัดจากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการเบี่ยงเบน	ความเข้มข้นที่วัดจากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการเบี่ยงเบน
1	16.97	14.86	12.46	14.74	13.18
2	16.36	14.82	9.37	14.80	9.51
3	16.00	14.68	8.25	14.65	8.41
ค่าเฉลี่ย	16.44	14.79	10.02	14.71	10.37
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.49	0.10	2.18	0.08	2.49

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร				
	0 ชั่วโมง	6 ชั่วโมง		12 ชั่วโมง	
	ความเข้มข้นที่วัดจากวิธีวิเคราะห์	ความเข้มข้นที่วัดจากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการเบี่ยงเบน	ความเข้มข้นที่วัดจากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการเบี่ยงเบน
1	264.54	255.61	3.38	252.75	4.46
2	275.09	255.99	6.94	252.94	8.05
3	271.46	250.76	7.63	250.55	7.70
ค่าเฉลี่ย	270.36	254.12	5.98	252.08	6.74
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	5.36	2.91	2.28	1.33	1.98

ร้อยละของการเบี่ยงเบน =  $\frac{[(\text{ความเข้มข้นที่เวลา 0 ชั่วโมง} - \text{ความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ}) \times 100]}{\text{ความเข้มข้นที่เวลา 0 ชั่วโมง}}$



ตารางที่ 13 ผลการตรวจวัดความคงตัวระยะยาวของยาเซฟไตรอะโซนที่ความเข้มข้น 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และความเข้มข้น 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังจากเก็บไว้ที่เวลาต่างๆ				
	0 สัปดาห์	2 สัปดาห์		12 สัปดาห์	
	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน
1	15.99	15.53	2.92	14.86	7.09
2	15.89	15.46	2.71	15.34	3.47
3	15.90	15.21	4.34	15.06	5.31
ค่าเฉลี่ย	15.93	15.40	3.32	15.08	5.29
ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	0.06	0.16	0.89	0.24	1.81

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังจากเก็บไว้ที่เวลาต่างๆ				
	0 สัปดาห์	2 สัปดาห์		12 สัปดาห์	
	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน
1	265.75	260.80	1.86	248.19	6.61
2	267.90	266.70	0.45	247.28	7.70
3	272.48	270.36	0.78	254.35	6.65
ค่าเฉลี่ย	268.71	265.95	1.03	249.94	6.99
ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	3.44	4.83	0.74	3.85	0.62

ร้อยละของการเบี่ยงเบน =  $\frac{[(\text{ความเข้มข้นที่เวลา 0 ชั่วโมง} - \text{ความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ}) \times 100]}{\text{ความเข้มข้นที่เวลา 0 ชั่วโมง}}$

ตารางที่ 14 ผลการตรวจสอบความคงตัวต่อสภาวะการแช่แข็ง-ละลาย ของยาเซฟไตรอะโซนที่  
ความเข้มข้น 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร		
	0 ชั่วโมง	หลังจากผ่านการละลาย แล้วนำกลับไปแช่ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จำนวน 3 รอบ	
	ความเข้มข้นที่วัด จาก วิธีวิเคราะห์	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน
1	13.59	14.46	-6.45
2	13.60	14.30	-5.13
3	13.95	13.43	3.72
ค่าเฉลี่ย	13.71	14.06	-2.62
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.21	0.56	5.53

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร		
	0 ชั่วโมง	หลังจากผ่านการละลาย แล้วนำกลับไปแช่ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จำนวน 3 รอบ	
	ความเข้มข้นที่วัดจากวิธี วิเคราะห์	ความเข้มข้นที่วัดได้จาก วิธีวิเคราะห์	ร้อยละของการ เบี่ยงเบน
1	219.55	246.07	-12.08
2	208.54	236.82	-13.56
3	217.45	229.05	-5.33
ค่าเฉลี่ย	215.18	237.31	-10.33
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	5.85	8.52	4.39

$$\text{ร้อยละของการเบี่ยงเบน} = \left[ \frac{\text{ความเข้มข้นที่เวลา 0 ชั่วโมง} - \text{ความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ}}{\text{ความเข้มข้นที่เวลา 0 ชั่วโมง}} \right] \times 100$$

ตารางที่ 15 ผลการตรวจสอบความคงตัวหลังการสกัดของยาเซฟไตรอะโซนที่ความเข้มข้น 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และความเข้มข้น 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังการสกัดและเก็บไว้ที่เวลาต่างๆ				
	0 ชั่วโมง	6 ชั่วโมง		12 ชั่วโมง	
	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ความเข้มข้นที่วัดได้ จากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของ การเบี่ยงเบน	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของ การเบี่ยงเบน
1	16.74	16.71	0.19	16.69	0.32
2	16.49	16.48	0.11	16.45	0.29
3	16.31	16.28	0.17	16.26	0.30
ค่าเฉลี่ย	16.51	16.49	0.16	16.46	0.30
ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	0.22	0.22	0.04	0.22	0.01

ลำดับที่	ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซน 240 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังการสกัดและเก็บไว้ที่เวลาต่างๆ				
	0 ชั่วโมง	6 ชั่วโมง		12 ชั่วโมง	
	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ความเข้มข้นที่วัดได้ จากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของ การเบี่ยงเบน	ความเข้มข้นที่วัด จากวิธีวิเคราะห์	ร้อยละของ การเบี่ยงเบน
1	282.91	282.50	0.15	281.64	0.45
2	284.37	283.97	0.14	279.95	1.56
3	282.24	281.85	0.14	280.18	0.73
ค่าเฉลี่ย	283.18	282.77	0.14	280.59	0.91
ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	1.09	1.09	0.00	0.92	0.57

ร้อยละของการเบี่ยงเบน =  $\frac{[(\text{ความเข้มข้นที่เวลา 0 ชั่วโมง} - \text{ความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ}) \times 100]}{\text{ความเข้มข้นที่เวลา 0 ชั่วโมง}}$

## 4.2. การรวบรวมข้อมูลอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

ข้อมูลที่นำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้ ได้มาจากการรวบรวมข้อมูลทั่วไป ผลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผลการวิเคราะห์หาระดับยาในเลือดของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และสถาบันวิจัยและพัฒนาชีววิทยาศาสตร์และโมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล ระหว่างเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2552

### 4.2.1. ข้อมูลพื้นฐานและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

อาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีจำนวน 50 คน เป็นเพศชาย 20 คน (ร้อยละ 40) และ เป็นเพศหญิง 30 คน (ร้อยละ 60) อายุของอาสาสมัครอยู่ในช่วง 18 ปี ถึง 49 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 32.64 ปี น้ำหนักของอาสาสมัครอยู่ในช่วง 36 กิโลกรัม ถึง 64 กิโลกรัม โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 48.83 กิโลกรัม ส่วนสูงของอาสาสมัครอยู่ในช่วง 143.50 เซนติเมตร ถึง 171.00 เซนติเมตร โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 158.12 เซนติเมตร ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 19.54 กิโลกรัม/ตารางเมตรอาสาสมัครทุกคนให้ข้อมูลว่าไม่เคยพบประวัติแพ้ยาใดๆ อาสาสมัครมีประวัติได้รับเลือดเป็นประจำจำนวน 21 คน (ร้อยละ 42) และไม่ได้รับเลือดเป็นประจำจำนวน 29 คน (ร้อยละ 58) อาสาสมัครมีประวัติได้รับยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน (Deferiprone) จำนวน 22 คน โดยแบ่งเป็น GPOL1<sup>®</sup> จำนวน 19 คน (ร้อยละ 38) และ Kelfer<sup>®</sup> จำนวน 3 คน (ร้อยละ 6), มีประวัติได้รับยาขับธาตุเหล็กชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง Desferal<sup>®</sup> (Deferoxamine) จำนวน 10 คน (ร้อยละ 20), มีประวัติได้รับทั้งยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน GPOL1<sup>®</sup> และยาขับธาตุเหล็กชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง Desferal<sup>®</sup> จำนวน 1 คน (ร้อยละ 2) และไม่มีประวัติได้รับยาขับธาตุเหล็ก จำนวน 17 คน ดังตารางที่ 16

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (ตารางที่ 17) พบว่า ระดับฮีโมโกลบินและระดับฮีมาโทคริตเฉลี่ย เท่ากับ 6.9 กรัม/เดซิลิตร และ ร้อยละ 23.56 ตามลำดับ, ระดับบิลิรูบินทั้งหมดและระดับบิลิรูบินที่ผ่านการกรองเจ็ดเฉลี่ยเท่ากับ 3.01 และ 0.52 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ, ระดับอัลบูมินโดยเฉลี่ย เท่ากับ 4.1 กรัม/เดซิลิตร, ระดับครีอะตินินในเลือดเฉลี่ย เท่ากับ 0.55 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, ระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรสและระดับอะลานีนอะมิโนทรานส์เฟอเรสเฉลี่ย เท่ากับ 50 และ 49 ยูนิต/ลิตร ตามลำดับ ดังตารางที่ 18 และอาสาสมัครทุกคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ตารางที่ 16 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

ลำดับที่	เพศ	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วนสูง (เซนติเมตร)	ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ ตารางเมตร)	การได้รับเลือดเป็นประจำ	ยาขับธาตุเหล็กที่ผู้ป่วยได้รับ (วิธีการให้ยา)
1	หญิง	34	47.00	156.00	19.31	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
2	หญิง	21	50.00	159.00	19.78	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 1 เม็ดเที่ยง, 2 เม็ดเย็น)
3	หญิง	44	50.00	164.00	18.59	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
4	หญิง	37	45.00	150.00	20.00	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
5	ชาย	28	53.50	163.00	20.14	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
6	ชาย	34	50.00	163.00	18.82	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
7	ชาย	22	53.00	171.00	18.13	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 1 เม็ดเที่ยง, 2 เม็ดครึ่งเย็น)
8	หญิง	39	45.00	152.00	19.48	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
9	ชาย	19	59.00	155.00	24.56	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
10	ชาย	35	57.00	165.00	20.94	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)

ตารางที่ 16 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี(ต่อ)

ลำดับที่	เพศ	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วนสูง (เซนติเมตร)	ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ ตารางเมตร)	การได้รับเลือดเป็นประจำ	ยาขับธาตุเหล็กที่ผู้ป่วยได้รับ (วิธีการให้ยา)
10	ชาย	35	57.00	165.00	20.94	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
11	หญิง	25	44.00	171.00	15.05	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
12	ชาย	49	45.00	153.00	19.22	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
13	หญิง	26	44.00	168.00	15.59	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
14	หญิง	23	61.00	176.00	19.69	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดเย็น)
15	ชาย	30	45.00	155.00	18.73	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
16	หญิง	33	48.50	152.00	20.99	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 1 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
17	หญิง	36	43.00	150.00	19.11	ไม่ได้	GPOL1 (1 เม็ดเช้า, 1 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
18	ชาย	40	56.00	168.00	19.84	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น), Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัมวันละครั้ง)



ตารางที่ 16 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ฮาล์สซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี(ต่อ)

ลำดับที่	เพศ	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วนสูง (เซนติเมตร)	ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ ตารางเมตร)	การได้รับเลือดเป็นประจำ	ยาขับธาตุเหล็กที่ผู้ป่วยได้รับ (วิธีการให้ยา)
19	ชาย	41	64.00	165.00	23.51	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
20	ชาย	32	45.00	162.00	17.15	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 1 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
21	หญิง	48	36.00	138.00	18.90	ไม่ได้	GPOL1 (1 เม็ดเช้า, 1 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
22	หญิง	42	58.00	164.00	21.56	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
23	หญิง	47	51.00	156.00	20.96	ไม่ได้	Kelfer (1 เม็ดเช้า, 1 เม็ดเย็น)
24	หญิง	18	44.00	151.00	19.30	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
25	หญิง	45	37.00	153.00	15.81	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
26	หญิง	49	52.00	151.00	22.81	ได้	ไม่ได้รับ
27	หญิง	49	43.00	154.00	18.13	ได้	ไม่ได้รับ

ตารางที่ 16 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี(ต่อ)

ลำดับที่	เพศ	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วนสูง (เซนติเมตร)	ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ ตารางเมตร)	การได้รับเลือดเป็นประจำ	ยาขับธาตุเหล็กที่ผู้ป่วยได้รับ (วิธีการให้ยา)
28	ชาย	24	50.00	168.00	17.72	ไม่ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 1 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
29	หญิง	23	47.50	158.50	18.91	ได้	Desfer (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัมวันละครั้ง)
30	หญิง	35	42.00	150.00	18.67	ได้	Kelfer (1 เม็ดเช้า, 2 เม็ดกลางวัน, 1 เม็ดเย็น)
31	หญิง	33	58.00	149.50	25.95	ได้	Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัมวันละครั้ง)
32	หญิง	26	40.05	143.50	19.45	ได้	Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัมวันละครั้ง)
33	ชาย	46	60.00	168.00	21.26	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
34	ชาย	33	44.00	161.00	16.97	ได้	Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัมวันละครั้ง)
35	หญิง	27	46.00	161.00	17.75	ได้	Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัมวันละครั้ง)
36	ชาย	30	44.00	168.00	15.59	ได้	Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัมวันละครั้ง)

ตารางที่ 16 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี(ต่อ)

ลำดับที่	เพศ	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วนสูง (เซนติเมตร)	ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ ตารางเมตร)	การได้รับเลือดเป็นประจำ	ยาขับธาตุเหล็กที่ผู้ป่วยได้รับ (วิธีการให้ยา)
37	หญิง	30	48.00	150.00	21.33	ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดเย็น)
38	หญิง	35	47.50	155.00	19.77	ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 1 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
39	หญิง	28	43.00	147.00	19.90	ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 1 เม็ดครึ่งกลางวัน, 1 เม็ดเย็น)
40	หญิง	37	41.50	146.00	19.47	ได้	Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์)
41	ชาย	31	59.00	169.00	20.66	ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
42	หญิง	27	40.00	151.00	17.54	ได้	Kelfer (1 เม็ดเช้า, 1 เม็ดเย็น)
43	หญิง	33	42.00	150.00	18.67	ได้	Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์)
44	ชาย	30	41.50	151.50	18.08	ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดเย็น)
45	ชาย	18	60.00	168.00	21.26	ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดกลางวัน, 2 เม็ดเย็น)
46	ชาย	19	59.00	169.00	20.66	ไม่ได้	ไม่ได้รับ

ตารางที่ 16 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี(ต่อ)

ลำดับที่	เพศ	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วนสูง (เซนติเมตร)	ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ ตารางเมตร)	การได้รับเลือดเป็นประจำ	ยาขับธาตุเหล็กที่ผู้ป่วยได้รับ (วิธีการให้ยา)
47	หญิง	20	57.00	164.00	21.19	ได้	Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัมวันเว้นวัน)
48	ชาย	34	43.00	158.00	17.22	ได้	GPOL1 (2 เม็ดเช้า, 2 เม็ดเย็น)
49	หญิง	41	45.00	145.00	21.40	ได้	Desferal (ฉีดใต้ผิวหนัง 2 กรัมวันละครั้ง)
50	ชาย	26	57.50	170.00	19.90	ไม่ได้	ไม่ได้รับ
ค่าเฉลี่ย		32.64	48.83	158.12	19.51		
ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน		8.92	7.06	8.73	2.15		
ค่าต่ำสุด		18	36	143.50	15.59		
ค่าสูงสุด		49	64	171.00	25.95		

ตารางที่ 17 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินดี

ลำดับที่	Hb (ก./ดล.)	Hct (ร้อยละ)	Total Bilirubin (มก./ดล.)	Direct Bilirubin (มก./ดล.)	ALP (ยูนิต/ลิตร)	Alb (ก./ดล.)	BUN (มก./ดล.)	Scr (มก./ดล.)	AST (ยูนิต/ลิตร)	ALT (ยูนิต/ลิตร)
1	8.1	25.70	3.06	0.33	70	4.6	9	0.60	14	35
2	6.7	22.00	6.43	0.53	129	4.5	8	0.30	19	45
3	6.2	21.40	3.01	0.52	93	4.1	12	0.55	50	49
4	7.8	26.10	5.84	0.36	42	4.6	14	0.80	42	32
5	6.6	23.70	4.90	0.43	63	4.7	11	0.70	32	59
6	6.0	22.30	2.20	0.60	99	4.1	12	0.80	35	46
7	5.1	18.60	3.01	0.52	93	4.1	12	0.55	50	49
8	5.5	20.20	2.68	0.30	51	4.0	17	0.70	27	32
9	7.3	25.20	5.75	0.87	34	4.6	13	0.60	62	69
10	5.6	20.40	2.36	0.40	59	3.6	13	0.70	24	41
11	5.9	19.70	1.50	0.34	70	4.3	10	0.50	141	57
12	6.8	23.70	3.42	0.72	141	4.4	17	0.60	92	120
13	5.4	20.10	2.18	0.43	66	4.8	9	0.50	37	79
14	6.2	22.70	1.93	0.33	111	4.2	5	0.41	27	45
15	5.8	21.30	3.48	0.37	98	4.2	10	0.50	28	41

ตารางที่ 17 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (ต่อ)

ลำดับที่	Hb (ก./ดล.)	Hct (ร้อยละ)	Total Bilirubin (มก./ดล.)	Direct Bilirubin (มก./ดล.)	ALP (ยูนิต/ลิตร)	Alb (ก./ดล.)	BUN (มก./ดล.)	Scr (มก./ดล.)	AST (ยูนิต/ลิตร)	ALT (ยูนิต/ลิตร)
16	7.6	26.20	2.49	0.56	87	4.4	11	0.50	57	65
17	5.8	21.30	2.69	0.63	73	4.7	6	0.60	17	29
18	6.1	21.90	5.95	0.36	110	3.5	11	0.60	65	54
19	7.5	25.00	2.34	0.42	109	3.6	10	0.60	91	74
20	6.4	21.10	3.64	0.36	136	4.1	16	0.60	31	37
21	5.4	19.80	2.39	0.48	56	3.6	8	0.80	14	25
22	6.5	23.10	2.30	0.41	96	4.0	12	0.50	27	57
23	5.7	20.60	3.60	0.50	71	3.4	12	0.40	47	45
24	7.2	27.60	3.53	0.44	85	4.4	15	0.40	26	32
25	6.0	22.00	3.60	0.30	130	4.3	10	0.30	50	27
26	9.5	30.80	0.97	0.22	105	4.0	39	1.70	24	43
27	9.3	29.90	2.00	0.40	86	4.5	12	0.50	17	26
28	5.8	21.20	4.54	0.55	108	4.6	12	0.80	36	30
29	6.9	23.56	3.01	0.52	93	4.1	12	0.55	50	49

ตารางที่ 17 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (ต่อ)

ลำดับที่	Hb (ก./ดล.)	Hct (ร้อยละ)	Total Bilirubin (มก./ดล.)	Direct Bilirubin (มก./ดล.)	ALP (ยูนิต/ลิตร)	Alb (ก./ดล.)	BUN (มก./ดล.)	Scr (มก./ดล.)	AST (ยูนิต/ลิตร)	ALT (ยูนิต/ลิตร)
30	8.4	25.30	1.78	0.41	80	5.2	10	0.41	27	21
31	8.3	26.20	1.18	0.28	93	2.3	9	0.50	49	71
32	9.2	31.70	2.03	0.46	91	3.8	14	0.37	48	49
33	6.9	23.56	1.87	0.42	26	2.1	4	0.24	17	10
34	9.7	29.40	4.29	0.66	90	4.7	18	0.46	51	61
35	5.2	19.80	1.23	0.56	91	3.5	21	0.68	102	65
36	6.1	20.33	3.95	0.75	80	4.6	5	0.49	53	51
37	9.2	30.80	2.48	0.51	64	3.9	8	0.32	94	85
38	7.1	23.70	2.15	0.55	149	4.1	9	0.35	53	76
39	5.7	20.50	2.22	0.45	90	3.8	12	0.39	64	67
40	7.8	24.30	2.85	0.42	71	4.2	7	0.37	54	25
41	6.5	21.40	1.75	0.39	125	3.9	18	0.56	47	32
42	8.0	25.20	1.55	0.28	88	4.6	12	0.37	32	27
43	6.8	24.20	3.87	1.19	219	3.6	11	0.46	99	64
44	8.8	28.10	2.66	0.83	127	4.7	7	0.31	42	36



ตารางที่ 17 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (ต่อ)

ลำดับที่	Hb (ก./ดล.)	Hct (ร้อยละ)	Total Bilirubin (มก./ดล.)	Direct Bilirubin (มก./ดล.)	ALP (ยู นิต/ลิตร)	Alb (ก./ดล.)	BUN (มก./ดล.)	Scr (มก./ดล.)	AST (ยู นิต/ลิตร)	ALT (ยูนิต/ลิตร)
45	7.6	24.40	1.67	0.41	126	4.3	13	0.35	41	49
46	6.4	25.60	2.36	0.42	108	4.7	15	0.78	54	20
47	7.0	22.70	4.21	0.68	125	4.5	9	0.42	105	117
48	8.2	25.50	1.21	0.31	69	4.6	14	0.60	35	30
49	5.9	17.80	5.69	2.17	121	3.1	20	0.63	145	83
50	6.1	20.30	4.93	0.48	48	4.8	15	0.81	44	14
ค่าเฉลี่ย	6.90	23.56	3.01	0.52	93	4.1	12	0.55	50	49
ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน	1.20	3.3	1.40	0.30	33.6	0.6	5.4	0.2	30.3	23.4
ค่าต่ำสุด	5.1	17.80	0.97	0.22	26	2.1	4	0.24	14	10
ค่าสูงสุด	9.7	31.70	6.43	2.17	219	5.2	39	1.70	142	120

ตารางที่ 18 ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และช่วงกว้างของข้อมูลพื้นฐานและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

จำนวนอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อีทั้งหมด (ชาย/หญิง)	50( 20/30)
อายุ (ปี)	32.64 ± 8.92 (18 – 49)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	48.83 ± 7.06 (36.00 – 64.00)
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	158.12 ± 8.73 (143.50 – 171.00)
Hemoglobin (กรัม/เดซิลิตร)	6.90 ± 1.20 (5.1 – 9.7)
Hematocrit (ร้อยละ)	23.56 ± 3.3 (17.80 – 31.70)
Total bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	3.01 ± 1.40 (0.97 – 6.43)
Direct bilirubin (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.52 ± 0.30 (0.22 – 2.17)
Alkaline phosphatase (ยูนิต/ลิตร)	93 ± 33.6 (26 – 219)
Albumin (กรัม/เดซิลิตร)	4.1 ± 0.6 (2.1 – 5.2)
Blood urea nitrogen (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	12 ± 5.4 (4 – 39)
Serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.55 ± 0.2 (0.24 – 1.7)
Aspartate aminotransferase (ยูนิต/ลิตร)	50 ± 30.3 (14 – 145)
Alanine aminotransferase (ยูนิต/ลิตร)	49 ± 23.4 (10 – 120)

#### 4.2.2. ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในเลือดของอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ณ เวลาต่างๆ

ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธีวิเคราะห์ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องเรียบร้อยแล้ว จากอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จำนวน 50 คน ที่เวลา 0.25, 0.5, 0.66, 2, 8 และ 24 ชั่วโมง หลังจากหยดยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัมเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลานาน 30 นาที แสดงดังตารางที่ 19 โดยที่ค่าความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาของอาสาสมัครคนที่ 28 ณ ชั่วโมงที่ 24 ไม่มีค่าระดับความเข้มข้นในพลาสมา เนื่องจากอาสาสมัครไม่มาเจาะเลือด



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 19 ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) หลังหยดยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม เข้าเส้นเลือดดำภายในเวลา 30 นาที ณ เวลาต่างๆ (ชั่วโมง)

ลำดับที่	เวลา (ชั่วโมง)					
	0.25	0.50	0.66	2	8	24
1	143.180	186.456	175.767	126.735	66.850	22.858
2	113.757	195.185	168.758	121.907	57.132	13.078
3	84.987	139.238	128.541	62.347	62.317	31.684
4	114.016	218.581	138.595	98.566	74.112	23.631
5	114.573	182.061	160.677	118.053	47.455	20.417
6	78.210	143.359	125.820	93.359	57.603	22.324
7	84.119	129.030	121.477	88.879	56.862	29.816
8	133.765	188.279	164.610	127.471	79.356	35.919
9	105.818	276.843	164.857	117.524	62.251	23.343
10	98.801	148.252	132.106	95.276	49.031	13.453
11	122.370	251.898	192.958	132.302	74.131	23.528
12	95.544	163.580	146.158	111.602	61.651	25.289
13	127.878	186.038	168.961	136.679	70.108	20.764
14	98.415	164.278	145.979	104.378	49.966	17.625
15	112.073	181.692	163.526	116.011	62.014	19.178
16	124.330	201.861	188.299	156.428	58.739	14.175
17	114.006	220.886	160.065	117.083	64.524	22.341
18	88.066	148.933	129.740	100.799	57.492	16.216
19	102.947	136.008	124.283	84.497	46.519	18.627
20	94.401	169.789	160.208	120.430	77.618	28.622
21	154.530	233.604	196.771	151.130	81.850	33.841
22	113.451	167.726	150.378	109.059	54.037	15.603
23	110.757	154.438	131.132	110.723	64.479	28.068
24	177.826	269.981	221.661	142.880	58.743	12.959
25	157.130	225.918	194.616	148.784	87.057	28.603
26	142.433	228.078	203.354	146.783	80.910	35.876
27	210.427	276.159	229.758	167.687	87.967	32.421
28	99.207	168.443	139.114	104.493	69.721	-

ตารางที่ 19 ความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) หลังหยดยาเซฟไตรอะโซนขนาด 1 กรัม เข้าเส้นเลือดดำภายในเวลา 30 นาที ณ เวลาต่างๆ (ชั่วโมง) (ต่อ)

ลำดับที่	เวลา (ชั่วโมง)					
	0.25	0.50	0.66	2	8	24
29	88.856	127.842	112.359	83.826	40.438	10.923
30	149.159	225.608	204.659	138.109	66.269	19.727
31	122.859	192.122	157.717	107.966	53.828	12.651
32	137.374	194.227	165.768	112.704	54.875	15.788
33	103.826	178.983	167.329	102.999	59.362	22.515
34	118.235	197.054	148.195	118.129	60.446	21.310
35	121.630	180.200	165.221	125.271	80.789	31.013
36	148.599	182.553	148.478	119.195	64.407	18.542
37	139.390	186.307	170.365	111.825	51.327	9.436
38	110.330	184.501	163.942	115.527	59.732	19.593
39	122.354	197.370	189.083	131.949	68.253	21.565
40	103.549	187.199	170.851	131.935	63.430	18.193
41	88.610	177.782	146.825	95.828	57.324	14.203
42	145.859	241.629	194.794	154.197	74.566	25.341
43	100.770	194.669	179.260	122.015	58.133	13.939
44	115.370	175.535	173.405	111.994	56.227	9.312
45	93.227	160.352	136.510	93.086	44.311	9.817
46	58.834	129.623	113.484	79.097	50.235	16.698
47	96.323	157.645	137.695	91.945	42.969	12.434
48	118.577	206.159	180.998	126.264	77.869	22.252
49	95.508	147.219	129.334	88.426	64.591	20.528
50	93.548	164.977	153.499	103.840	42.970	18.530

#### 4.3.การวิเคราะห์หาแบบจำลองเบื้องต้น (Base model) และอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

ค่าความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมาเทียบกับเวลาของอาสาสมัครแต่ละคนที่ตรวจวัดในครั้งนี้มีทั้งหมด 299 จุด จากอาสาสมัคร 50 คน เก็บตัวอย่างเลือดคนละ 6 จุดเวลา (ยกเว้นอาสาสมัครคนที่ 28 เก็บตัวอย่างเลือด 5 จุดเวลา) ถูกนำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM

4.3.1.ผลการวิเคราะห์ Structural model ที่เป็น One compartment model และ Two compartment model ให้ค่า OFV เท่ากับ 2304.079 และ 1911.898 ตามลำดับ พบว่า Two compartment model ให้ค่า OFV น้อยกว่า One compartment model ดังนั้นจึงเลือก Two compartment model ไปใช้ทดสอบเพื่อหา Interindividual variability model และ Residual variability model ต่อไป

4.3.2.ผลการวิเคราะห์ Interindividual variability model และ Residual variability model โดยใช้ Structural model แบบ Two compartment model ดังตารางที่ 20 พบว่า Proportional model เป็น model ที่เหมาะสมสำหรับ Interindividual variability model และ Residual variability model เนื่องจากมีค่า OFV น้อยที่สุด(1911.898) และมีรูปแบบที่ง่ายต่อการใช้งาน (Simple model) เมื่อเทียบกับ Exponential model

ตารางที่ 20 ค่า Objective Function Value ของแบบจำลอง เมื่อใช้ Structural model เป็นแบบ Two compartment model และทดสอบเพื่อหา Interindividual variability model และ Residual variability model ด้วยแบบจำลองต่างๆ

Interindividual variability model	Residual variability model		
	Additive model	Proportional model	Exponential model
Additive model	1928.270	1911.995	1911.995
Proportional model	1936.446	1911.898	1911.898
Exponential model	1936.446	1911.898	1911.898

จากผลการวิเคราะห์ดังกล่าวข้างต้น สรุปได้ว่าแบบจำลองเบื้องต้นจะประกอบด้วย Structural model ที่เป็นแบบ Two compartment model และ Interindividual variability model และ Residual variability model ที่เป็นแบบ Proportional model

4.3.3. ผลการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนจากแบบจำลองเบื้องต้น ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM พบว่าอัตราการกำจัดยา มีค่าเท่ากับ 0.595 ลิตร/ชั่วโมง, ปริมาตรการกระจายตัวของยาใน Central compartment มีค่าเท่ากับ 3.59 ลิตร, อัตราการกำจัดยาระหว่าง compartment มีค่าเท่ากับ 7.41 ลิตร/ชั่วโมง, และปริมาตรการกระจายตัวของยาใน Peripheral compartment มีค่าเท่ากับ 4.13 ลิตร ดังตารางที่ 21 และค่าอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนของผู้ป่วยแต่ละคนที่ประมาณจากแบบจำลองเบื้องต้นโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM แสดงดังตารางที่ 22

ตารางที่ 21 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนที่ประมาณได้จากแบบจำลองเบื้องต้น

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	ค่าที่ประมาณได้ (Estimated value)	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (Standard error)
อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)	0.595	0.0181
ปริมาตรการกระจายตัวของยาใน Central compartment (ลิตร)	3.590	0.1520
อัตราการกำจัดยาระหว่าง compartment (ลิตร/ชั่วโมง)	7.410	0.4190
ปริมาตรการกระจายตัวของยาใน Peripheral compartment (ลิตร)	4.130	0.1280

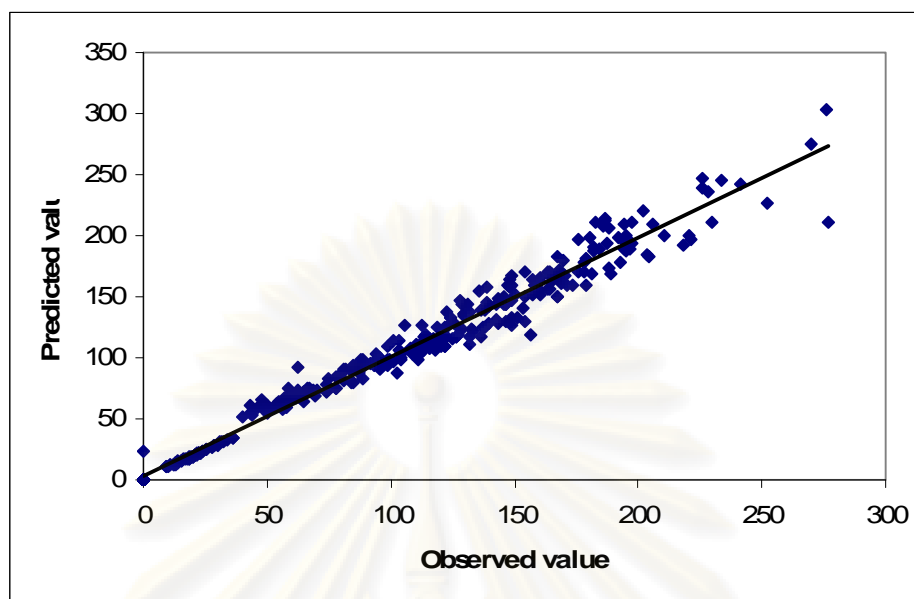


ตารางที่ 22 ค่าอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนของผู้ป่วยแต่ละคนที่ประมาณจากแบบจำลองเบื้องต้นโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM

ลำดับที่	อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)	ลำดับที่	อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)	ลำดับที่	อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)
1	0.552	18	0.702	35	0.460
2	0.710	19	0.692	36	0.616
3	0.493	20	0.494	37	0.782
4	0.553	21	0.418	38	0.620
5	0.629	22	0.697	39	0.565
6	0.617	23	0.519	40	0.624
7	0.518	24	0.651	41	0.727
8	0.416	25	0.456	42	0.497
9	0.556	26	0.406	43	0.697
10	0.764	27	0.407	44	0.779
11	0.527	28	0.576	45	0.839
12	0.555	29	0.850	46	0.735
13	0.573	30	0.572	47	0.796
14	0.683	31	0.734	48	0.547
15	0.622	32	0.674	49	0.629
16	0.659	33	0.589	50	0.682
17	0.571	34	0.593		

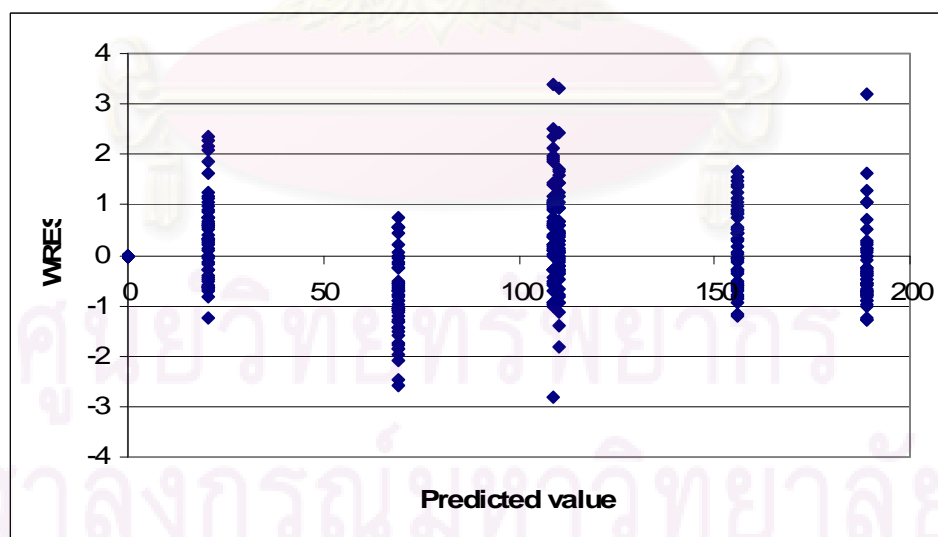
4.3.4. การประเมินความสอดคล้องพอดีของค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองและค่าจริงที่เกิดขึ้นโดยพิจารณาจากกราฟความสัมพันธ์ดังต่อไปนี้

4.3.4.1. การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Population predicted concentration ที่ได้จากแบบจำลองเบื้องต้น กับ Observed concentration พบว่าทั้ง 2 ค่าสอดคล้องและมีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน ดังแสดงในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Predicted concentration ที่ได้จากแบบจำลองเบื้องต้น กับ Observed concentration

4.3.4.2.การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง PRED (Population predicted concentration) ที่ได้จากแบบจำลองเบื้องต้น กับ WRES (Weighted residual error) ดังแสดงในภาพที่ 6 พบว่ามีค่าอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ ( $\pm 3$  ถึง  $\pm 5$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)



ภาพที่ 6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระหว่าง PRED (Population predicted concentration) จากแบบจำลองเบื้องต้น กับ WRES (Weighted residual error)

#### 4.4. การวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบา-ตาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

4.4.1. การพิจารณาลักษณะข้อมูลของปัจจัยพบว่า มีปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง 10 ปัจจัย ได้แก่ อายุ, น้ำหนัก, ระดับบิลิรูบินทั้งหมด, ระดับบิลิรูบินที่ผ่านการกรอง, ระดับฮีโมโกลบิน, ระดับฮีมาโทคริต, ระดับอัลบูมิน, ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส, ระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส และระดับครีอะตินินในเลือด และมีปัจจัยที่เป็นข้อมูลไม่ต่อเนื่อง 4 ปัจจัย ได้แก่ เพศ, การได้รับเลือด, การได้รับยาขับธาตุเหล็ก และการตัดม้าม

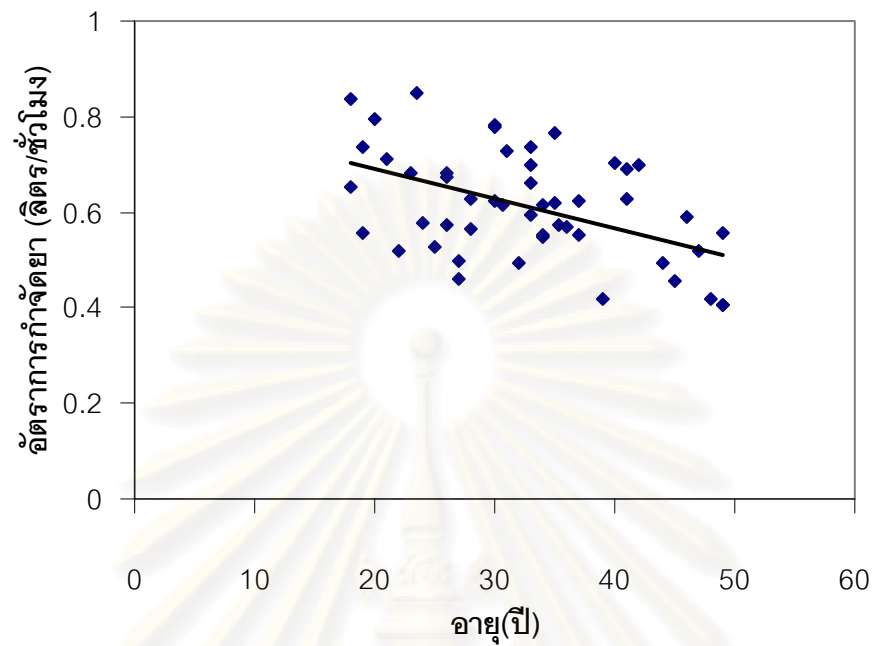
4.4.2. การทดสอบการแจกแจงข้อมูลของปัจจัยว่ามีการแจกแจงแบบปกติหรือไม่ด้วยสถิติ Kolmogorov – Smirnov Test พบว่า ปัจจัยที่มีการแจกแจงแบบปกติมี 9 ปัจจัย ได้แก่ อายุ, ระดับฮีโมโกลบิน, ระดับฮีมาโทคริต, ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส, ระดับอัลบูมิน, เพศ, การได้รับเลือด, การได้รับยาขับธาตุเหล็ก และการตัดม้าม และปัจจัยที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติมี 5 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก, ระดับบิลิรูบินทั้งหมด, ระดับบิลิรูบินที่ผ่านการกรอง, ระดับครีอะตินินในเลือด และระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส

4.4.3. การวิเคราะห์ผลกระทบบของปัจจัยที่มีต่ออัตราการกำจัดยาด้วยสถิติต่างๆตามลักษณะและการแจกแจงของข้อมูล แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

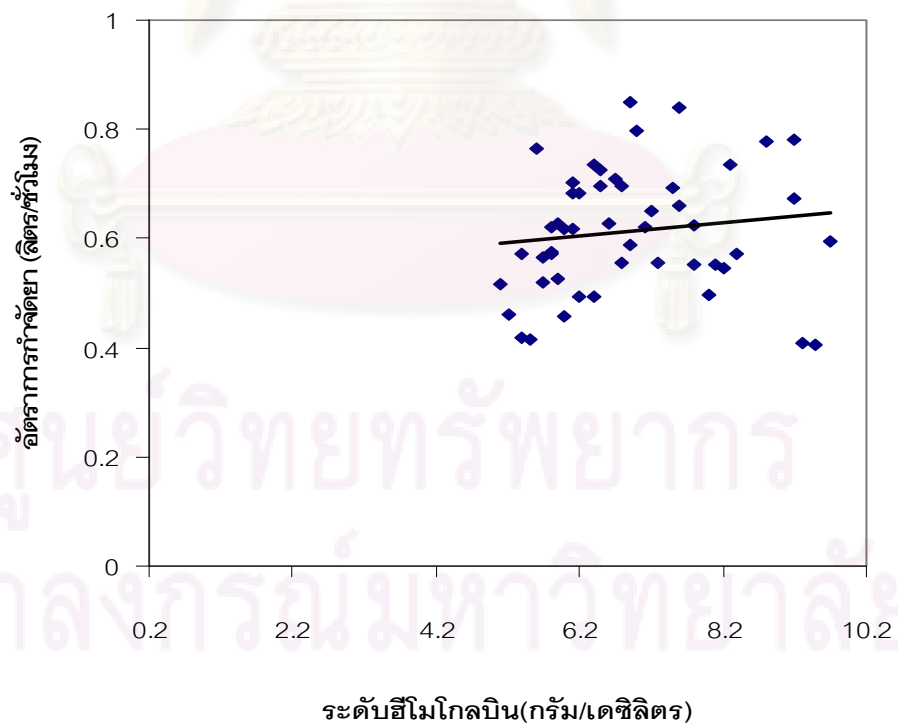
ก. ปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (มีการแจกแจงแบบปกติ) มี 5 ปัจจัย ได้แก่ อายุ, ระดับฮีโมโกลบิน, ระดับฮีมาโทคริต, ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส, และระดับอัลบูมิน ปัจจัยดังกล่าวจะถูกนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาด้วยสถิติ Regression analysis

จากภาพที่ 7-11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอายุ, ระดับฮีโมโกลบิน, ระดับฮีมาโทคริต, ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส, และระดับอัลบูมินของอาสาสมัครกับอัตราการกำจัดยา ตามลำดับ

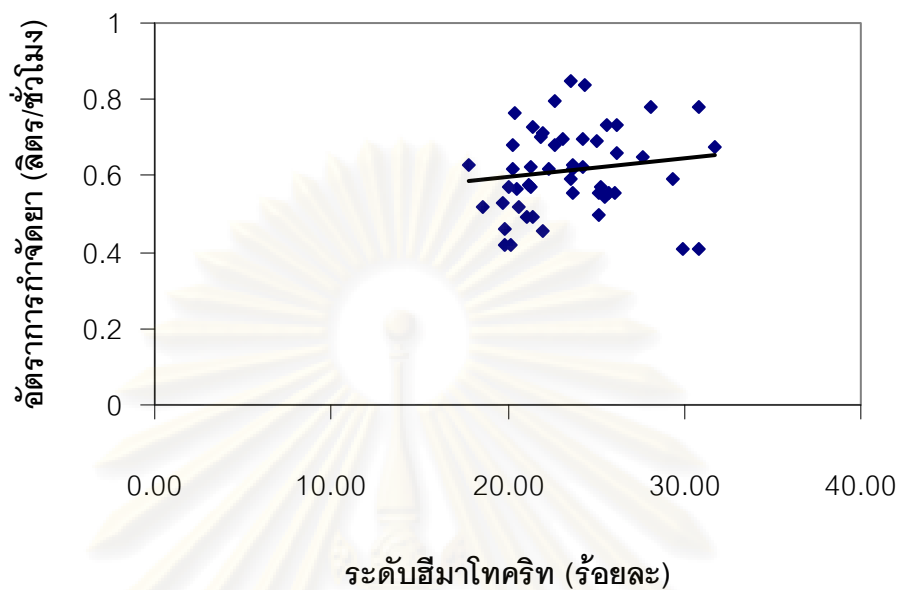
ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



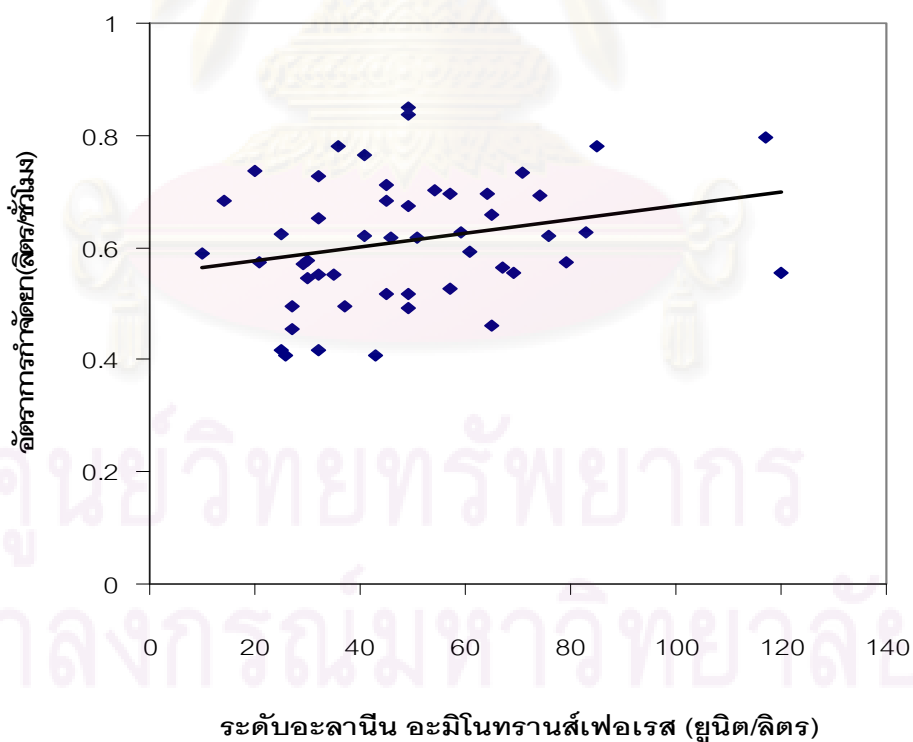
ภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุ(ปี) กับอัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)



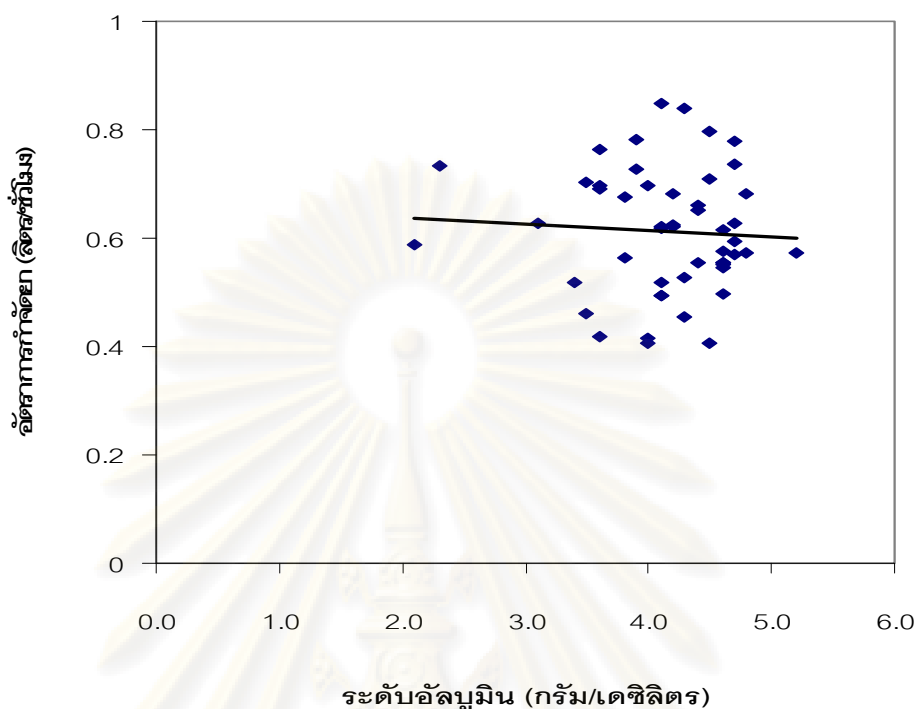
ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีโมโกลบิน(กรัม/เดซิลิตร) กับอัตราการกำจัดยา(ลิตร/ชั่วโมง)



ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีมาโทคริต (ร้อยละ) กับอัตราการกำจัดยา(ลิตร/ชั่วโมง)



ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะลาบิน อะมิโนทรานส์เฟอเรส (ยูนิต/ลิตร) กับอัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)



ภาพที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับอัลบูมิน (กรัม/เดซิลิตร) กับอัตราการกำเริบ (ลิตร/ชั่วโมง)

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธีวิเคราะห์การถดถอย (Regression analysis) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างอายุ, ระดับฮีโมโกลบิน, ระดับฮีมาโทคริต, ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส และระดับอัลบูมินของอาสาสมัครกับอัตราการกำเริบ แสดงดังตารางที่ 23 พบว่า ตารางที่ 23 ผลการวิเคราะห์การถดถอยระหว่างปัจจัยต่างที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (มีการแจกแจงแบบปกติ) กับอัตราการกำเริบ

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำเริบ	ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย มาตรฐาน (Standard regression coefficient; $\beta$ )	ค่าสัมประสิทธิ์การทำนาย (Coefficient of determination; $R^2$ )	P-value
อายุ	- 0.485	0.2350	0.001
ระดับฮีโมโกลบิน	0.132	0.0170	0.360
ระดับฮีมาโทคริต	0.146	0.0210	0.311
ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส	0.249	0.0170	0.082
ระดับอัลบูมิน	-0.062	0.0040	0.671

อายุของอาสาสมัครสามารถทำนายอัตราการกำจัดยาได้ร้อยละ 23.5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P\text{-value} < 0.05$ ) โดยอายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี จะทำให้อัตราการกำจัดยาลดลง 0.485 ลิตร/ชั่วโมง เมื่อปัจจัยอื่นๆคงที่ ด้วยเหตุนี้อายุจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่น่าสนใจในแบบจำลองเบื้องต้นต่อไป

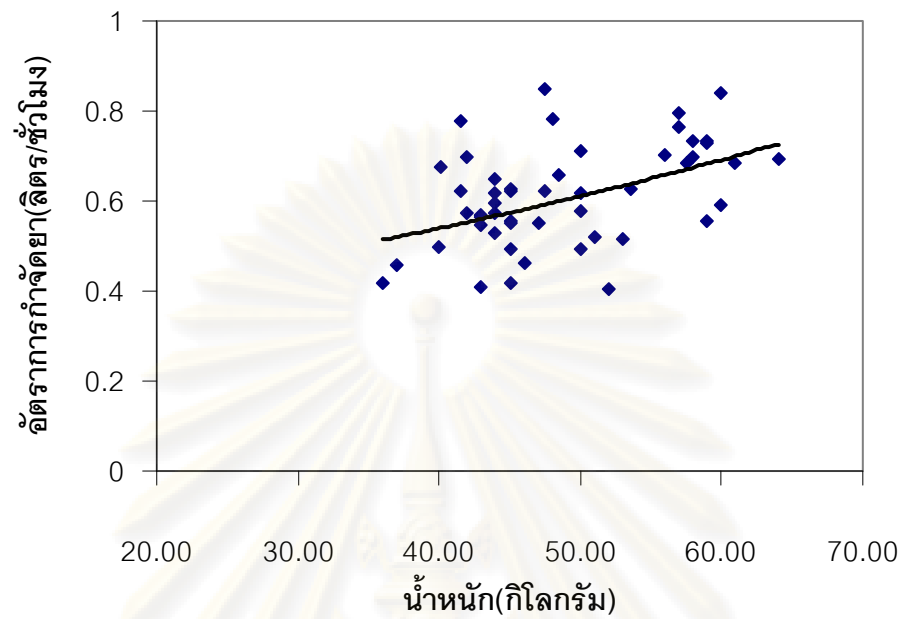
ระดับฮีโมโกลบิน, ระดับฮีมาโทคริต, ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส และระดับอัลบูมินของอาสาสมัครสามารถทำนายอัตราการกำจัดยาได้ร้อยละ 1.7, 2.1, 1.7, 0.40 แต่พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P\text{-value} > 0.05$ ) แต่อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าระดับฮีโมโกลบิน(7, 22), ระดับฮีมาโทคริต(18), ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส(22), และระดับอัลบูมิน(7, 22) มีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา จึงนำปัจจัยทั้ง 4 ปัจจัยนี้เพิ่มเข้าไปในแบบจำลองเบื้องต้นเพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาโดย NONMEM อย่างละเอียดต่อไป

ข. ปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ) มี 5 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนัก, ระดับบิลิรูบินทั้งหมด, ระดับบิลิรูบินที่ผ่านการกรอง, ระดับครีอะตินินในเลือด, และระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส ปัจจัยดังกล่าวจะถูกนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาด้วยสถิติ Spearman's rank correlation

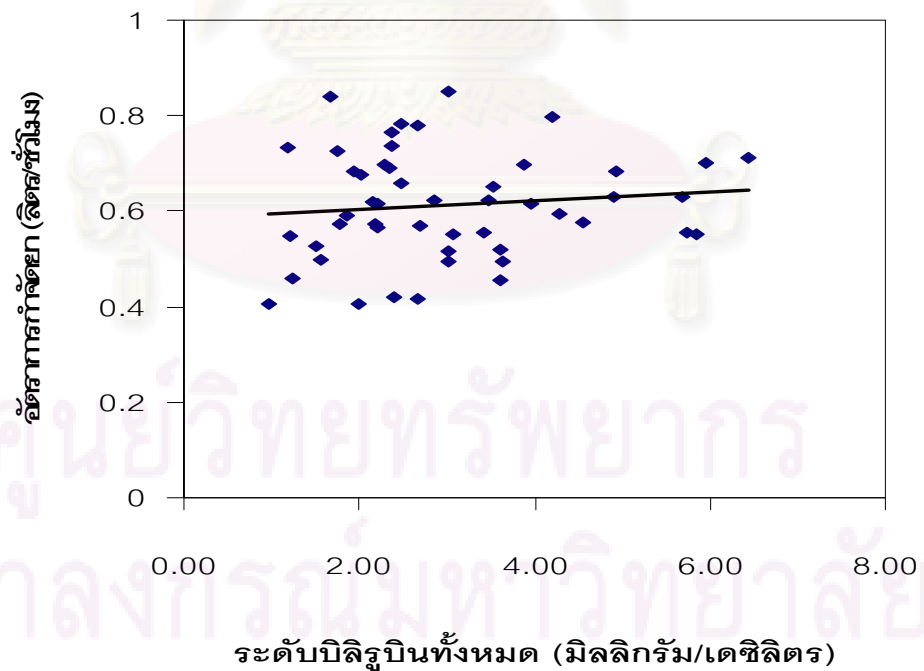
จากภาพที่ 12-16 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก, ระดับบิลิรูบินทั้งหมด, ระดับบิลิรูบินที่ผ่านการกรอง, ระดับครีอะตินินในเลือด, และระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรสของอาสาสมัครกับอัตราการกำจัดยา ตามลำดับ

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

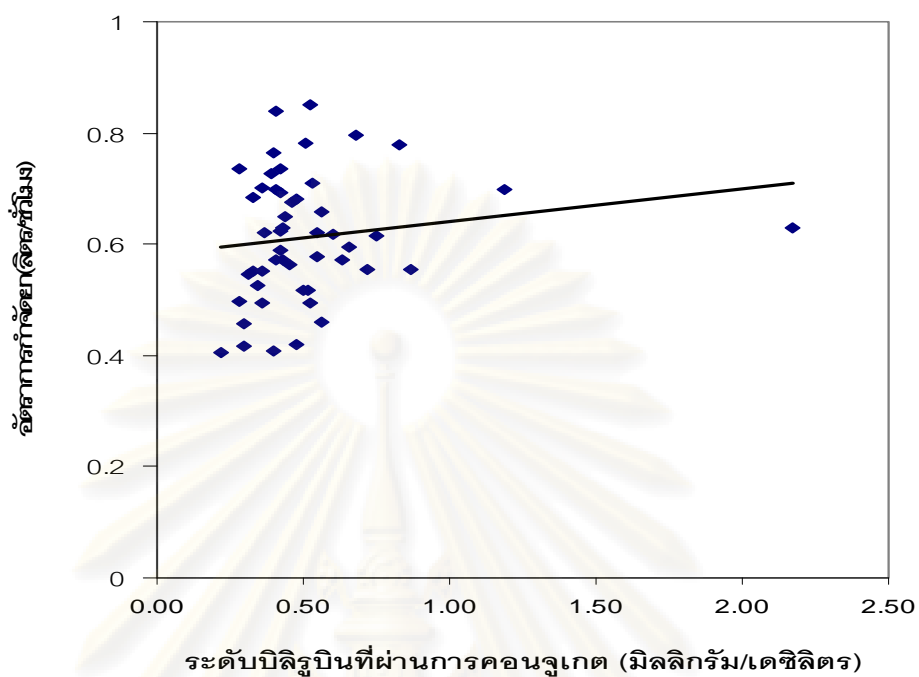




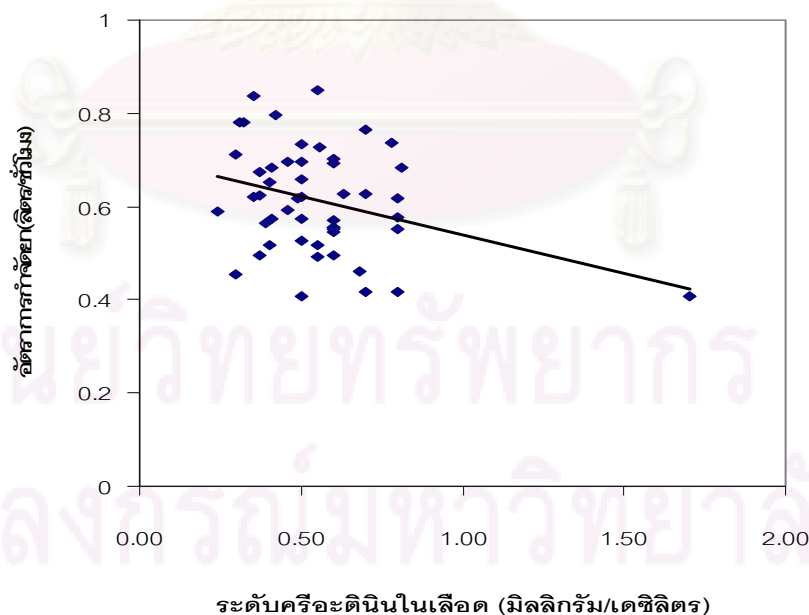
ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก(กิโลกรัม)กับอัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)



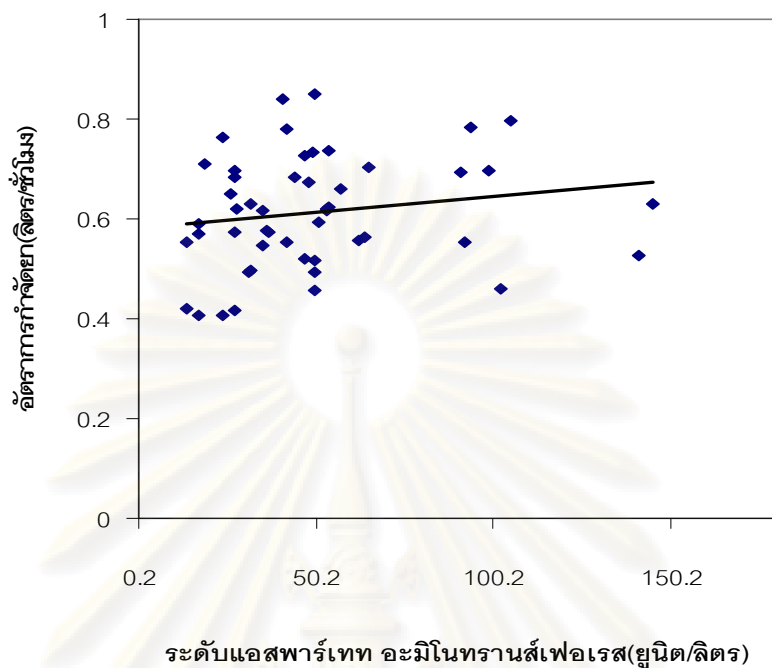
ภาพที่ 13 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับปัสสาวะทั้งหมด(มิลลิกรัม/เดซิลิตร) กับอัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)



ภาพที่ 14 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับปิโรบินที่ผ่านการคั่นจุด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) กับอัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)



ภาพที่ 15 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับครีอะตินิน (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) กับอัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)



ภาพที่ 16 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส(ยูนิต/ลิตร) กับอัตรา  
การกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี Spearman's rank correlation ระหว่างน้ำหนัก, ระดับบิลิรูบินทั้งหมด, ระดับบิลิรูบินที่ผ่านการคอนจูเกต, ระดับครีอะตินินในเลือด, และระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรสของอาสาสมัครกับอัตราการกำจัดยา แสดงดังตารางที่ 24

ตารางที่ 24 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี Spearman's rank correlation ระหว่างปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (มีการแจกแจงข้อมูลไม่ปกติ) กับอัตราการกำจัดยา

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา	สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Correlation coefficient)	P-value
น้ำหนัก	0.415	0.003
ระดับบิลิรูบินทั้งหมด	0.104	0.473
ระดับบิลิรูบินที่ผ่านการคอนจูเกต	0.222	0.121
ระดับครีอะตินินในเลือด	-0.242	0.090
ระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส	0.229	0.110

น้ำหนักของอาสาสมัครมีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาในเชิงบวก (ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ เท่ากับ 0.415) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั่นคือ หากน้ำหนักเพิ่มขึ้น อัตราการกำจัดยามีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นด้วย ด้วยเหตุนี้ น้ำหนักจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่น่ามาใส่ในแบบจำลองเบื้องต้นต่อไป

ระดับบิลิรูบินทั้งหมด, ระดับบิลิรูบินที่ผ่านการคอนจูเกต, ระดับครีอะตินินในเลือด และระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรสของอาสาสมัครมีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา แต่พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P\text{-value} > 0.05$ ) โดยบิลิรูบินทั้งหมด, ระดับครีอะตินินในเลือด และระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส มีความสัมพันธ์ในเชิงบวก ส่วนระดับครีอะตินินในเลือด มีความสัมพันธ์ในเชิงลบกับอัตราการกำจัดยา แต่อย่างไรก็ตามมีข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าระดับบิลิรูบินทั้งหมด(7, 22), ระดับ ครีอะตินินในเลือด(20) และระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส(22) มีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา จึงนำปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยนี้เพิ่มเข้าไปในแบบจำลองเบื้องต้น เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาโดย NONMEM อย่างละเอียดต่อไป

ค. ปัจจัยที่เป็นข้อมูลไม่ต่อเนื่อง (มีการแจกแจงแบบปกติ) มี 4 ปัจจัย ได้แก่ การได้รับเลือด การได้ยาขับธาตุเหล็ก การตัดม้าม และเพศ จะใช้สถิติ Independent t-test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยาว่าแตกต่างกันหรือไม่ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีปัจจัยนั้น

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี Independent T-test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยาระหว่างอาสาสมัครที่ได้รับเลือดกับไม่ได้รับเลือด อาสาสมัครที่ได้รับยาขับธาตุเหล็กกับไม่ได้รับยาขับธาตุเหล็กในการรักษา อาสาสมัครที่ตัดม้ามกับไม่ตัดม้าม และอาสาสมัครเพศหญิงกับเพศชาย แสดงดังตารางที่ 25

ตารางที่ 25 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี Independent T-test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยาของอาสาสมัครที่มีปัจจัยกับไม่มีปัจจัย

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา	ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย	P-value
การได้รับเลือด	0.4540	0.162
การได้ยาขับธาตุเหล็ก	0.0900	0.006
การตัดม้าม	0.0304	0.298
เพศ	0.4850	0.138

ค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดการยาเซฟไตรอะโซนของอาสาสมัครที่ได้รับยาขับธาตุเหล็กกับอาสาสมัครที่ไม่ได้รับยาขับธาตุเหล็กมีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดการยาเซฟไตรอะโซนของอาสาสมัครเพศหญิงกับเพศชายอาสาสมัครที่ได้รับเลือดกับอาสาสมัครที่ไม่ได้รับเลือด และอาสาสมัครที่ตัดม้ามกับอาสาสมัครที่ไม่ได้ตัดม้ามมีความแตกต่างกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า เพศ(21) และการได้รับเลือด(4, 5) อาจมีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดการยา และจากผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักกับอัตราการกำจัดการยาของงานวิจัยในครั้งนี้ พบว่าน้ำหนักมีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดการยาในเชิงบวก (ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.415) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการที่อาสาสมัครตัดม้ามหรือไม่ตัดม้าม อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดการยา ด้วยเหตุนี้จึงนำปัจจัยเรื่องเพศ การได้รับเลือด และการได้รับการตัดม้ามเพิ่มเข้าไปในแบบจำลองเบื้องต้น เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดการยาโดย NONMEM อย่างละเอียดต่อไป

#### 4.5. การวิเคราะห์หาแบบจำลองสมบูรณ์และหาอัตราการกำจัดการยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

##### 4.5.1. การหาแบบจำลองที่มีปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดการยา 1 ปัจจัย

จากผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดการยาเซฟไตรอะโซนพบว่า มีทั้งหมด 13 ปัจจัยที่ได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนัก, การได้รับเลือด, การได้รับยาขับธาตุเหล็ก, การตัดม้าม, ระดับบิลิรูบินทั้งหมด, ระดับฮีโมโกลบิน, ระดับฮีมาโทคริต, ระดับอัลบูมิน, ระดับครีอะตินินในเลือด, ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส, และระดับแอสพาร์เทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส แต่ละปัจจัยถูกนำมาเพิ่มเข้าไปในแบบจำลองเบื้องต้น ดังแสดงในตารางที่ 26 พบว่าแบบจำลองที่มีปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดการยา 1 ปัจจัยทุกแบบมี OFV น้อยกว่าแบบจำลองเบื้องต้น แต่ปัจจัยที่เพิ่มเข้าไปในแบบจำลองเบื้องต้นแล้วทำให้ค่า Objective function value ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value < 0.05) มี 3 ปัจจัย คือ เพศ น้ำหนัก และระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส

ตารางที่ 26 ค่า Objective function value ของแบบจำลองเบื้องต้น และแบบจำลองที่ประกอบด้วยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัตยา

แบบจำลอง	OFV	ความแตกต่าง จากแบบจำลอง เบื้องต้น	ระดับ นัยสำคัญ ทางสถิติ
<b>แบบจำลองเบื้องต้น</b>			
$CL = \theta_1$	1911.898		
<b>แบบจำลองที่มีปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัตยา 1 ปัจจัย</b>			
$CL = \theta_1 + \theta_5$ (AGE/32.64)	1911.897	-0.001	n.s.
$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_5 \text{ Gender})$	1907.505	-4.393	$P < 0.05$
$CL = \theta_1 \times e^{\theta_5 \text{ WT}}$	1902.113	-9.785	$P < 0.05$
$CL = \theta_1 \times \text{TB}^{\theta_5}$	1909.974	-1.924	n.s.
$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_5 \text{ Blood})$	1910.128	-1.770	n.s.
$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_5 \text{ Iron chelator})$	1909.732	-2.166	n.s.
$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_5 \text{ Splenectomy})$	1911.698	-0.200	n.s.
$CL = \theta_1 + \theta_5$ (Hgb/6.9)	1911.598	-0.300	n.s.
$CL = \theta_1 + \theta_5$ (Hct/23.56)	1911.553	-0.345	n.s.
$CL = \theta_1 \times \text{Alb}^{\theta_5}$	1911.897	-0.001	n.s.
$CL = \theta_1 \times (\text{SCr}/0.55)^{\theta_5}$	1911.897	-0.001	n.s.
$CL = \theta_1 + \theta_5$ (ALT/49)	1907.239	-4.659	$P < 0.05$
$CL = \theta_1 + \theta_5$ (AST/50)	1908.588	-3.310	n.s.
<b>แบบจำลองสมบูรณ</b>			
$CL = \theta_1 \times e^{\theta_5 \text{ WT}} \times (1 + \theta_6 \text{ Gender}) + \theta_7$ (ALT/49)	1897.754	-14.144	$P < 0.05$

#### 4.5.2. การหาแบบจำลองสมบูรณ์

ผลของการนำปัจจัยเรื่องน้ำหนัก เพศและระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรสเพิ่มเข้าไปในแบบจำลองเบื้องต้นเพื่อหาแบบจำลองสมบูรณ์ พบว่า ได้แบบจำลองสมบูรณ์ที่มีค่า Objective function value ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P\text{-value} < 0.05$ ) ดังแสดงในตารางที่ 26

แบบจำลองสมบูรณ์ แสดงดังนี้

$$CL = \theta_1 \times e^{\theta_5 \text{WT}} \times (1 + \theta_6 \text{Gender}) + \theta_7 (\text{ALT}/49)$$

เมื่อ CL = อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)

e = Exponential

WT = น้ำหนัก (กิโลกรัม)

Gender = 0 (เพศหญิง), Gender = 1 (เพศชาย)

ALT = ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส (ยูนิต/ลิตร)

$\theta_1 = \theta_{CL}$  = ค่าพารามิเตอร์ของอัตราการกำจัดยา

$\theta_5 = \theta_{WT}$  = ค่าพารามิเตอร์ของน้ำหนัก

$\theta_6 = \theta_{GENDER}$  = ค่าพารามิเตอร์ของเพศ

$\theta_7 = \theta_{ALT}$  = ค่าพารามิเตอร์ของระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส

4.5.3. การหาสมการที่ใช้ในการทำนายอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ที่ได้จากแบบจำลองสมบูรณ์ พบว่า หลังจากแทนค่าแต่ละ THETA ( $\theta$ ) ซึ่งได้จาก NONMEM ดังตารางที่ 27 ลงในแบบจำลองสมบูรณ์จะได้สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถใช้ทำนายอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนดังสมการต่อไปนี้

$$CL = 0.3320 \times \text{EXP}(0.0096 \text{WT}) \times (1 + 0.0547 \text{Gender}) + 0.0551 (\text{ALT}/49)$$

เมื่อ CL = อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)

EXP = Exponential

WT = น้ำหนัก (กิโลกรัม)

Gender = 0 (เพศหญิง), Gender = 1 (เพศชาย)

ALT = ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส (ยูนิต/ลิตร)



จากสมการที่ใช้ในการทำนายอัตราการทำจดยาเซฟไตรอะโซน ดังกล่าวข้างต้น พบว่า เพศและน้ำหนัก เป็นปัจจัยที่ถูกนำมาใช้ในการทำนาย ซึ่งสอดคล้องกับการที่ยาเซฟไตรอะโซนเป็นยาที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางไตโดย Glomerular filtration ประมาณร้อยละ 60 และการประมาณค่าการทำงานของไต มีความสัมพันธ์กับค่า Creatinine clearance ซึ่งค่านี้นับว่ามาจากอายุ น้ำหนัก เพศ และระดับครีอะตินินในเลือด

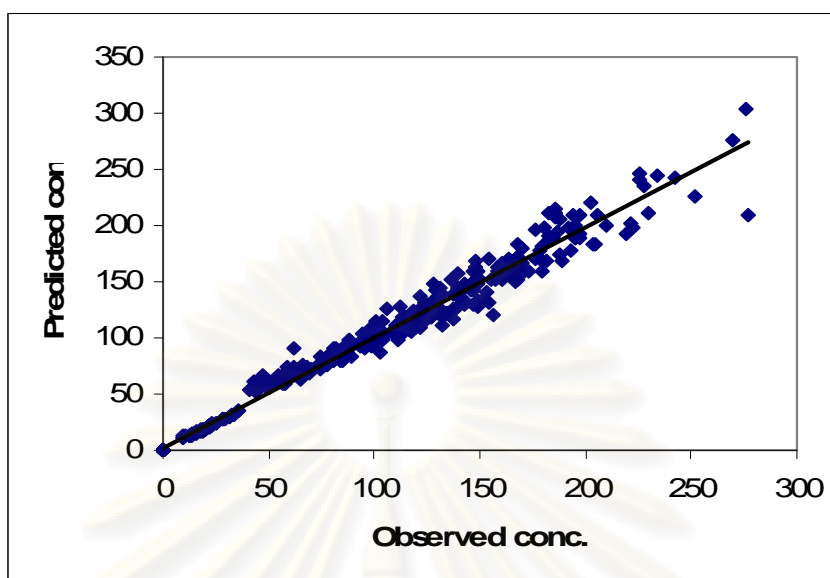
ส่วนระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ทำนายอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน เนื่องจาก ยาเซฟไตรอะโซนเป็นยาที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางตับประมาณร้อยละ 40 ความสมบูรณ์ของตับอาจส่งผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน เอนไซม์ดังกล่าวถูกสร้างขึ้นจากตับเป็นหลัก ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรสในเลือดถูกนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการติดตามความสมบูรณ์ของตับ หากตับมีความเสียหายจะสร้างเอนไซม์อะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรสมากขึ้น ทำให้ตรวจพบระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรสในปริมาณที่สูงขึ้น

ตารางที่ 27 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไตรอะโซนที่ประมาณได้จากแบบจำลองที่สมบูรณ์

ค่าพารามิเตอร์	ค่าพารามิเตอร์ที่ประมาณได้ (Estimated value)	ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (Standard error)
$\theta_{CL}$	0.3320	0.0664
$\theta_{WT}$	0.0096	0.0042
$\theta_{GENDER}$	0.0547	0.0664
$\theta_{ALT}$	0.0551	0.0281

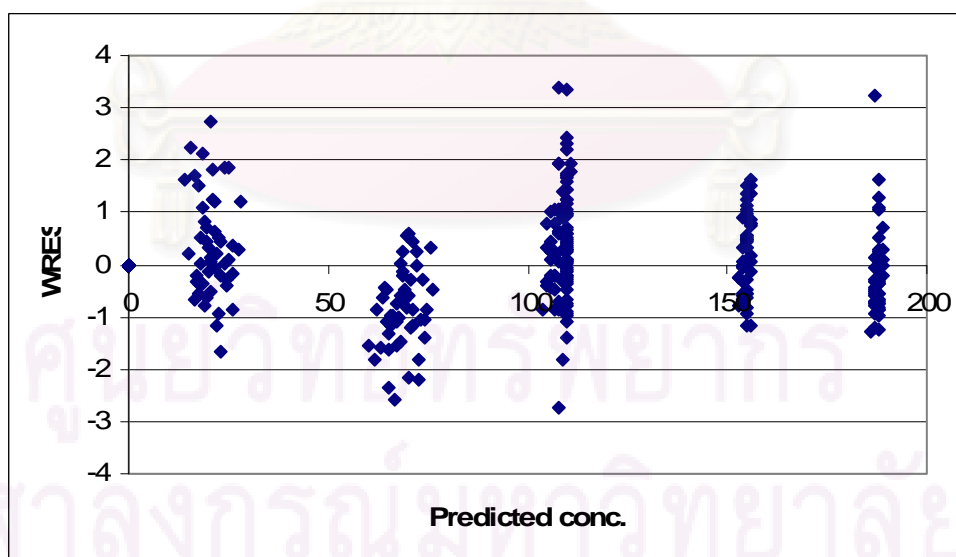
ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี ของค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองสมบูรณ์และค่าจริงที่เกิดขึ้นโดยพิจารณากราฟความสัมพันธ์ดังต่อไปนี้

4.5.3.1. การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Population predicted concentration ที่ได้จากแบบจำลองสมบูรณ์ กับ Observed concentration พบว่าทั้ง 2 ค่าสอดคล้องและมีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน ดังแสดงในภาพที่ 17



ภาพที่ 17 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง Population predicted concentration ที่ได้จากแบบจำลองที่สมบูร์น กับ Observed concentration

4.5.3.2.การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง PRED (Population predicted concentration) กับ WRES (Weighted residual error) ของแบบจำลองสมบูร์น แสดงดังภาพที่ 18 พบว่ามีค่าอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ ( $\pm 3$  ถึง  $\pm 5$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)



ภาพที่ 18 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระหว่าง PRED (Population predicted concentration) กับ WRES (Weighted residual error) ของแบบจำลองสมบูร์น

สรุปผลการวิเคราะห์หาแบบจำลองที่ใช้ทำนายอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีสร้างมาจากอาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีจำนวน 50 คน ซึ่งมีอายุอยู่ในช่วง 18 ถึง 49 ปี (อายุเฉลี่ย 32.64 ปี) และมีน้ำหนักอยู่ในช่วง 36 ถึง 64 กิโลกรัม (น้ำหนักเฉลี่ย 48.83 กิโลกรัม) ตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยแต่ละคนที่ถูกนำมาวิเคราะห์มีทั้งหมดคนละ 6 จุดเวลา (ยกเว้นอาสาสมัคร 1 คนที่ไม่สะดวกมาเจาะเลือด ณ ชั่วโมงที่ 24) นั่นคือตัวอย่างเลือดที่นำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองในครั้งนี้มีทั้งหมด 299 จุด พบว่า แบบจำลองที่สมบูรณ์ (full model) เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุดในการสร้างสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic equation) ที่ใช้ทำนายอัตราการกำจัดยา (clearance; CL) สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ดังสมการต่อไปนี้

$$CL = 0.3320 \times \text{EXP}(0.0096 \text{ WT}) \times (1 + 0.0547 \text{ Gender}) + 0.0551 (\text{ALT}/49)$$

เมื่อ CL = อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)

EXP = Exponential

WT = น้ำหนัก (กิโลกรัม)

Gender = 0 (เพศหญิง), Gender = 1 (เพศชาย)

ALT = ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส (ยูนิต/ลิตร)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย

### สรุปผลการวิจัย

การวิจัยเรื่องอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ผลการวิจัยสามารถสรุปผลได้ ดังนี้

1. วิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา มีความถูกต้องและเหมาะสม จากการตรวจสอบวิธีวิเคราะห์หาระดับยาเซฟไตรอะโซนในพลาสมา (Validate method) พบว่า วิธีวิเคราะห์มีความถูกต้อง, ความแม่นยำ, การค้นพบยาหลังการสกัด และความคงตัวของยาอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้
2. อาสาสมัครผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จำนวน 50 คน (ชาย 20 คน และหญิง 30 คน) ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย อาสาสมัครทุกคนได้รับยาเซฟไตรอะโซนโดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
3. อัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซนในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีจากแบบจำลองเบื้องต้น มีค่าเท่ากับ 0.595 ลิตร/ชั่วโมง
4. ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์โดย NONMEM คือ เพศ น้ำหนัก และระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส
5. สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถใช้ทำนายอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี คือ

$$CL = 0.3320 \times \text{EXP}(0.0096 \text{ WT}) \times (1 + 0.0547 \text{ Gender}) + 0.0551 (\text{ALT}/49)$$

เมื่อ CL = อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)

EXP = Exponential

WT = น้ำหนัก (กิโลกรัม)

Gender = 0 (เพศหญิง), Gender = 1 (เพศชาย)

ALT = ระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส (ยูนิต์/ลิตร)

แบบจำลองที่สมบูรณในการใช้ทำนายอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีที่ได้จากการวิจัยในครั้งนี้ มีเงื่อนไขในการใช้ คือ ผู้ป่วยควรมีอายุอยู่ในช่วง 18 ถึง 49 ปี มีน้ำหนักอยู่ในช่วง 36 ถึง 64 กิโลกรัม และมีระดับอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรสอยู่ในช่วง 10 ถึง 120 ยูนิต/ลิตร (อ้างอิงจากข้อมูลของกลุ่มประชากรเข้าร่วมการวิจัย) หากผู้ป่วยมีอายุหรือน้ำหนักเกินกว่าที่กำหนดไว้ อาจทำให้ความสอดคล้องพอดี ของค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองและค่าจริงที่เกิดขึ้นไม่อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

### ข้อเสนอแนะ

ปัจจัยเรื่องการได้รับยาขับธาตุเหล็กเป็นปัจจัยหนึ่งที่สะท้อนให้เห็นถึงการสะสมเหล็กในเนื้อเยื่อและอวัยวะของผู้ป่วยซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการทำลายออกจากร่างกายได้ แต่จากการวิจัยนี้พบว่า ค่า OFV ของแบบจำลองที่มีปัจจัยเรื่องการได้รับยาขับธาตุเหล็กแตกต่างจากค่า OFV ของแบบจำลองเบื้องต้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) อย่างไรก็ตามอีกปัจจัยหนึ่งที่สะท้อนให้เห็นถึงการสะสมของเหล็กในเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆในร่างกาย คือระดับเฟอริตินในเลือด (serum ferritin) ดังนั้นระดับเฟอริตินในเลือดเป็นอีกปัจจัยหนึ่ง ที่ควรนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาต่อไป

จากการวิจัยในครั้งนี้พบว่า นอกจากอัตราการกำจัดยาแล้ว ปริมาณการกระจายตัวของยา ยังเป็นค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อีกหนึ่งค่าในผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรคติดเชื้อในผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจอย่างยิ่งที่จะทำการศึกษาปริมาณการกระจายตัวของยาเซฟไตรอะโซน ปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อปริมาณการกระจายตัวของยาเซฟไตรอะโซน ตลอดจนแบบจำลองที่จะใช้ทำนายปริมาณการกระจายตัวของยาเซฟไตรอะโซนในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวาน-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีต่อไป

ศูนย์วิจัยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

- (1) จินตนา ศิรินาวิน, ชนินทร์ ลิ้มวงศ์, พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ, เสถียร สุขพณิชนันท์, วันชัย วนะทิ  
วนาวิน, วรวรรณ ต้นไพจิตร. ความรู้พื้นฐานธาลัสซีเมียเพื่อการป้องกันและควบคุม  
โรค. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน, 2547.
- (2) วันชัย วนะทิวนาวิน, วรวรรณ ต้นไพจิตร. ธาลัสซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: หมอ  
ชาวบ้าน, 2544.
- (3) อิศรางค์ นุชประยูร. Infections in asplenic patients. ใน สมเกียรติ วัฒนศิริชัยกุล, เกศรา  
อัศตตามงคล, มาเรียว วิกันติ, และสมชาย สันติวัฒนกุล, บรรณาธิการ. ภาวะติดเชื้อ :  
Molecular, Cellular to Clinical Basis, หน้า 1857-1859. กรุงเทพฯ : เม็ดทรายพริ  
ตัง, 2547.
- (4) Tankanilert, 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.
- (5) Sompam, 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.
- (6) Tankanilert, J., Howard, T.A., Tamsakulphong, A., et al. A pharmacokinetic study of  
paracetamol in Thai  $\beta$ -thalassemia/HbE patients. Eur J Clin Pharmacol 62  
(2006) : 51-59.
- (7) Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., and Lance L.L. Drug information  
handbook. Ohio: 15<sup>th</sup> edition. Lexi-comp, 2007.
- (8) Patel, I.H., et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. Antimicrob Agents  
Chemother 20 (1981) : 634-641.
- (9) Joynt, G.M., Lipman, J., Gomersall, C.D., Young, R.J., Wong, E.L.Y., and Gin, T. The  
pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients.  
J Antimicrob Chemother 47 (2001) : 421-429.
- (10) 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.

- (11) Whiting, B., Kelman, A.W., and Grevel, J. Population pharmacokinetics: Theory and application. Clin Pharmacokinet 11 (1986) : 387-401.
- (12) Aarons, L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 36 (1999) : 255-264.
- (13) Weiner, D. and Gabrielsson J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications, Taylor & Francis, 2001.
- (14) Aarons, L., Ahmed, I.A., and Deleu, D. Estimation of population pharmacokinetic parameters of free-phenytoin in adult epileptic patients. Archives of medical research 36 (2005) : 49-53.
- (15) Payen, S., Serreau, R., Munck, A., et al. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric and adolescent patients with acute infections. Antimicrob Agents Chemother 47 (2003) : 3170-3178.
- (16) Desoky, E.S.EL., Fuseau, E., Army, S.EL.D., and Cosson, V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patient. Eur J Clin Pharmacol 59 (2004) : 783-790.
- (17) Simon, N., Dussol, B., Sampol, E., et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone and pharmacodynamic considerations in hemodialysed patients. Clin Pharmacokinet 45 (2006) : 493-501.
- (18) สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล. เภสัชจลนศาสตร์คลินิก Clinical Pharmacokinetics. กรุงเทพฯ: โอเอส พรินติ้ง เฮาส์, 2541.
- (19) ราชบัณฑิตยสถาน. ศัพท์เภสัชศาสตร์ อังกฤษ-ไทย ไทย-อังกฤษ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน. กรุงเทพฯ: บริษัท คอนฟอร์ม จำกัด, 2551.
- (20) Schoenwald, R. D. Pharmacokinetic principles of dosing adjustments. Washington, D.C.: CRC press, 2001.
- (21) The United State pharmacopial convention. USP 24 / NF 19. Philadelphia: National Publishing, 2000.
- (22) Martindale, The extra pharmacopoeia. 31<sup>st</sup> edition. London: Royal pharmaceutical society, 1996.
- (23) McEvoy, G. K. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 2004.



- (24) Wahlby, U. Methadology studies on covariate model building in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis: Uppsala university; 2002.
- (25) Boeckmann, A.J., Sheiner, L.B., and Beal, S.L. NONMEM User's Guide. California : NONMEM project group, 1994.
- (26) ภริษา วิสุทธีวงศ์. ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของเฟนิโทอินในเด็กไทยที่เป็นโรคลมชัก. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต. ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2550.
- (27) Yukawa, E., Akiyama, K., Suematsu, F., Yukawa, M. and Minemoto, M. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese neonates. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 32 (2007): 381-386.
- (28) Xuana, D., Nicolau, D.P., Nightingale, C.H. Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. International Journal of Antimicrobial Agents 23 (2004): 291-295.
- (29) Botha, J. H., Preez, M.J., Miller, R. and Adhikari M. Determination of population pharmacokinetic parameters for amikacin in neonates using mixed-effect models. Eur J Clin Pharmacol 53 (1998): 337-341.
- (30) อรวรรณ ศรีสกุลชัย. ชีวสมมูลของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเซฟไตรอะโซน. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต. ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2538.
- (31) 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.
- (32) ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ. พจนานุกรมศัพท์การวิจัยและสถิติ Dictionary of research and statistics. กรุงเทพฯ: บริษัท ด้านสุทธาการพิมพ์ จำกัด, 2550.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

### เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการวิจัย** อัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะโซน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/  
ฮีโมโกลบินอี

#### ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ นางสาววรรณรัตน์ สุภาภุจนาเศรษฐ์

ที่อยู่ 54/5 หมู่บ้านธีรวรรณ ถนนพระยาสุเรนทร์ แขวงบางชัน เขตคลองสามวา กรุงเทพฯ 10510

เบอร์โทรศัพท์ 08-7810-7188

#### อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วันชัย ตรียะประเสริฐ

ที่อยู่ โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 08-9769-6472

#### อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ชื่อ รองศาสตราจารย์ นพ.อิศรางค์ นุชประยูร

ที่อยู่ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 08-1641-4797

#### เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียด เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

#### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีภาวะโลหิตจางเรื้อรังเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตกเป็นสาเหตุทำให้เพิ่มอัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจ ลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย และเลือดมีปริมาณมากขึ้น ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงยังเนื้อเยื่อต่างๆ เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งตับและไต ซึ่ง

อาจเพิ่มเมทา บอลิสมยาและการกำจัดยาออกจากร่างกายได้ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยที่อาจมีผลต่ออัตราการกำจัดยา เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ระดับความรุนแรงของโรค ระดับบิลิรูบินในเลือด ปริมาณเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ การใช้ยาฆ่าเชื้อเพนิซิลลิน และการใช้ยาขับธาตุเหล็ก

เซฟไตรอะซอนเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง นิยมใช้รักษาโรคติดเชื้อต่างๆ ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่เกิดภาวะติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยรายที่ตัดม้ามแล้วเกิดมีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ หรือมีไข้และปอดบวม ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามแล้วมักได้รับคำแนะนำให้รับประทานยาเพนิซิลลินเป็นประจำเพื่อลดความเสี่ยงที่จะมีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ แต่เมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยมีไข้ขึ้นมา แพทย์มักจะเลือกให้ยาเซฟไตรอะซอนเพื่อรักษาเชื้อที่อาจจะคือยา

ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะซอนในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี หาปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะซอน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี และสร้างสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ทำนายอัตราการกำจัดยาเซฟไตรอะซอน ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้วิจัยนัดหมาย เพื่อตรวจสุขภาพร่างกาย ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และบันทึกการยาที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการนี้มีจำนวนอย่างน้อย 63 คน อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับยาเซฟไตรอะซอนขนาด 1 กรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที และจะถูกเจาะเลือดทั้งหมด 6 ครั้งๆ ละ 5 มิลลิลิตร (1 ซ้อนชา) ในวันแรก (วันที่อาสาสมัครได้รับยา) อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือดทั้งหมด 5 ครั้ง ดังนี้ หลังจากเริ่มให้ยา 10-15 นาที, 30 นาที, 40-60 นาที, 2-3 ชั่วโมง และ 4-12 ชั่วโมง และในวันที่สอง อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือดอีก 1 ครั้ง หลังจากเริ่มให้ยา 24-36 ชั่วโมง ดังนั้นท่านจะเสียเวลาประมาณ 2 วัน ในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ เนื่องจากอาสาสมัครจะต้องได้รับการเจาะเลือดตรงตามเวลาที่กำหนดไว้ (เพื่อนำข้อมูลระดับยาในเลือดกับเวลา มาวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์) ดังนั้นในวันแรก อาสาสมัครจำเป็นต้องอยู่ที่โรงพยาบาลตลอดทั้งวัน โดยพักอยู่ที่ day-care facility แผนกผู้ป่วยนอก ชั้น 9 ตึก สก. (ผู้วิจัยได้รับความเอื้อเฟื้อจากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ตึก สก. ให้ใช้สถานที่โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย) ระหว่างที่อาสาสมัครรอเจาะเลือด อาสาสมัครสามารถเดินไปไหนมาไหนได้ โดยมีผู้วิจัยร่วม (นางสาววรุณรัตน์ สุกาญจนาศรัญ) และนางสาวนวรรตร์ ปัญจสวัสดิ์วงศ์ จัดหาอาหารกลางวัน

อาหารเย็น อาหารว่าง รวมทั้งอำนวยความสะดวกแก่อาสาสมัครระหว่างรอเจาะเลือดที่  
โรงพยาบาล

ตัวอย่างเลือดจะถูกนำไปวิเคราะห์ที่คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หลังจาก  
ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์เสร็จ ผู้วิจัยจะเก็บตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการวิเคราะห์ รวบรวมไว้ด้วยกัน  
แล้วจึงนำไปทิ้งในขยะอันตราย ของคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือ  
จากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการ  
ผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบเพื่อ  
ความปลอดภัย

### **ความเสี่ยงที่อาจได้รับ**

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาลดไขมันไตรอะโซโลนอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังนี้ อาการปวด  
ศีรษะ มึนงง ผื่นขึ้น คลื่นไส้ อาเจียน รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่ถูกรายงาน  
ด้วย

สำหรับการแพ้ยาชนิดรุนแรง หรือที่เรียกว่าอะนาไฟแลคซิส อาการแพ้ยาชนิดนี้จะเกิดกับ  
ทุกระบบโดยเฉพาะผิวหนัง ทางเดินหายใจ ระบบไหลเวียนโลหิตและหลอดเลือด และตา  
อาการแพ้ยาชนิดนี้จะเกิดภายหลังจากที่ท่านได้รับยาภายในไม่กี่นาที จนถึง 2-3 ชั่วโมง เริ่มต้นจะ  
มีอาการคันและบวมบริเวณที่ได้รับยา หลังจากนั้นจะมีผื่นลมพิษลามทั่วตัวโดยอาจจะเริ่มที่ฝ่ามือ  
ฝ่าเท้า ศีรษะ ผื่นจะลามทั้งตัวและคัน หนึ่งตา รอบปากบวม ผื่นหนึ่งแดง นอกจากนี้ท่านอาจรู้สึก  
เหมือนมีก้อนในลำคอ เสียงแหบเนื่องจากกล่องเสียงและสายเสียงบวม หลอดลมตีบทำให้หายใจ  
ลำบาก ซีพจรเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำ หน้ามืดเป็นลม

ดังนั้นระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย แพทย์จะอยู่เฝ้าระวังอาสาสมัครตลอดเวลาการศึกษา  
ในกรณีที่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ร้ายแรง แพทย์จะดำเนินการรักษาเบื้องต้นโดย Emergency  
kit ที่ได้จัดเตรียมไว้ แล้วส่งต่อไปยังแผนกฉุกเฉินของโรงพยาบาลทันที

### **ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด**

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซ้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่  
เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

### **ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน**

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับ  
นี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้ง

ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้นหากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลาหากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที

### **การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง**

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการต่างดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่าย

### **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการเข้าร่วมการวิจัย แต่ผลการวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ทางอ้อมต่อผู้ป่วยธาลัสซีเมียเพราะทำให้ทราบอัตราการกำเริบและปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำเริบยาเซฟไตรอะซอน ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ซึ่งมีประโยชน์ในการกำหนดขนาดยาให้แก่ผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษา ช่วยป้องกันและแก้ไขปัญหาการติดเชื้อ

### **ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย**

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ท่านต้องแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

โดยท่านสามารถติดต่อ รองศาสตราจารย์ นพ.อิศรางค์ นุชประยูร เบอร์โทรศัพท์ 08-1641-4797 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

### **อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย**

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้วผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมีในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้วิจัย รองศาสตราจารย์ นพ.อิศรางค์ นุชประยูร เบอร์โทรศัพท์ 08-1641-4797 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

### **ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย**

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ (ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบ)



### คำตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะได้รับค่าเดินทางเป็นจำนวนเงิน 200 บาท และค่าชดเชยค่าเสียเวลา 400 บาท

### การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่ให้ความร่วมมือ และไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา

### การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่านจากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัยมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่าน

จะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึกจากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้



ในการวิจัยครั้งนี้

3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่ท่านเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลเสียใดๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อร้องเรียนเกี่ยวกับการที่ผู้วิจัยไม่ปฏิบัติตามที่เขียนไว้ในเอกสารข้อมูลคำชี้แจง ท่านสามารถติดต่อได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย 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** อัตราการกำจัตยาเซฟไตรอะโซลในในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคเบา-ธาลัสซีเมีย/  
ฮีโมโกลบินอี

**วันที่ให้คำยินยอม** วันที่..... เดือน .....พ.ศ. ....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว .....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย หรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ การรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

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

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

**หมายเหตุ :** ในกรณีที่มีปัญหาหรือข้อสงสัยสามารถติดต่อได้ที่

ภญ. วรณรัตน์ สุกาญจนาศรุษย์ เบอร์โทรศัพท์ 08-7810-7188

**ภาคผนวก ค**  
**แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย**

รหัสผู้เข้าร่วมการวิจัย

วันที่   /   / 25

1. เพศ  ชาย  หญิง
2. วัน   เดือน   ปี (พ.ศ.)
3. น้ำหนัก   .   กิโลกรัม
4. ส่วนสูง   .   เซนติเมตร
5. ดัชนีมวลกาย (BMI)   .   กิโลกรัม/ตารางเมตร
6. ความดันโลหิต (BP)    /   มิลลิเมตรปรอท
7. ชีพจร (pulse)    ครั้ง/นาที
8. อุณหภูมิร่างกาย   .   °C
9. โรคประจำตัวอื่นๆ  ไม่มี  มี.....
10. ประวัติโรคหัดซี่มียในครอบครัว  ไม่มี  มี.....
11. ประวัติการแพ้ยา  ไม่แพ้  แพ้ยา.....
12. ประวัติทางสังคม  
 สูบบุหรี่  ไม่สูบ  สูบ.....มวน/วัน  
 ดื่มแอลกอฮอล์  ไม่ดื่ม  ดื่ม.....แก้ว/วัน
13. ยาที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับภายใน 2 อาทิตย์ก่อนที่จะได้รับยา ceftriaxone  
 .....  
 .....
14. ระดับความรุนแรงของโรคหัดซี่มีย  Mild  Intermediate  Major
15. การได้รับยาขับธาตุเหล็ก  ไม่ได้รับ  ได้รับโปรตระกูล .....
16. การได้รับเลือด  ไม่ได้รับ  ได้รับ  
 ถ้าได้รับเลือด ปริมาณเลือดที่ได้รับ ..... มิลลิลิตร/ครั้ง  
 ความถี่ที่ได้รับเลือด ..... จำนวนครั้งต่อเดือน  
 ได้รับเลือดครั้งสุดท้ายเมื่อ ...../...../..... กำหนดให้เลือดครั้งถัดไป ...../...../.....
17. การตัดม้าม  ไม่ได้ตัด  ตัด.....ปีที่ผ่านมา

## แบบบันทึกผลตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

รหัส □□□

วันที่ □□/□□/25□□

## ผลการตรวจร่างกาย

 ปกติ  ไม่ปกติ.....ตบ:  ไม่สามารถคลำได้  คลำได้ ขนาด □□.□□ เซนติเมตรม้าม:  ไม่สามารถคลำได้  คลำได้ ขนาด □□.□□ เซนติเมตร

## ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าที่ตรวจวัดได้
Hb	
Hct or PCV	
<b>Liver Function Test</b>	
AST	
ALT	
ALP	
Total Bilirubin	
Indirect Bilirubin	
Direct Bilirubin	
<b>Renal Function Test</b>	
BUN	
Scr	
Albumin	

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## แบบบันทึกข้อมูลการตรวจวัดระดับยา Ceftriaxone ในเลือด

รหัส □□□

วันที่ □□/□□/25□□

วันที่ที่เริ่มให้ยา Ceftriaxone: □□/□□/25□□ เวลา ที่เริ่มให้ยา □□.□□ น.

กำหนดการเจาะเลือดผู้ป่วย	เวลาที่เจาะเลือด	ระดับยา Ceftriaxone ในเลือด
ครั้งที่ 1:หลังเริ่มให้ยา 15 นาที		
ครั้งที่ 2:หลังเริ่มให้ยา 30 นาที (At the end of infusion)		
ครั้งที่ 3:หลังเริ่มให้ยา 40 นาที		
ครั้งที่ 4:หลังเริ่มให้ยา 2 ชั่วโมง		
ครั้งที่ 5:หลังเริ่มให้ยา 8 ชั่วโมง		
ครั้งที่ 6:หลังเริ่มให้ยา 24 ชั่วโมง		

หมายเหตุ.....

.....

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

รหัส □□□

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

หมาย

เหตุ.....

.....

ลงชื่อ.....

(รศ.นพ. อิศรางค์ นุชประยูร)

แพทย์ผู้ประเมิน



### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาววรุณรัตน์ สุกาญจนาศรชฐ์ เกิดเมื่อวันที่ 3 มกราคม 2525 จบการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2547 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2551 ปัจจุบันปฏิบัติงานในตำแหน่งเภสัชกร กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเวชธานี จังหวัดกรุงเทพมหานคร



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย