เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Pharmacokinetics of Alendronate Sodium in Chronic Kidney Disease Patients

ชลิตพล ณ นคร

Chalitpon Na nakorn

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Fulfillment of the Requirements for the Degree of

Master of Pharmacy in Clinical Pharmacy

Prince of Songkla University

2553

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
ผู้เขียน	นายชลิตพล ณ นคร
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	**คณะกรรมการสอบ**
……	…….. ประธานกรรมการ
(ดร.กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา)	(รองศาสตราจารย์ พญ.รัตนา ลีลาวัฒนา)
	……..... กรรมการ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม (ถ้ามี)	(รองศาสตราจารย์ ดร.อรอุมา โต๊ะยามา)
……	……..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร)	(รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร)
……	……..... กรรมการ
(พันเอก นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ)	(ดร.กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

……..…….

(ศาสตราจารย์ ดร.อมรรัตน์ พงศ์ดารา)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อวิทยานิพนธ์ เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ผู้เขียน นายชลิตพล ณ นคร

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก

ปีการศึกษา 2553

บทคัดย่อ

อะเลนโดรเนตเป็นยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน และโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ หลังจากยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว ยากลุ่มนี้จะกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อที่ปราศจากแคลเซียมและเนื้อเยื่อที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ โดยไม่ถูกแปรสภาพที่ตับและไม่มีการขับออกทางน้ำดี เช่นเดียวกับยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตชนิดอื่น ๆ แต่มีการขจัดยาออกทางไตเป็นหลัก การใช้ยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีประวัติกระดูกแตกหักมาก่อนจึงต้องคำนึงถึงประเด็นที่นี้ด้วย การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตที่มีรายงานส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การศึกษานี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตจากระดับยาในพลาสมาและปัสสาวะ โดยมีเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา คือ เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 $ม^2$ และได้รับยาอะเลนโดรเนตในรูปแบบรับประทานขนาด 70 มก. ต่อสัปดาห์มาไม่ต่ำกว่า 6 เดือน ทำเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะที่เวลาต่าง ๆ เป็นเวลา 10 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และวิเคราะห์หาปริมาณโดยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงที่ตรวจวัดด้วยฟลูออเรสเซนส์ ตัวอย่างปัสสาวะที่ได้จะผ่านกระบวนการสกัดโดยการตกตะกอนด้วยแคลเซียมในสภาวะด่าง ส่วนตัวอย่างพลาสมาที่ได้จะทำการตกตะกอนโปรตีนด้วยสารละลายกรด trichloroacetic ก่อนการตกตะกอนด้วยแคลเซียม จากนั้นทำตัวอย่างให้สะอาดขึ้นด้วยเทคนิคการสกัดด้วยตัวดูดซับของแข็ง โดยใช้ diethylamine (DEA) และผ่านการทำอนุพันธ์ด้วย 9-fluorenylmethyl chloroformate (FMOC) ก่อนวิเคราะห์หาปริมาณ การแยกสารจะใช้คอลัมภ์ชนิด คาร์บอน-18 และ mobile phase ประกอบด้วยสารละลายผสมของ acetonitrile-methanol-citrate/pyrophosphate buffers และค่อย ๆ เพิ่มสัดส่วนของตัวทำละลายอินทรีย์ จาก 32% เป็น 40% v/v ที่อัตราการไหล 1.5 มล./นาที ทำการตรวจวัดด้วยฟลูออเรสเซนส์ ที่ความยาวคลื่น 260 นม. (excitation) และ 310 นม. (emission) ที่อุณหภูมิ 35 °ซ อะเลนโดรเนตสามารถแยกออกจาก พามิโดรเนตที่ใช้เป็นสารมาตรฐานเทียบ ได้ที่เวลา 9.72 และ 11.45 นาที

ตามลำดับ ใช้เวลาในการวิเคราะห์รวม 40 นาที ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ มีค่าขีดจำกัดของการวัด เท่ากับ 5.13 นก./มล. เมื่อใช้พลาสมา 3 มล. และมีค่า 5.27 นก./มล. เมื่อใช้ปัสสาวะ 1 มล. ค่าต่ำสุดที่ตรวจวัดได้ ในพลาสมา 20.84 นก./มล. และในปัสสาวะ มีค่า 16.67 นก./มล. การทดสอบความเป็นเส้นตรงของเส้นกราฟมาตรฐาน ได้ผลเป็นเส้นตรง ที่ความเข้มข้น 0-100 นก./มล. ในพลาสมา และ 0-200 นก./มล. ในปัสสาวะ การทดสอบความถูกต้องในพลาสมา ได้ผลเท่ากับ 99.55%, 94.63% และ 98.48% ที่ความเข้มข้น 15, 40 และ 80 นก./มล. ตามลำดับ ส่วนการทดสอบความถูกต้องในปัสสาวะ ได้ผลเท่ากับ 82.47%, 119.88% และ 105.10% ที่ความเข้มข้น 5, 15 และ 40 นก./มล. ตามลำดับ ความแม่นยำของการทดสอบในพลาสมา อยู่ในช่วง 6.38-18.6% (within run) และ 9.93-13.2% (between run) ความแม่นยำของการทดสอบในปัสสาวะ อยู่ในช่วง 1.54-14.3% (within run) และ 2.58-19.7% (between run) เมื่อเก็บตัวอย่างไว้ในอุณหภูมิ -20 °ซ เป็นเวลา 45 วันเพื่อทดสอบความคงตัว พบว่าปริมาณยาคงเหลือในพลาสมา มีค่าเท่ากับ 97.0% และ 97.7% ที่ความเข้มข้น 50 และ 150 นก./มล. ตามลำดับ

ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน ที่เข้าร่วมการศึกษา มีอายุระหว่าง 43-81 ปี มีค่าการทำงานของไตระหว่าง 39.02-59.84 มล./นาที/1.73 $ม^2$ ค่าเฉลี่ย (ช่วง) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นดังนี้ ระดับยาสูงสุดในพลาสมา 59.9 (42.7-77.1) นก./มล. พื้นที่ใต้กราฟระดับยาในพลาสมา 286.5 (215.8-332.4) นก.ชม./มล. ค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมา 4.47 (3.65-12.8) ชม., และค่าการกำจัดยา 249.4 (177.6-321.2) ล/ชม. ส่วนอัตราการขับยาออกสูงสุดทางปัสสาวะและปริมาณยาที่ขับออกทางปัสสาวะทั้งหมด มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 46.49 มคก./ชม. และ 209.6 มคก. ตามลำดับ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากระดับยาในพลาสมาและปัสสาวะของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 7 คน มีค่าใกล้เคียงกันกับการศึกษาที่มีมาก่อนหน้า ผลการศึกษาแสดงว่า ค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในพลาสมาที่มีค่าเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง ซึ่งสอดคล้องกับค่าคงที่ในการกำจัดยาและค่าการกำจัดยาที่ลดลง และค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ข้อมูลการกำจัดยาทางปัสสาวะแสดงแนวโน้มเดียวกันที่แสดงว่าอัตราการขับออกสูงสุดและปริมาณยาที่ขับออกทางปัสสาวะมีค่าน้อยลง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับ ปริมาตรการกระจายยา ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่มีความสำคัญในการอธิบายผลการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เช่น ค่าการกำจัดยา และค่าครึ่งชีวิตของยา เป็นต้น

Thesis Title Pharmacokinetics of Alendronate Sodium in Chronic Kidney Disease Patients

Author Mr. Chalitpon Na nakorn

Major Program Clinical Pharmacy

Academic Year 2010

ABSTRACT

Alendronate is an antiresorptive agent with proven benefit in the prevention and treatment of postmenopausal and corticosteroid-induced osteoporosis. After oral absorption, it was normally distributed to non-calcified tissue and calcified tissue. Alendronate is neither subjected to hepatic metabolism nor biliary excretion. It was exclusively eliminated via renal excretion. Alendronate therapy in patients with chronic kidney disease (CKD) who sustain a bone fracture is increasingly relevant. Although a number of pharmacokinetic studies in healthy subjects have been recently reported, pharmacokinetic of alendronate in impaired renal function have not been investigated. The purpose of this study is to investigate pharmacokinetic of alendronate in CKD patients using plasma and urine data. Patients diagnosed with CKD (GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) receiving alendronate sodium 70 mg once weekly for at least 6 months were enrolled in the study. Healthy volunteers were also recruited in the study and received a single dose of 70 mg alendronate sodium tablet. Blood and urine samples were collected for 10 hours after administration. High-performance liquid chromatographic (HPLC) technique with fluorescence detection was employed for the determination of alendronate in plasma and urine. The sample preparation technique involved co-precipitation of alendronate in the sample with calcium chloride and potassium phosphate under alkaline condition. Plasma samples were cleaned up by precipitation of plasma protein using TCA prior to calcium coprecipitation step. Subsequent cleanup process was performed by solid-phase extraction (SPE) using diethylamine (DEA) cartridge. The analyte was finally derivatized with 9-fluorenylmethyl chloroformate (FMOC) and subjected to HPLC analysis. Separation was performed on a C_{18} column and mobile phase consists of acetronitrile-methanol-citrate/pyrophosphate buffers. Percentage of the organic solvent in the mobile phase was increased from 32% to 40% v/v at a constant flow rate 1.5

ml/min. Fluorescence detection was operated at 260 nm (excitation) and 310 nm (emission). At 35^{o}C, alendronate was well separated from pamidronate (IS) with retention time of 9.72 and 11.45 min, respectively. Total analysis time was 40 minutes per sample. The method was validated accordingly: LOD = 5.13 ng/ml using 3 ml plasma; LOD = 5.27 ng/ml urine using 1 ml urine; LLOQ = 20.84 ng/ml in plasma and 16.67 ng/ml urine. The calibration curves were linear over the concentration range of 0.0-100 ng/ml and 0.0-200 ng/ml with $r^2 > 0.99$ for plasma and urine, respectively. Accuracy in plasma were 99.55%, 94.63% and 98.48% at 15, 40 and 80 ng/ml, respectively. Accuracy in urine were 82.47%, 119.88% and 105.10% at 5, 15 ng/ml and 40 ng/ml, respectively. Precisions in plasma ranged from 6.38-18.6% (within-run) and 9.93-13.2% (between-run). Precisions in urine ranged from 1.54-14.3% (within-run) and 2.58-19.7% (between-run). respectively. When stored at -20°C for 45 days, the amount of alendronate in plasma was 97.0% and 97.7% of initial amount at 50 and 150 ng/ml, respectively.

Eight CKD patients at 43-81 years and GFR 51.92 (range 39.02-59.84) ml/min/1.73 m^2 were included in the study. The mean (range) of the following pharmacokinetic parameters were AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, and C_{max} were 220.8 (84.97 to 114.47) ng.h/ml, 286.5 (86.09 to 115.59) ng.h/ml, and 59.9 (82.37 to 110.71) ng/ml, respectively. Maximum urinary excretion rate and total amount excreted in urine were 46.5 μg/ml and 209.6 μg, respectively. Both plasma pharmacokinetic data and urinary excretion data from healthy volunteers were consistent with previously reported values. Results in CKD patients showed elevated AUC and elimination half-life but reduced k_e and Cl/F. Well corresponding to plasma data, urinary excretion profile showing low total amount excreted and low maximum excretion rate in CKD patients was observed. Whether distribution pattern was altered remained inconclusive. Volume of distribution can assist in delineating the altered pharmacokinetic parameters (i.e. clearance and elimination half life) in CKD patients.

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(3)
ABSTRACT	(5)
กิตติกรรมประกาศ	(7)
สารบัญ	(8)
รายการตาราง	(12)
รายการภาพประกอบ	(15)
สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ	(19)
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความเป็นมาของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์	
1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก	6
1.2.2 วัตถุประสงค์รอง	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	
2.1 ข้อมูลยาที่ใช้ทำการศึกษา	
2.1.1 ตัวยาสำคัญ	7
2.1.2 ข้อบ่งใช้	8
2.1.3 ขนาดและการบริหารยา	8
2.1.4 ข้อห้ามใช้	9
2.1.5 ข้อควรระวัง	9
2.1.6 ปฏิกิริยาระหว่างยา	10
2.1.7 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	11
2.2 เภสัชวิทยา (Pharmacology)	11
2.3 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)	18
2.3.1 การดูดซึม (absorption)	19
2.3.2 การกระจายตัวของยา (distribution)	20

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

2.3.3 การขจัดยา (elimination) 22

2.4 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Bisphosphonates 26

2.4.1 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีหลังหมดประจำเดือน 27

- ผลไม่พึงประสงค์ของยากลุ่ม Bisphosphonates 28

2.4.2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Bisphosphonates ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง 31

2.5 การศึกษาพัฒนาวิธีวิเคราะห์ยา alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะ 35

บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 คำจำกัดความ 42

3.2 ขอบเขตการศึกษา 43

3.3 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา 43

3.3.1 จำนวนตัวอย่าง 43

3.3.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

3.3.2.1 เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วย 44

3.3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครสุขภาพดี 46

3.4 วิธีดำเนินการศึกษา 47

3.4.1 วิธีการเตรียมผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนเริ่มการศึกษาและขั้นตอนในการศึกษา 48

3.4.2 การเก็บตัวอย่างเลือดและตัวอย่างปัสสาวะ 50

3.4.3 การเฝ้าระวังความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยระหว่างการศึกษา 50

3.4.4 การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง 51

3.5 วัสดุที่ใช้ในการศึกษา

3.5.1 วัสดุทางการแพทย์ 59

3.5.2 วัสดุและสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์ปริมาณยาในพลาสมาและปัสสาวะ

3.5.2.1 สารเคมี 60

3.5.2.2 อุปกรณ์เคมี 61

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.6 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา	61
3.7 ระยะเวลาทำการศึกษา	62
3.8 สถานที่ทำการศึกษา	62
3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล	
3.9.1 การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic analysis)	63
3.9.2 การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistic analysis)	64
บทที่ 4 ผลการศึกษาและอภิปรายผลการศึกษา	
4.1 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์และผลการวิเคราะห์ยา	65
4.1.1 Specificity/Selectivity	65
4.1.2 Lower limit of detection (LOD) and Lower limit of quantification (LLOQ)	68
4.1.3 Linearity/Standard calibration curve	
4.1.3.1 Standard calibration curve ในพลาสมา	68
4.1.3.2 Standard calibration curve ในปัสสาวะ	69
4.1.4 Accuracy และ Precision (within run and between run)	70
4.1.5 Recovery	71
4.1.6 Stability (Long-term stability)	72
4.2 ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics study results)	
4.2.1 เภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ในอาสาสมัครสุขภาพดี	74
4.2.1.1 ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัครสุขภาพดีที่เข้าร่วมการศึกษา	74
4.2.1.2 ผลการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์	75
4.2.2 เภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	80
4.2.2.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	80
4.2.2.2 ผลการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์	81
4.3 อภิปรายผลการศึกษา	86
บทที่ 5 สรุปผลการศึกษา	93

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บรรณานุกรม	95
ภาคผนวก	99
ประวัติผู้เขียน	148

รายการตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	วิธีวิเคราะห์ปริมาณยา alendronate ในชีวของเหลวโดย HPLC–fluorescence detection	38
2.2	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean ± SD) ของยา alendronate ในรูปแบบรับประทานที่ได้จากการศึกษา 2 การศึกษา	39
2.3	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean ± SD) ของยา alendronate ในรูปแบบรับประทานที่ได้จากการศึกษา 2 การศึกษา	40
3.1	ปริมาตรสารละลายมาตรฐาน alendronate ที่เติมลงใน blank plasma เพื่อให้ได้ความเข้มข้นระหว่าง 5-100 ng/ml	53
3.2	ปริมาตรสารละลายมาตรฐาน alendronate ที่เติมลงใน blank urine เพื่อให้ได้ความเข้มข้นระหว่าง 5-200 ng/ml	53
4.1	ขีดจำกัดในการตรวจวัดและขีดจำกัดในการหาปริมาณยา alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะ	68
4.2	Accuracy และ Precision (within run and between run) ของ alendronate จากการทดสอบในพลาสมา	71
4.3	Accuracy และ Precision (within run and between run) ของ alendronate จากการทดสอบในปัสสาวะ	71
4.4	Recovery ของ alendronate และ pamidronate จากการทดสอบในพลาสมาและปัสสาวะ	72
4.5	ผลการทดสอบ Long-term stability ของยา alendronate ในพลาสมา	72
4.6	สรุปผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณ alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะ	73
4.7	ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัครสุขภาพดีที่เข้าร่วมการศึกษา	75
4.8	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี	76
4.9	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะจากอาสาสมัครสุขภาพดี	78
4.10	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้าร่วมการศึกษา	81
4.11	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	82
4.12	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	84

รายการตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
4.13	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดีหลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg (Fosamax®) เปรียบเทียบกับการศึกษาที่มีรายงานมาก่อน	91
4.14	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะของอาสาสมัครสุขภาพดีหลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg (Fosamax®) เปรียบเทียบกับการศึกษาที่มีรายงานมาก่อน	92
A1	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนเข้าร่วมการศึกษา	127
A2	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครสุขภาพดีก่อนเข้าร่วมการศึกษา	130
A3	ข้อมูลระดับยาในพลาสมาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน ที่เวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด	132
A4	ข้อมูลระดับยาในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน ที่เวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด	133
A5	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากข้อมูลระดับยาในพลาสมาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 8 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด	134
A6	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากข้อมูลระดับยาในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 7 คน หลังรับประทานยาalendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด	135
A7	ค่า Excretion rate และ ค่า Amount excrete in urine ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 8 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด	144
A8	ค่า Excretion rate และ ค่า Amount excrete in urine ของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 7 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด	145

รายการตาราง (ต่อ)

ตารางที่ **หน้า**

A9 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 8 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด 146

A10 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด 147

รายการภาพประกอบ

รูปที่		หน้า
2.1	โครงสร้างของยาที่ใช้ทำการศึกษา	7
2.2	ส่วนประกอบที่สำคัญของเซลล์กระดูกและ biochemical markers	12
2.3	กระบวนการ bone remodeling ของกระดูก	13
2.4	โครงสร้างของ pyrophosphate กับโครงสร้างของยากลุ่ม bisphosphonates	13
2.5	โครงสร้างของยากลุ่ม BPs ที่ปราศจากไนโตรเจนในโครงสร้าง	14
2.6	โครงสร้างของยากลุ่ม BPs ที่มีไนโตรเจนในโครงสร้าง	15
2.7	โครงสร้างของ adenosine triphosphate (ATP) ปกติ เปรียบเทียบกับโครงสร้างของ AppCp metabolites (toxic ATP) ของยา clodronate ที่อยู่ในรูปของ $AppCCl_2p$	16
2.8	Mevalonate pathway ในการสังเคราะห์ cholesterol และแสดงตำแหน่งออกฤทธิ์ของยากลุ่ม nBPs ในการยับยั้งเอนไซม์ FPP synthase	18
2.9	แผนภาพแสดงจลนศาสตร์ของยากลุ่ม BPs ซึ่งมีลักษณะเป็น 3 compartments	22
2.10	กราฟแสดงระดับยา alendronate ในพลาสมากับเวลาที่ได้จากหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านม หลังจากบริหารยา alendronate ขนาด 10 mg แบบ IV infusion	23
2.11	ปริมาณยาที่ขับออกในปัสสาวะในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะ metastasis หลังจากบริหารยา alendronate ขนาด 10 mg แบบ IV infusion เป็นเวลา 2 ชั่วโมง	24
2.12	กราฟแสดงระดับยา alendronate ในพลาสมากับเวลาที่ได้จากอาสาสมัครสุขภาพดีหลังจากรับประทานยา alendronate sodium 70 mg	25
2.13	อัตราการขจัดออกทางไต (excretion rate) ของยา alendronate กับเวลาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา alendronate sodium tablet (Fosamax®) 70 mg	25
4.1	Chromatogram ของ alendronate จากการทดสอบในพลาสมา	66
4.2	Chromatogram ของ alendronate จากการทดสอบในปัสสาวะ	67
4.3	กราฟมาตรฐานของสัญญาณระหว่าง alendronate เปรียบเทียบกับ pamidronate ในพลาสมา	69

รายการภาพประกอบ (ต่อ)

รูปที่		หน้า
4.4	กราฟมาตรฐานของสัญญาณระหว่าง alendronate เปรียบเทียบกับ pamidronate ในปัสสาวะ	70
4.5	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	77
4.6	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาเฉลี่ยของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	77
4.7	แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดยาทางปัสสาวะ (Mean urinary excretion rate) กับเวลา (Mid time) ในอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	79
4.8	กราฟแสดงปริมาณที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ (Mean cumulative amount excrete in urine) กับเวลา (Mid time) ในอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	79
4.9	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	83
4.10	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมาเฉลี่ยกับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	83
4.11	แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดยาทางปัสสาวะ (Mean urinary excretion rate) กับเวลา (Mid time) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ภายหลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	85
4.12	กราฟแสดงปริมาณที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ (Mean cumulative amount excrete in urine) กับเวลา (Mid time) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	85
4.13	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและจากอาสาสมัครสุขภาพดีหลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	88

รายการภาพประกอบ (ต่อ)

รูปที่		หน้า
4.14	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า GFR กับ $AUC_{0-\infty}$	89
4.15	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า GFR กับ Cl/F	89
4.16	กราฟแสดงอัตราการกำจัดยาทางปัสสาวะ (Mean urinary excretion rate) กับเวลา (Mid time) ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	90
4.17	กราฟแสดง Mean cumulative amount excrete in urine กับเวลา (Mid time) ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด	90
4.18	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า GFR กับ R_{max}	91
A1	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 1	136
A2	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 2	136
A3	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 3	137
A4	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 4	137
A5	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 5	138
A6	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 6	138
A7	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 7	139
A8	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 8	139

รายการภาพประกอบ (ต่อ)

รูปที่		หน้า
A9	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 1	140
A10	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 2	140
A11	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 3	141
A12	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 4	141
A13	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 5	142
A14	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 6	142
A15	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 7	143

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาของปัญหา

โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีความหนาแน่นมวลกระดูกลดน้อยลง รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะโครงสร้างของกระดูก (low bone mass and micro-architectural deterioration of the bone tissue) ทำให้กระดูกไม่สามารถรับน้ำหนักหรือทนแรงกดดันได้ตามปกติ ส่งผลให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกและการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของกระดูก ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกเปราะแตกหักได้ง่าย[1,2,3] โรคกระดูกพรุนมีผลให้เกิดการแตกหักของกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) รวมทั้ง กระดูกส่วนอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (non-vertebral fracture) ได้แก่ กระดูกส่วนเอว/สะโพก กระดูกเชิงกราน กระดูกต้นแขนและกระดูกต้นขา[3] ส่งผลให้เกิดการเจ็บป่วย และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (quality of life) ลดลง เนื่องจากความเจ็บปวดจากกระดูกหักและการมีโครงสร้างของกระดูกเปลี่ยนแปลงผิดรูป อีกทั้งยังส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตได้อีกด้วย[1]

โครงสร้างของกระดูกโดยทั่วไป จะประกอบด้วยสารอินทรีย์ชนิดคอลลาเจน (collagen) ซึ่งสังเคราะห์จากโปรตีน และก่อตัวเป็นฐานให้สารอนินทรีย์ต่าง ๆ เช่น แคลเซียม ฟอสเฟตมาตกผลึกและเกาะตัว จนแปรสภาพกลายเป็นของแข็ง ที่สามารถรับน้ำหนักและมีความยืดหยุ่นในตัวเอง ในระดับเซลล์ เซลล์กระดูกมี 2 ชนิดคือ เซลล์ที่ทำหน้าที่เป็นตัวสร้างกระดูก (bone formation) คือ osteoblast cells และเซลล์ที่ทำหน้าที่เป็นตัวสลายกระดูก (bone resorption) คือ osteoclast cells โดยปกติแล้วกระบวนการสร้างกระดูกจะเป็นลักษณะเป็นแบบไดนามิก คือมีการเคลื่อนไหวถ่ายเทกันอยู่ตลอดเวลา มีการสร้างขึ้นใหม่และสลายของเดิมสลับกันไป เรียกว่ากระบวนการสร้างและทำลายกระดูก ซึ่งสามารถแบ่งระยะของกระบวนการ bone remodeling ได้เป็น 3 ระยะ คือ ในเด็กและวัยรุ่น จะมีการสร้างกระดูกมากกว่าการทำลายกระดูกมากกว่า 10 เท่า เมื่อเทียบกับวัยผู้ใหญ่ เนื่องจากอยู่ในระยะของการเจริญเติบโต และจะหยุดเมื่ออายุประมาณ 20 ปี ส่วนในวัยผู้ใหญ่หรือวัยเจริญพันธุ์ จะมีการสร้างและการทำลายกระดูกในระดับสมดุล แต่เมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น หรือเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนในเพศหญิง จะพบว่ามีการทำลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูก ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนขึ้นในวัยนี้ [1,4]

สาเหตุหลักของการเกิดโรคกระดูกพรุน เกิดจากการขาดความสมดุลระหว่างการสร้างกระดูก (bone formation) และการทำลายกระดูก (bone resorption) โดยกระบวนการทำลายกระดูกจะมีมากกว่ากระบวนการสร้างกระดูก กระบวนการ bone remodeling ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนนั้น การกัดเซาะกระดูกโดย osteoclast cells จะทำให้เกิดโพรงที่ลึก ทำให้การซ่อมแซมกระดูกโดย osteoblast cells ทำได้ไม่เต็มที่ อีกทั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังพบว่า osteoclast cells มีจำนวนเพิ่มมากขึ้น และมีการทำงานของ osteoblast cells ลดลง ส่งผลให้กระดูกมีรูพรุนเพิ่มมากขึ้น อาการของโรคจะพบจากการเกิดการแตกหักของกระดูก ที่พบบ่อย ได้แก่ การแตกหักของกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) การแตกหักของกระดูกระยางค์ (fracture of distal radius) โดยเฉพาะกระดูกแขน (forearm fracture) และการแตกหักของกระดูกสะโพก (hip fracture)[1,2] ปัจจุบัน โรคกระดูกพรุนจัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญปัญหาหนึ่ง ที่ส่งผลให้ภาวะความเจ็บป่วยและอัตราการตายเพิ่มขึ้น (increase morbidity and mortality) ทั้งในประเทศไทยและประเทศอื่น ๆ ทั่วโลก

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ได้จัดระดับความรุนแรงของโรค โดยอ้างอิงจากค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mass density; BMD) ที่วัดเป็นค่า T-score เทียบกับค่าที่วัดได้ในคนปกติ จึงสามารถจัดแบ่งความรุนแรงของโรคได้เป็น 4 กลุ่ม[1] ดังนี้

1. กลุ่ม normal BMD เป็นกลุ่มที่มี T-score มากกว่า -1.0 เมื่อเทียบกับคนปกติ
2. กลุ่ม osteopenia (low BMD) เป็นกลุ่มที่มีค่า T-score ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 อีกทั้งผลจากการทำ x-ray แสดงให้เห็นถึงการลดลงของมวลกระดูกแล้ว
3. กลุ่ม osteoporosis เป็นกลุ่มที่มีค่า T-score ต่ำกว่า -2.5
4. กลุ่ม severe osteoporosis เป็นกลุ่มที่มีค่า T-score ต่ำกว่า -2.5 และได้รับความเจ็บป่วยจากภาวะกระดูกแตกหักแล้ว

จากการสำรวจความชุกของโรคโดย The National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES III) ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า 13-17% มีค่า BMD อยู่ในกลุ่ม osteoporosis, 27-50% มีค่า BMD อยู่ในกลุ่ม osteopenia และ 70% ของประชากรเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 80 ปี เป็น post-menopausal osteoporosis[1]

การที่มีค่า BMD ต่ำ ไม่ได้เป็นปัจจัยเดียวที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่พบว่ามีผลต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและการแตกหักของกระดูก ได้แก่ ปัจจัยด้านเพศ กล่าวคือ ในช่วงอายุมากกว่า 50 ปี จะพบการเกิดโรคในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ทั้งนี้ เนื่องจาก เพศชายจะมีขนาดของกระดูกที่ใหญ่และมีความหนาแน่นของมวลกระดูกที่มากกว่าเพศหญิงประมาณ 10-15% อีกทั้งในเพศชายไม่ได้รับผลกระทบจากระดับฮอร์โมนเพศที่ลดลงในช่วง 5-8 ปีแรกของการหมดประจำเดือนในเพศหญิง จะมีค่า BMD ลดลง 3-5% ต่อปี หลังจาก

นั้นจะลดลงเหลือประมาณ 1-2% ต่อปี[1] แต่ด้วยลักษณะกิจกรรมที่แตกต่างกันระหว่างชายกับหญิง อัตราการเสียชีวิตเนื่องจากกระดูกหักในเพศชายจะมากกว่าเพศหญิงในช่วงอายุนี้[1,2] นอกจากนี้ปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น น้ำหนักตัวน้อย การขาดการออกกำลังกาย การได้รับปริมาณแคลเซียมและวิตามินดีไม่เพียงพอ (low calcium and vitamin D intake) โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) การได้รับยาในกลุ่มคอติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ภาวะ hypogonadism ภาวะ hyperparathyroidism การดื่มชา กาแฟในปริมาณสูง (high caffeine intake) การสูบบุหรี่หรือดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ และเคยมีประวัติกระดูกแตกหักมาก่อนหน้า ล้วนแต่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้มากขึ้นและเร็วขึ้น[1,3]

ในปัจจุบันการเกิดโรคกระดูกพรุนจัดว่าเป็นปัญหาที่สำคัญในกลุ่มผู้ป่วย CKD ซึ่งรวมไปถึงในกลุ่มผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD) ด้วย[5] ซึ่งเป็นผลจากหลายสาเหตุ ได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการ ภาวะการขาดแคลเซียมและวิตามินดีในผู้ป่วย CKD เนื่องจากขั้นตอนสุดท้ายของการสร้าง active form ของวิตามินดี (1,25-dihydroxyvitamin D หรือ calcitriol) เกิดขึ้นที่ไต และวิตามินดีจะช่วยกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้เล็ก ดังนั้น การขาด calcitriol จึงส่งผลทางอ้อมให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในเลือดลดต่ำลง เมื่อรวมกับปัญหาการคั่งของฟอสเฟตในเลือด (hyperphosphatemia) ซึ่งมักพบได้ในผู้ป่วย CKD ระยะท้าย ๆ จะเร่งการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์เพิ่มมากขึ้น ก่อให้เกิดภาวะ secondary hyperparathyroidism ตามมาได้ โดยระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนจะเริ่มสูงขึ้นก่อนการลดต่ำลงของระดับแคลเซียมในเลือด การสูงขึ้นของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนจะกระตุ้นให้เกิด bone resorption เพื่อปลดปล่อยแคลเซียมออกมาในเลือดเพื่อชดเชยระดับแคลเซียมที่ลดต่ำลง การมีภาวะ hyperparathyroidism ต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน จะทำให้เกิดการทำลายกระดูกอย่างไม่หยุดยั้งจนเกิดภาวะกระดูกพรุนตามมาได้ ในระยะแรกผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการ แต่เมื่อผ่านไปเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการปวดตามกระดูกและกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง และกระดูกหักตามมา การลดต่ำลงของระดับแคลเซียมในเลือด (hypocalcemia) ควบคู่กับภาวะ hyperphosphatemia และภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ก็มีส่วนกระตุ้นการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ให้เพิ่มมากขึ้นได้เช่นกัน โดยหากไม่สามารถควบคุมภาวะ hyperphosphatemia ได้ จะทำให้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัวและโรคหัวใจตามมาได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วย CKD ระยะท้าย ๆ และผู้ป่วย ESRD ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วย CKD ได้แก่ การใช้ยากลุ่ม corticosteroids หรือ heparin ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ภาวะ hypogonadism และภาวะ hyperprolactinemia[5,6,7,8]

การรักษาโรคกระดูกพรุน มีจุดประสงค์สำคัญ คือ เพื่อลดความรุนแรงของอาการของโรค ได้แก่ ลดอาการเจ็บปวด และเพิ่มมวลกระดูก อีกทั้งลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูก

แตกหักในอนาคต[2] โดยจะแบ่งการรักษาออกเป็น 2 ส่วนควบคู่กัน คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacologic treatment) และการรักษาโดยการใช้ยา (pharmacologic treatment) การรักษาโดยไม่ใช้ยาเป็นการรักษาโดยการลดความเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจส่งผลให้เกิดกระดูกพรุน และส่งผลให้เกิดการแตกหักของกระดูกได้ง่าย ได้แก่ การออกกำลังกายโดยการยืดกล้ามเนื้อ การป้องกันการหกล้มซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดกระดูกแตกหัก การลดการสูบบุหรี่ และดื่มแอลกอฮอล์ การรับประทานอาหารให้ได้สารอาหารที่จำเป็นให้ครบทุกหมู่ และการได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริม เป็นต้น[6] ส่วนการรักษาโดยการใช้ยานั้นจะติดตามการรักษาโดยใช้ BMD ซึ่งสามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกเปราะหักได้มากกว่า 50%[2]

การรักษาโดยการใช้ยา การเริ่มการรักษาจะใช้ค่า BMD เป็นหลัก ร่วมกับการพิจารณาปัจจัยเสี่ยง โดยจะเริ่มทำการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยต่อไปนี้ คือ หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ $\geq$ 65 ปี ที่มีค่า BMD T-score น้อยกว่า -2 และไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ หรือ BMD น้อยกว่า -1.5 แต่มีปัจจัยเสี่ยง $\geq$ 1 ปัจจัย หรือหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีประวัติ vertebral fracture หรือ hip fracture มาก่อน ส่วนการรักษาในผู้ป่วยเพศชายนั้น จะเริ่มรักษาเมื่อมี BMD T-score น้อยกว่า -2 หรือมีอายุ 50 ปีขึ้นไป และมี BMD T-score $\leq$ -2.5 หรือมีประวัติกระดูกแตกหักมาก่อน[3,9] และในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปีทั้งเพศหญิงและชาย[1] โดยยาที่ใช้ในการรักษาจะเป็นยาที่ช่วยเพิ่มมวลกระดูกโดยการยับยั้ง bone resorption และเพิ่ม bone formation[2] ได้แก่ ยากลุ่ม bisphosphonates การรักษาด้วย estrogen/hormone replacement therapy ยากลุ่ม selective estrogen-receptor modulators (SERMs) ได้แก่ raloxifene, testosterone therapy ยากลุ่ม parathyroid hormone (PTH) ได้แก่ teriparatide, calcitonin และ strontium renelate ร่วมกับการได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริมในผู้ป่วยทุกราย[1,2,3,9]

ยาในกลุ่ม Bisphosphonates (BPs) เป็นยาสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับหมู่ pyrophosphate ซึ่งส่งผลดีต่อการออกฤทธิ์ในการรักษาโรคกระดูกพรุน เพื่อป้องกันการเกิด vertebral fracture และ non-vertebral fracture[1,2] ยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ลดการกัดเซาะกระดูก (anti-resorptive agents) โดยยับยั้งการทำงานของ osteoclast cells และทำให้อายุของ osteoclast cells สั้นลง อีกทั้งยังเสริมการทำงานของ osteoblast cells ในการสร้างกระดูกได้อีกด้วย[8] ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ etidronate, clodronate, pamidronate, risedronate, alendronate, ibandronate, zoledronic acid เป็นต้น โดยยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) แนะนำให้ใช้เป็น first-line therapy ในการรักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน (post-menopausal women) และในผู้ป่วยชาย คือ alendronate, risedronate, ibandronate และ zoledronic acid ส่วนภาวะ glucocorticoid-induced osteoporosis ในผู้ป่วยชาย จะแนะนำให้ใช้

alendronate และ risedronate ในการรักษา[3,9] เนื่องจาก ยามีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกัน คือ เมื่อยาผ่านการดูดซึมและกระจายตัวไปที่กระดูกแล้ว ยาจะจับอยู่กับ bone mineral ที่ผิวหน้าของกระดูก ซึ่งจะมีผลยับยั้งการทำงานของ osteoclast cells ลดการเกิด bone resorption และทำให้การซ่อมแซมกระดูกเป็นไปได้อย่างปกติ ทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการ bone turnover และเพิ่ม BMDในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนได้ อีกทั้งยังสามารถลดความเสี่ยงในการเกิด vertebral fracture ได้ประมาณ 41-62% จึงมีผลดีต่อผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน[10]

Alendronate (4-amino-1-hydroxybutylidine-1,1-bisphosphonate) มีโครงสร้างเป็น nBPs เช่นกัน จึงที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาภาวะกระดูกพรุนในประชากรหลายกลุ่ม ขนาดยา alendronate ในการป้องกันโรคกระดูกพรุน คือ 5 mg ต่อวัน หรือ 35 mg ต่อสัปดาห์ และในการรักษาโรคกระดูกพรุนจะใช้ในขนาด 10 mg ต่อวันหรือ 70 mg ต่อสัปดาห์[1,2,3] การให้ยา alendronate เพียงสัปดาห์ละครั้ง จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความสะดวกในการใช้ยาและลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น oesophagitis, heart burn, gastric ulcer[11] อย่างไรก็ตาม การใช้ alendronate ในการรักษาโรคกระดูกพรุนนั้น จะให้ผลดีในการรักษาเมื่อให้ร่วมกับแคลเซียมและวิตามินดี โดยผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับแคลเซียมเสริมในปริมาณไม่ต่ำกว่า 1,500 mg ต่อวัน[1,2] และควรได้รับวิตามินดีเสริมในปริมาณไม่ต่ำกว่า 800 IU ต่อวัน[1]

ปัจจุบัน การใช้ยากลุ่ม BPs ยังไม่เป็นที่แพร่หลายมากนักในกลุ่มผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีภาวะ CKD เนื่องจาก อาการเจ็บป่วยทางกระดูกในผู้ป่วย CKD สามารถเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุจากกล่าวแล้วข้างต้น โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะพบภาวะ adynamic bone disease จาก hyperparathyroidism ทำให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการ bone remodeling ได้ หรืออาจจะพบภาวะ osteomalacia หรือ aluminum bone disease ซึ่งเกิดจากการขาดวิตามินดีหรือภาวะเลือดเป็นกรด ซึ่งอาการแสดงจะคล้ายคลึงกับโรคกระดูกพรุน แต่ไม่ใช่โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) จึงทำให้วินิจฉัยแยกโรคได้ยาก ซึ่งภาวะดังกล่าว เป็นภาวะที่มี bone turnover ต่ำ แต่ยากลุ่ม BPs ออกฤทธิ์ยับยั้ง bone turnover ทำให้ออกฤทธิ์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้ไม่ดี จึงไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม BPs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงควรมีการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนก่อนการสั่งใช้ยากลุ่ม BPs ในผู้ป่วย severe CKD ที่เคยมีประวัติกระดูกหัก เพื่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา นอกจากนี้ยังมีคำเตือนห้ามใช้ยากลุ่ม BPs ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ที่มีค่า glomerular filtration rate (GFR) น้อยกว่า 30 ml/min เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่น่าเชื่อถือในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา เพื่อสนับสนุนการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้[6,8] นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิด renal histologic lesions และพบการเพิ่มขึ้นของระดับ serum blood urea nitrogen (BUN) และระดับ serum creatinine ในหนูที่ได้รับยา pamidronate ในรูป IV

infusion ในขนาดสูง หรือการเกิด acute renal failure (ARF) และ proximal tubular damage จากการให้ยา zoledronic acid อย่างรวดเร็ว หรือการเกิด acute kidney injury และ nephritic syndrome ในคนที่ใช้ยา pamidronate ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน[12] อย่างไรก็ตาม มีความเป็นไปได้ในการใช้ยากลุ่ม BPs ในการรักษาผู้ป่วย ESRD ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (hemodialysis) และมีประวัติกระดูกหัก เนื่องจาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่จะส่งผลให้เกิดโรคกระดูกพรุนมากกว่าประชากรปกติ ซึ่งอาจได้รับผลดีจากการใช้ยากลุ่ม BPs ได้ แม้ว่ายังไม่มีการศึกษาที่น่าเชื่อถือที่ชี้ให้เห็นว่า ยากลุ่ม BPs สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วย ESRD ที่ทำ hemodialysis[6] แต่มีรายงานว่า alendronate ในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดรักษาปกติ สามารถป้องกัน bone loss ในผู้ป่วยได้ โดยสามารถคงค่า BMD ไว้ได้ในระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งแสดงถึง bone-preserving effect ของ alendronate ในผู้ป่วยโรคไต[13]

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นครั้งแรก ข้อมูลที่ได้สามารถใช้เพื่อเป็นแนวทางในการใช้ยา และ/หรือเป็นจุดเริ่มต้นในการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย ในการใช้ยา alendronate ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อให้การรักษาโรคกระดูกพรุนมีประสิทธิภาพมากที่สุด

1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อพัฒนาวิธีวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณยา alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะ และนำวิธีวิเคราะห์ที่ได้ทดสอบความถูกต้อง เหมาะสม ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ในอาสาสมัครสุขภาพดี
- เพื่อนำพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameters) ของยา alendronate ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก

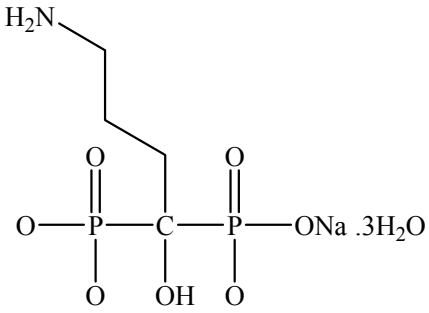
บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

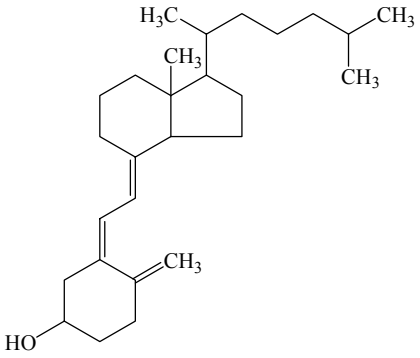
2.1 ข้อมูลยาที่ใช้ทำการศึกษา[14]

2.1.1 ตัวยาสำคัญ

- ยาที่ใช้ทำการศึกษา (Fosamax Plus™) ประกอบด้วยตัวยา อะเลนโดรเนต โซเดียม (alendronate sodium) เทียบเท่ากับ alendronate 70 mg และ โคลีแคลซิเฟอรอล (cholecalciferol) หรือวิตามินดี 3 ขนาด 70 μg (1,800 IU)



alendronate sodium



cholecalciferol

รูปที่ 2.1 โครงสร้างของยาที่ใช้ทำการศึกษา ซึ่งประกอบด้วย alendronate sodium และ cholecalciferol

- alendronate sodium เป็นยาในกลุ่ม bisphosphonates (BPs) ที่ออกฤทธิ์แรงในการยับยั้งการทำลายกระดูกจากเซลล์กระดูกเอง (osteoclast-mediated bone resorption) อย่างจำเพาะเจาะจง ยากลุ่ม BPs เป็นสารสังเคราะห์ที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายอนุพันธ์ของ pyrophosphate ที่ยึดเหนี่ยวกับ hydroxyapatite ที่อยู่ในกระดูก
- cholecalciferol หรือวิตามินดี 3 เป็นสารกลุ่ม secosterol ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น 25-hydroxyvitamin D_3 ที่ตับ และเปลี่ยนเป็นสาร 1,25-dihydroxyvitamin D_3 (calcitriol) ที่ไต calcitriol เป็น active calcium-mobilizing hormone บทบาทที่สำคัญของ

calcitriol คือ เพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้ ควบคุมระดับแคลเซียมในเลือด ควบคุมการขับออกของแคลเซียมและฟอสเฟตที่ไต และควบคุมการสร้างและการสลายของกระดูก วิตามินดี 3 มีความจำเป็นสำหรับการสร้างกระดูก การขาดวิตามินดีเกิดได้จากทั้งการได้รับแสงแดดและการได้รับอาหารที่ไม่เพียงพอ การขาดวิตามินดีนี้จะส่งผลเสียต่อระบบสมดุลของแคลเซียมทำให้เกิดภาวะสูญเสียเนื้อกระดูก (bone loss) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกแตกหัก ในรายที่ขาดวิตามินดีอย่างรุนแรงจะส่งผลให้เกิดภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากเกินกว่าปกติ (secondary hyperparathyroidism) ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) กล้ามเนื้อส่วนปลายอ่อนแรง และโรคกระดูกน่วม (osteomalacia) นอกจากนี้ ยังเพิ่มความเสี่ยงของการเสื่อมและการแตกหักของกระดูกในผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนด้วย

2.1.2 ข้อบ่งใช้

- รักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีหลังหมดประจำเดือน เพื่อป้องกันกระดูกแตกหัก โดยเฉพาะบริเวณกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลัง และช่วยเสริมวิตามินดีให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย
- รักษาโรคกระดูกพรุนในชาย เพื่อป้องกันการเกิดกระดูกแตกหัก และช่วยเสริมวิตามินดีให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย

2.1.3 ขนาดและการบริหารยา

- ขนาดยาที่ใช้ คือ alendronate sodium/ cholecalciferol 70 mg/1,800 IU สัปดาห์ละ 1 ครั้ง
- ควรรับประทานยาก่อนอาหารหรือเครื่องดื่มใด ๆ ในตอนเช้า เป็นเวลาอย่างน้อยครึ่งชั่วโมง ควรรับประทานกับน้ำเปล่าเท่านั้น เครื่องดื่มอื่น ๆ รวมถึงน้ำแร่ อาหารและยาบางอย่างอาจทำให้การดูดซึมของยาลดลง
- เพื่อให้ยาส่งผ่านไปถึงกระเพาะอาหารโดยสะดวกโดยมิให้เกิดการระคายเคืองต่อหลอดอาหารควรรับประทานยาเมื่อแรกตื่นนอน โดยกลืนยาพร้อมน้ำ 1 แก้วเต็ม และผู้ป่วยไม่ควรเอนตัวลงนอนอย่างน้อย 30 นาที และจนกว่าจะรับประทานอาหารมื้อแรกของวันไปแล้ว ไม่ควรรับประทานยาก่อนนอนหรือขณะนอนอยู่

- ผู้ป่วยควรได้รับแคลเซียม และ/หรือวิตามินดีเสริม ถ้าได้รับจากอาหารไม่เพียงพอ ควรพิจารณาให้วิตามินดีเสริมในรูปแบบของวิตามินต่าง ๆ หรือในรูปผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
- Fosamax Plus™ ให้วิตามินดีเทียบเท่ากับปริมาณที่ควรได้รับใน 1 สัปดาห์ โดยพิจารณาจากขนาดที่ควรได้รับต่อวัน คือ 400 IU
- ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมชนิดอ่อนถึงปานกลาง (ค่า GFR 35-60 ml/min/1.73 m^2) ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมรุนแรง (ค่า GFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m^2) เนื่องจากข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยาในประชากรกลุ่มนี้ยังไม่มากพอ

2.1.4 ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ยาในผู้ที่มีความผิดปกติของระบบหลอดอาหาร ได้แก่ การบีบเคลื่อนอาหารจากหลอดอาหาร (esophageal emptying) ช้าลง หลอดอาหารตีบหรืออาหารไหลสู่กระเพาะอาหารลำบาก
- ห้ามใช้ยาในผู้ที่ไม่สามารถยืนหรือนั่งตัวตรงได้นานอย่างน้อย 30 นาที
- ห้ามใช้ยาในผู้ที่แพ้ส่วนประกอบใด ๆ ของยาตัวนี้
- ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia)

2.1.5 ข้อควรระวัง

2.1.5.1 alendronate sodium

- alendronate sodium อาจทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อบุทางเดินอาหารส่วนบนได้ เช่นเดียวกันกับยาในกลุ่ม BPs ชนิดอื่น ๆ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับหลอดอาหาร ได้แก่ หลอดอาหารอักเสบ หลอดอาหารเป็นแผลหรือแผลเปื่อย ส่วนอาการหลอดอาหารตีบหรือทะลุนั้นพบได้น้อยมาก
- ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับ alendronate อาจตรวจพบอาการที่ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล แพทย์และผู้ใช้ยาจึงควรระวังหรือหยุดใช้ยาเมื่อเกิดอาการข้างเคียงที่ส่อว่าเกิดกับหลอดอาหารดังต่อไปนี้ อาการกลืนอาหารลำบาก กลืนเจ็บ ปวดบริเวณ

กระดูกสันอกหรือมีอาการจุกเสียดบริเวณลิ้นปี่หรือรุนแรงเพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะรุนแรงขึ้นเมื่อเอนตัวลงนอนหลังจากกินยา หรือผู้ที่ไม่กลืนยาพร้อมดื่มน้ำเต็มแก้ว หรือผู้ที่ฝืนใช้ยานี้ต่อไปหลังจากมีอาการส่อว่าเกิดอาการระคายเคืองต่อหลอดอาหารขึ้นแล้ว

- ควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัญหาระบบทางเดินอาหารส่วนบน ได้แก่ ผู้ป่วยที่กลืนอาหารลำบาก มีโรคของหลอดอาหาร กระเพาะอาหารอักเสบ ลำไส้เล็กอักเสบ หรือแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้
- ผู้ที่มีแคลเซียมในเลือดต่ำหรือผู้ที่มีความผิดปกติซึ่งมีผลกระทบต่อการเมตาบอลิซึมของแร่ธาตุ เช่น ขาดวิตามินดี ควรได้รับการแก้ไขก่อนที่จะเริ่มรักษา ทั้งนี้ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามตรวจวัดระดับแคลเซียมในเลือดและอาการแสดงของภาวะ hypocalcemia ในระหว่างการรักษา

2.1.5.2 cholecalciferol

- วิตามินดี 3 อาจมีผลเพิ่มระดับความรุนแรงของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง หรือแคลเซียมในปัสสาวะสูง เมื่อผู้ป่วยที่มีโรคที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง calcitriol มากกว่าปกติที่ไม่สามารถควบคุมได้ ได้แก่ leukemia, lymphoma และ sarcoidosis ทั้งนี้ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการติดตามตรวจวัดระดับแคลเซียมในปัสสาวะและในเลือดเป็นประจำ

2.1.6 ปฏิกิริยาระหว่างยา

- alendronate สามารถเกิดปฏิกิริยากับยากลุ่มแคลเซียม ยาลดกรดที่มีส่วนผสมของอะลูมิเนียม แมกนีเซียม และยารับประทานบางอย่างอาจรบกวนการดูดซึมของ alendronate ได้ ดังนั้นควรชะลอการรับประทานยาอื่นไว้ก่อนอย่างน้อยครึ่งชั่วโมงหลังจากรับประทานยา alendronate sodium
- cholecalciferol สามารถเกิดปฏิกิริยากับ mineral oils, olestra และ bile acid sequestrants (เช่น cholestyramine, colestipol) ซึ่งอาจมีผลลดการดูดซึมของวิตามินดี นอกจากนี้ยาในกลุ่มต้านอาการชัก cimetidine และ thiazide อาจเพิ่มการสลายตัวของวิตามินดีได้

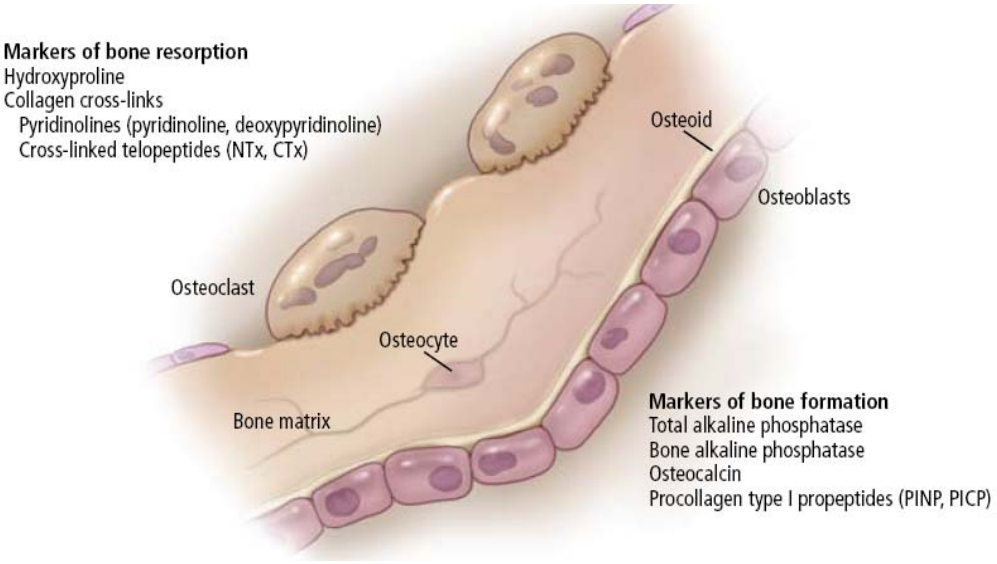
2.1.7 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

- อาการทางร่างกายทั่วไป อาจพบผื่นลมพิษ angioedema (พบน้อยมาก) ปวดกล้ามเนื้อรู้สึกไม่สบาย (malaise) อ่อนเพลีย และมีไข้ (พบน้อยมาก)
- ระบบทางเดินอาหาร อาจพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน หลอดอาหารอักเสบ หลอดอาหารเป็นแผลหรือเป็นแผลเปื่อย ส่วนหลอดอาหารตีบหรือทะลุนั้นพบน้อยมาก และบริเวณช่องปากและลำคอเป็นแผล อาการที่พบน้อยมากได้แก่ กระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนบนเป็นแผล
- ระบบกระดูกกล้ามเนื้อและข้อต่อ อาจพบอาการปวดกระดูก ข้อต่อหรือกล้ามเนื้อ
- ระบบประสาท อาจมีอาการวิงเวียน มีอาการรู้สึกบ้านหมุน (vertigo)
- ผิวหนัง อาจพบผื่น คัน Steven-Johnson syndrome หรือ Toxic epidermal necrosis (พบน้อยมาก)
- อาจพบอาการม่านตาอักเสบ เปลือกลูกตาอักเสบ หรือเยื่อยึดระหว่างเปลือกลูกตากับเยื่อตาขาวอักเสบ (พบน้อยมาก)

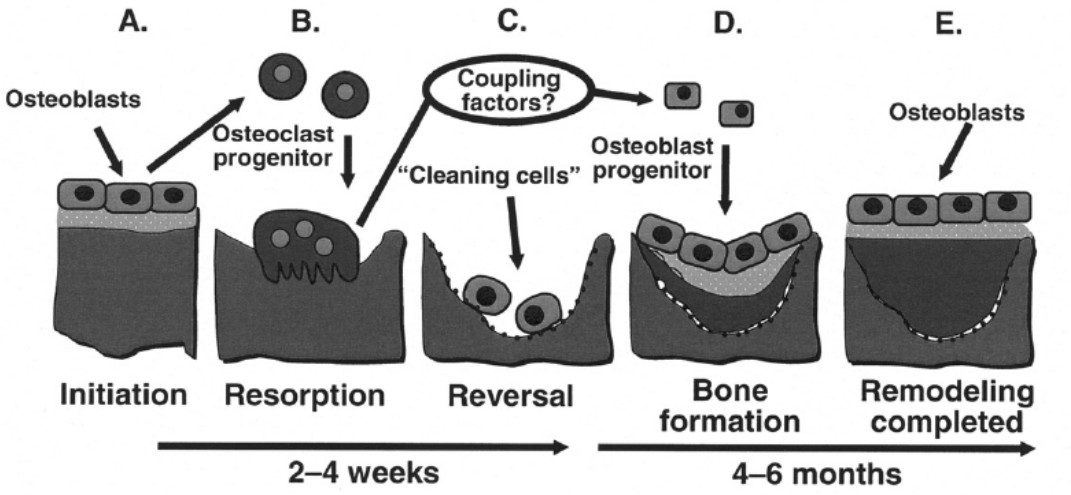
2.2 เภสัชวิทยา (Pharmacology)

ปกติแล้วกระบวนการสร้างกระดูกจะมีการสร้างขึ้นใหม่และสลายของเดิมสลับกันไป เรียกว่า กระบวนการ bone remodeling โดยจะมีการเคลื่อนไหวถ่ายเทกันอยู่ตลอดเวลา เมื่อศึกษาจากโครงสร้างหลักของกระดูกในระดับเซลล์พบว่า กระดูกประกอบด้วยเซลล์หลัก 3 ชนิด คือ osteocytes หรือเซลล์กระดูก osteoblast cells ซึ่งเป็น mononuclear cells อยู่บริเวณพื้นผิวของกระดูก ทำหน้าที่สร้างกระดูก (bone formation) โดยจะผลิตสาร collagen type I และ ส่วนประกอบต่าง ๆ ที่จำเป็นต่อการสร้างกระดูก และ osteoclast cells ซึ่งเป็น multinucleated cells ทำหน้าที่สลายกระดูก (bone resorption) กระบวนการ bone remodeling จะเริ่มต้นจากการเกิด bone resorption โดย osteoclast cells เป็นเวลาประมาณ 10 วัน ต่อด้วยกระบวนการ bone formation โดย osteoblast cells ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 3 เดือน โดยในระหว่างนี้ จะสามารถตรวจวัด biochemical markers ที่สำคัญต่าง ๆ ซึ่งปลดปล่อยออกมา โดย biochemical markers ที่ปลดปล่อยออกมาในกระบวนการ bone resorption ได้แก่ hydroxyproline, collagen cross-links ประกอบด้วย pyridinoline, deoxypyridinoline และ cross-linked telopeptides ได้แก่ N-telopeptide of collagen type I (NTx) และ carboxy-terminal cross-linking region of collagen type I (CTx) ส่วน biochemical markers ที่

ปลดปล่อยออกมาในกระบวนการ bone formation ได้แก่ total alkaline phosphatase, bone alkaline phosphatase, osteocalcin และ procollage type I propeptides (PINP, PICP)[4] ดังแสดงในรูปที่ 2.2

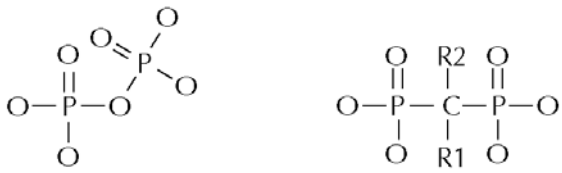


รูปที่ 2.2 ส่วนประกอบที่สำคัญของเซลล์กระดูกและ biochemical markers ที่ปลดปล่อยออกมาในกระบวนการ bone resorption และ bone formation[4]



รูปที่ 2.3 กระบวนการ bone remodeling โดยการทำงานของ osteoclasts ในการกัดเซาะกระดูก และ osteoblasts ในการซ่อมแซมกระดูก

ยากลุ่ม BPs มีโครงสร้างใกล้เคียงกับหมู่ pyrophosphate (รูปที่ 2.4) จึงมีความไวและความจำเพาะต่อการจับกับแคลเซียมที่ล่องลอยอยู่ในกระแสเลือด และจับกับ hydroxyapatite crystals เป็นผลึกที่คงตัว และยังป้องกันการละลายของ hydroxyapatite crystals จึงทำให้สามารถแพร่กระจายไปยังผิวหน้าของกระดูกและออกฤทธิ์ได้ดีที่กระดูก[15,16]



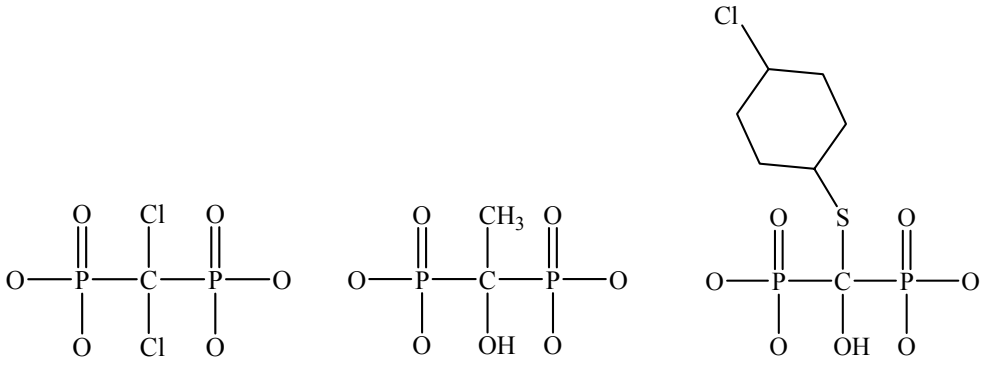
pyrophosphate bisphosphonate

รูปที่ 2.4 โครงสร้างของ pyrophosphate (P-O-P) กับโครงสร้างของยากลุ่ม bisphosphonates (P-C-P)[17]

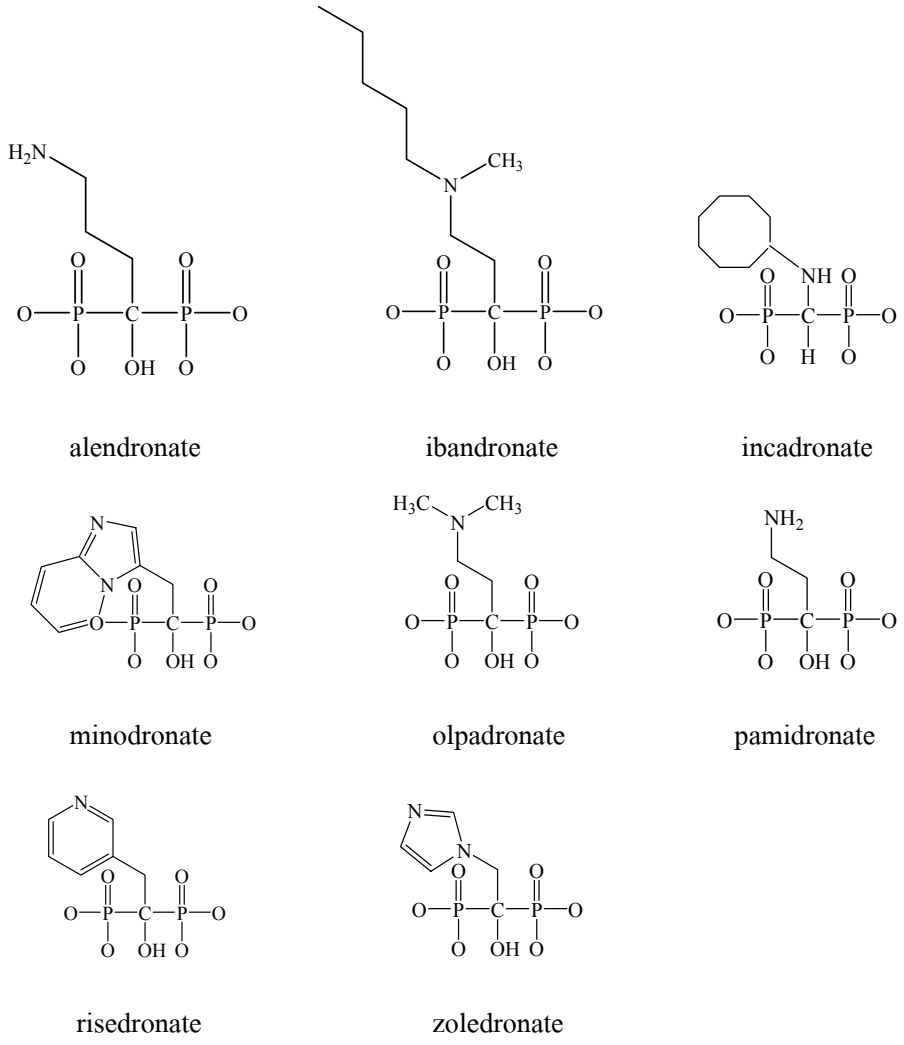
ยากลุ่ม BPs ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มมวลกระดูก เพิ่มความแข็งแรงของโครงสร้างของกระดูก และลดการเกิด bone resorption ส่งผลให้ลด bone turnover โดยการที่ยาจับกับ hydroxyapatite crystals และแพร่กระจายไปยังผิวหน้าของกระดูก ทำให้ยาจับกับ osteoclasts ในระหว่างกระบวนการ bone resorption และทำให้กระบวนการทำงานระดับ tissue ของ osteoclasts

เปลี่ยนแปลง ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการกัดเซาะกระดูกของ osteoclasts อีกทั้งยังให้ผลทางอ้อมในการกระตุ้นการทำงานของ osteoblasts ในการซ่อมแซมกระดูกบริเวณที่มีการกัดเซาะด้วย ส่งผลให้ลดความลึกจากการกัดเซาะกระดูกและทำให้การซ่อมแซมกระดูกสามารถดำเนินต่อไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ[15,16,17]

ยากลุ่ม BPs สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มหลัก ตามโครงสร้างทางเคมี คือ กลุ่มที่ปราศจากไนโตรเจนในโครงสร้าง (non-nitrogen containing bisphosphonates, non-nBPs) ยากลุ่ม BPs รุ่นแรก ๆ (early BPs) ที่มีการนำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ clodonate, etidronate และ tiludronnate (รูปที่ 2.5) อีกกลุ่มหนึ่งคือ กลุ่มที่มีไนโตรเจนในโครงสร้าง (nitrogen containing bisphosphonates, nBPs) ได้แก่ pamidronate, risedronate, incadronate, minodronate, olpadronate, ibandronate, alendronate และ zoledronate (รูปที่ 2.6) การออกฤทธิ์ของยากลุ่ม BPs สัมพันธ์กับโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับหมู่ pyrophosphate กล่าวคือโครงสร้างหลักมีหมู่ phosphate (Pi) เชื่อมกับอะตอม carbon (P-C-P) ทำให้มี affinity ต่อ hydroxyapatite crystals และเพิ่มความแข็งแรงของการจับกับกระดูกมากขึ้น[15,17]



รูปที่ 2.5 โครงสร้างของยากลุ่ม BPs ที่ปราศจากไนโตรเจนในโครงสร้าง (non-nitrogen containing bisphosphonate, non-nBPs)[17]

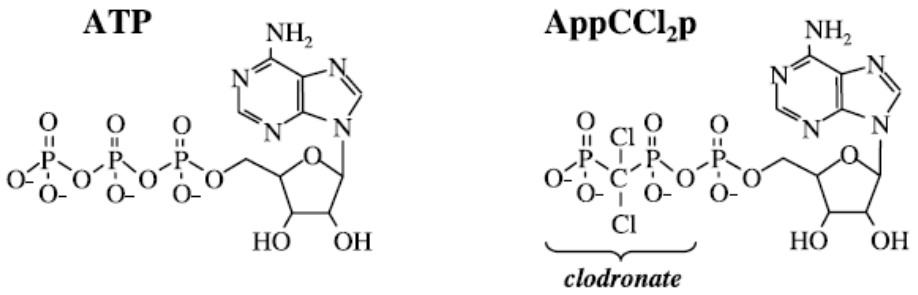


รูปที่ 2.6 โครงสร้างของยากลุ่ม BPs ที่มีไนโตรเจนในโครงสร้าง (nitrogen containing bisphosphonate, nBPs)[17]

การออกฤทธิ์ของยาขึ้นอยู่กับการการแทนที่ที่หมู่ R^1 และ R^2 (รูปที่ 2.4) หากมีหมู่ hydroxyl group ที่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่ง R^1 ของ BPs จะส่งผลเพิ่ม potency, affinity และความจำเพาะเจาะจงต่อการจับกับ bone mineral และแคลเซียมซึ่งมีอยู่มากบริเวณพื้นผิวของกระดูกและที่ล่องลอยอยู่ในกระแสเลือด[15,16] ดังแสดงในรูปที่ 2.6 หากมีหมู่ basic amino nitrogen ($-NH_2$) มาเกาะที่หมู่ alkyl chain (เช่น pamidronate และ alendronate) จะทำให้ potency เพิ่มขึ้นเป็น 10-100 เท่าเมื่อเทียบกับ non-nBPs และยังเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้ง bone resorption และหากมีหมู่ tertiary amino nitrogen มาเกาะที่หมู่ alkyl chain (เช่น ibandronate และ olpadronate) พบว่า potency ในการยับยั้ง bone resorption จะเพิ่มมากขึ้นอีก ดังนั้น โครงสร้างพื้นฐานที่สำคัญต่อการออกฤทธิ์คือ การมี

หมู่ hydroxyl group ที่ R^1 และ โครงสร้างของ R^2 side chain และหมู่ phosphate ทั้ง 2 หมู่ (pharmacologically active) และความสามารถของยาในการจับกับแคลเซียมและ hydroxyapatite crystals อย่างจำเพาะในการยับยั้งการเกิด bone resorption ของยา กลุ่ม BPs จะขึ้นกับการแทนที่ที่ R^2 alkyl side chain [16]

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม BPs ทั้ง 2 กลุ่ม จะแตกต่างกันตามโครงสร้างทางเคมีด้วย กล่าวคือ ยากลุ่ม non-nBPs เมื่อเข้าไปในร่างกายแล้ว จะกระจายตัวไปในเนื้อกระดูก (bone matrix) และใน osteoclasts อย่างรวดเร็ว และจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ protein tyrosine phosphatase (PTPs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการขนส่ง phosphate จาก adenosine triphosphate (ATP) ไปสังเคราะห์เป็น tyrosine amino acid เพื่อสร้างเป็นสายโปรตีนที่สำคัญหลายชนิด เมื่อมีการยับยั้งเอนไซม์ PTPs แล้ว จึงทำให้ขาด tyrosine amino acid เพื่อนำไปสังเคราะห์เป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเซลล์ มีผลให้โครงสร้างและการทำงานของ osteoclasts เปลี่ยนแปลงไป[17] ในอีกกลไกหนึ่ง ยากลุ่มนี้ยังออกฤทธิ์รบกวนกระบวนการ ATP metabolic pathway อีกด้วย เนื่องจาก โครงสร้างของยาที่คล้ายคลึงกับหมู่ pyrophosphate เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างแบบถดถอย (reversing reaction) โดยเอนไซม์ aminoacyl-tranfer RNA synthetases ทำให้มีโครงสร้างหมู่ P-C-P ของยาแทนหมู่ β,γ-phosphate ของ ATP ปกติ ทำให้เป็น nonhydrolyzable nucleotide analogue of ATP (AppCp) หรือ toxic ATP (รูปที่ 2.7) เมื่อมีการสะสมของ AppCp metabolites ใน cytosol ของ osteoclasts เพิ่มมากขึ้น จะทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์ที่อาศัย ATP เช่น adenosine nucleotide translocase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สร้างส่วนประกอบของ mitochondrial permeability transition pore การยับยั้งเอนไซม์จะส่งผลต่อการทำงานของ osteoclasts และทำให้เกิด osteoclasts apoptosis ขึ้น จึงมีผลยับยั้ง bone resorption ได้[16,18]

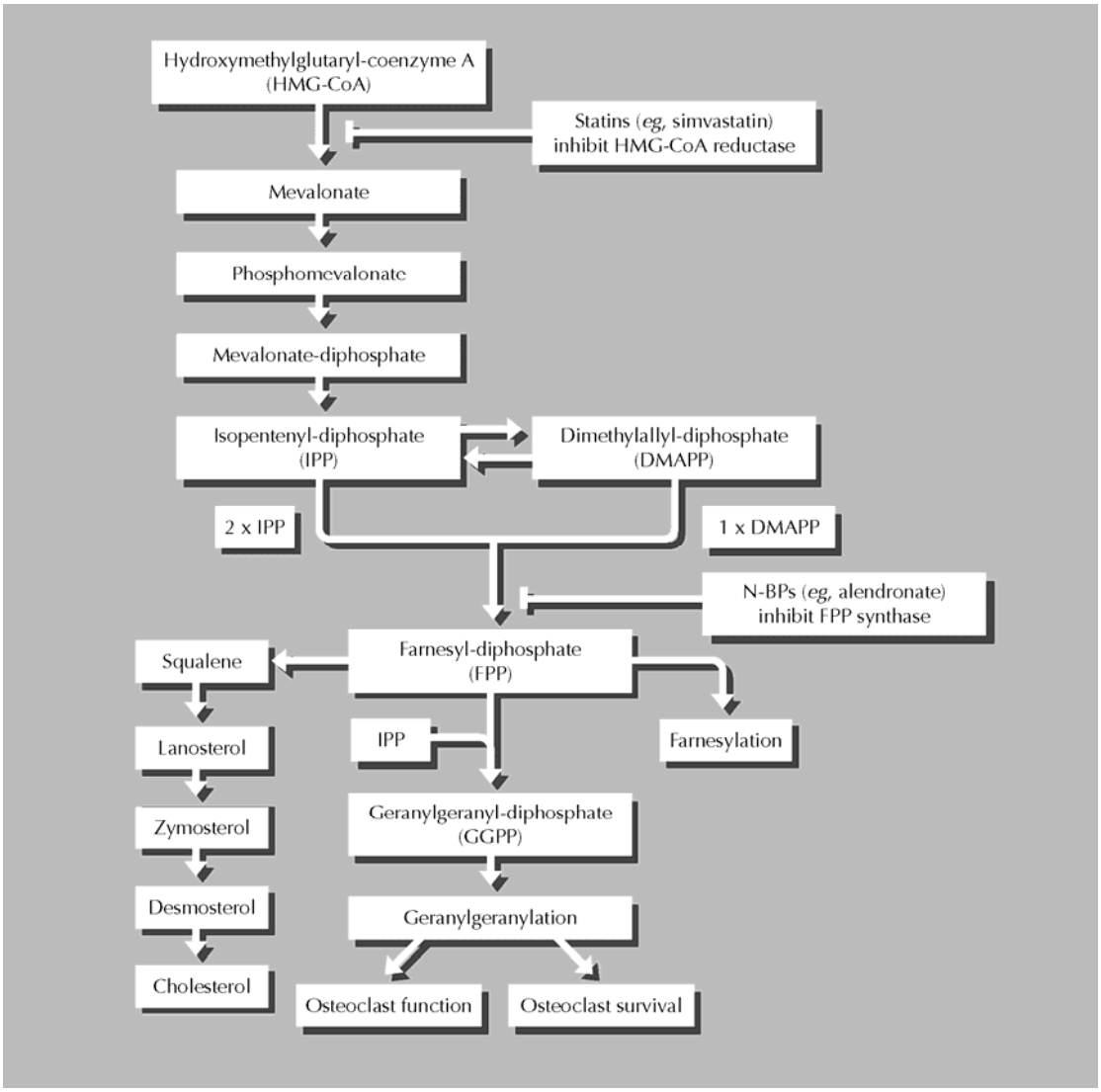


รูปที่ 2.7 โครงสร้างของ adenosine triphosphate (ATP) ปกติ เปรียบเทียบกับโครงสร้างของ AppCp metabolites (toxic ATP) ของยา clodronate ที่อยู่ในรูปของ $AppCCl_2p$ [18]

ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม nBPs เมื่อเข้าไปในร่างกายแล้ว จะกระจายตัวไปในเนื้อกระดูก (bone matrix) และใน osteoclasts อย่างรวดเร็วเช่นเดียวกัน และจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ farnesyl diphosphate synthase (FPP synthase) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญใน mevalonate biosynthetic pathway ในกระบวนการสังเคราะห์ cholesterol, sterols และ isoprenoid lipids[15,16,17,18] (รูปที่ 2.8) ยากลุ่ม nBPs จะยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์สาร farnesyl diphosphate (FPP) และ geranylgeranyl diphosphate (GGPP) ซึ่งทั้ง FPP และ GGPP เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ (prenylation) small GTPases เช่น Ras, Rab, Rho, และ Rac ซึ่งจัดเป็น signaling protein ที่สำคัญต่อการทำงานของ osteoclasts รวมถึงการคงรูปร่างของ osteoclasts, cytoskeletal arrangement, membrane ruffling, trafficking of vescicles และ osteoclast apoptosis[15,16,17]

ดังนั้น การยับยั้งการสังเคราะห์ FPP และ GGPP นอกจากจะส่งผลโดยตรงต่อ osteoclasts แล้ว ยังมีผลยับยั้งกระบวนการ bone resorption ด้วย โดยการยับยั้งเอนไซม์ FFP synthase นี้ จะขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือด (dose dependent) กล่าวคือ หากมีความเข้มข้นของยาในเลือดค่อนข้างต่ำ (relatively low concentration) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของ osteoclasts ทำให้การสลายกระดูกและการสลายคอลลาเจนถูกยับยั้ง และเมื่อความเข้มข้นของยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้น จะส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างและการเจริญเติบโตของ osteoclasts และเมื่อความเข้มข้นของยาเพิ่มสูงมากขึ้นจนถึง 100 μM จะทำกระตุ้นให้เกิด osteoclast apoptosis ดังนั้น ยากลุ่ม bisphosphonates จึงจัดว่าเป็นยาที่สามารถยับยั้งกระบวนการ bone resorption ในระดับ tissue ได้เป็นอย่างดี[15]

จากกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม BPs ที่กล่าวมาข้างต้น สามารถสรุปได้ ดังนี้ กลุ่ม non-nBPs ซึ่งถูก metabolized ทำให้โครงสร้างเป็น toxic ATP analogues ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์และ osteoclasts จัดเป็นกลุ่มที่มี potency ต่ำ ในขณะที่กลุ่ม nBPs จะไม่ถูก metabolized แต่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนที่สำคัญต่อโครงสร้าง ส่วนประกอบและการทำงานของ osteoclasts จัดเป็นกลุ่มที่มี potency สูง (high potency)[16]



รูปที่ 2.8 Mevalonate pathway ในการสังเคราะห์ cholesterol และแสดงตำแหน่งออกฤทธิ์ของยากลุ่ม nBPs ในการยับยั้งเอนไซม์ FPP synthase[17]

2.3 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

เภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate จะคล้ายคลึงกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาชนิดอื่น ๆ ในกลุ่ม BPs กล่าวคือ โครงสร้างของยาในกลุ่ม BPs แสดงความมีขั้วมาก สามารถละลายน้ำได้ดี และละลายในไขมันได้น้อย จึงดูดซึมผ่านเยื่อบุทางเดินอาหารได้น้อย oral bioavailability ของยาในกลุ่มนี้ค่อนข้างต่ำมากและมีความแปรปรวนค่อนข้างสูง เมื่อยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว

จะแพร่กระจายตัวไปสะสมยังกระดูกซึ่งเป็นบริเวณที่ออกฤทธิ์ และเก็บสะสมเป็นเวลานานขึ้นกับ bone turnover rate ของกระดูก ส่วนที่เหลือจะถูกกำจัดออกทางไตอย่างรวดเร็ว[15,19,20,21]

2.3.1 การดูดซึม (absorption)

เมื่อให้โดยการรับประทาน การดูดซึมผ่านเยื่อบุทางเดินอาหารจะเกิดขึ้นได้น้อยมาก เนื่องจากคุณสมบัติที่ละลายน้ำได้ดี (high aqueous solubility) ละลายในไขมันได้น้อย (poor lipophilicity) และแตกตัวเป็นประจุได้อย่างสมบูรณ์ (completely ionized) ที่ physiological pH (pH 6-8) ในลำไส้เล็กซึ่งเป็นบริเวณที่มีการดูดซึมยา การดูดซึมยาผ่านเซลล์โดยกระบวนการ transcellular จึงไม่สามารถเกิดขึ้นได้ กลไกการดูดซึมยา จึงเกิดผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (paracellular pathway) หรือผ่าน pore channel นั่นเอง ปริมาณการดูดซึมของยาผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์จะขึ้นอยู่กับความยาวของทางเดินอาหาร บริเวณที่มีการดูดซึม ขนาดของโมเลกุลของยาที่ถูกดูดซึม และความมีขั้วของยา การดูดซึมยา กลุ่ม BPs ส่วนใหญ่เกิดที่ลำไส้เล็กส่วน duodinum และ jejunum เนื่องจากมีพื้นที่ผิวมาก เมื่อยาละลายใน physiological pH ยาจะแสดงลักษณะประจุลบ (anion) ซึ่งเป็นลักษณะประจุเดียวกันกับ brush-border membrane ทำให้การดูดซึมยาผ่าน pore channel เกิดขึ้นได้ยาก และการดูดซึมยาจะไม่ขึ้นกับปริมาณยาในบริเวณที่ดูดซึม นอกจากนี้ การที่ยามีขั้วสูง สามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ metal ions หรือ cation ต่าง ๆ ในทางเดินอาหาร เช่น Ca^{2+}, Al^{3+}, Mg^{2+} ได้ง่าย อีกทั้ง การรับประทานยาพร้อมกับอาหารก็มีผลลดการดูดซึมยากลุ่มนี้ได้ถึง 4-5 เท่าเมื่อเทียบกับการให้ยาในขณะท้องว่าง ดังนั้น เพื่อเพิ่มการดูดซึม จึงแนะนำให้รับประทานยาในกลุ่มนี้ในขณะท้องว่างโดยให้รับประทานก่อนอาหารอย่างน้อย 30-60 นาที ในตอนเช้า แม้ว่าไม่มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยาใด ๆ กับยากลุ่ม นี้ แต่หากจำเป็นต้องรับประทานยาอื่น ควรรับประทานหลังจากรับประทานยากลุ่ม BPs ไปแล้วอย่างน้อย 30 นาที เพื่อให้กระบวนการดูดซึมยาเกิดขึ้นได้อย่างสมบูรณ์[15,19,20,21] นอกจากนี้ การเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารมีผลต่อการดูดซึมของยา โดยหากค่า pH ในกระเพาะอาหารมีค่าสูงกว่า 6 จะมีผลเพิ่มการดูดซึมยาประมาณ 2 เท่า[21] โดยเฉลี่ยแล้ว ค่า oral bioavailability ของ alendronate มีค่าประมาณ 0.76%[19,21]

2.3.2 การกระจายตัวของยา (distribution)

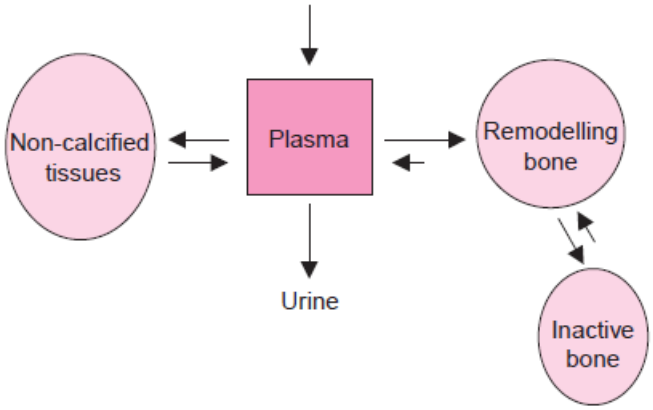
เมื่อยาดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด (C_{max}) จะเกิดขึ้นหลังรับประทานยาไปแล้วประมาณ 1 ชั่วโมง[19,21] BPs ที่อยู่ในเลือดจะจับกับโปรตีนที่อยู่ในพลาสมา โดยจะจับกับ plasma albumin เป็นหลัก การจับกับ plasma albumin ขึ้นกับ pH และปริมาณแคลเซียมด้วย คือ หาก pH เพิ่มขึ้นหรือมีปริมาณแคลเซียมเพิ่มมากขึ้น การจับกับ plasma albumin ก็จะเพิ่มขึ้นด้วย[19,21] ค่า plasma protein binding ของยา alendronate ประมาณ 70%[21] ภายหลังการดูดซึมของยาผ่านเยื่อบุทางเดินอาหารไปแล้วยาจะกระจายตัวอย่างรวดเร็วไปยัง calcified tissue ได้แก่ กระดูกส่วนต่าง ๆ และ non-calcified tissue ได้แก่ ไต ตับ ม้าม และปอด โดยปริมาณยาที่กระจายไปยัง non-calcified tissue จะลดลงอย่างรวดเร็วซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของระดับยาในเลือด โดยประมาณ 63% ของยาที่ตรวจพบได้ที่ non-calcified tissue ในช่วง 5 นาทีแรกของการกระจายตัว จะลดเหลือ 5% ภายใน 1 ชั่วโมง ส่วนระดับยาที่กระดูกจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ หลังการดูดซึม และจะเพิ่มสูงสุดเมื่อเวลาผ่านไป 1 ชั่วโมง ซึ่งสันนิษฐานว่า ระดับยาที่กระดูกที่ค่อย ๆ เพิ่มขึ้นนี้ มาจากการกระจายตัวของยาจาก non-calcified tissue มายังกระดูก[19]

จากคุณสมบัติของยากลุ่ม BPs ที่มีความจำเพาะในการจับกับแคลเซียมและ hydroxyapatites ในบริเวณที่เกิดกระบวนการ bone resorption ของกระดูกในบริเวณที่มี bone turnover rate สูง ดังนั้น การกระจายตัวของยาไปที่กระดูกจึงขึ้นอยู่กับประเภทของกระดูกด้วย กล่าวคือ กระดูกสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท คือ compact (cortical) bone ซึ่งพบที่บริเวณส่วนกลางของกระดูก long bones และพื้นผิวของ flat bones อีกประเภทหนึ่งคือ trabecular bone ซึ่งพบบริเวณ epiphyseal และ metaphyseal region (joint) ของกระดูก long bones ซึ่งกระดูกทั้ง 2 ประเภทนี้ มี bone turnover rate ที่แตกต่างกัน โดยในหญิงวัยหมดประจำเดือนจะมี bone turnover rate ของกระดูกส่วน trabecular bone ประมาณ 80% ส่วน cortical bone มี bone turnover rate ประมาณ 20% ดังนั้น ยากลุ่ม BPs จึงมีการกระจายตัวไปที่ trabecular bone มากกว่า cortical bone[15,19,21] การกระจายตัวไปยังกระดูกจะขึ้นกับอัตราการไหลเวียนของเลือด อัตราการขับยาออกทางไต bone turnover rate และ คุณสมบัติที่จำเพาะของยาในการจับกับ active site ด้วย[19,20] การกระจายตัวของยาไปที่กระดูก นอกจากจะขึ้นอยู่กับ bone turnover rate ของกระดูกแล้ว ยังขึ้นอยู่กับอายุอีกด้วย โดยในวัยผู้ใหญ่จะมี bone turnover rate ของ trabecular bone ในระดับสมดุล คือมีการสร้างและการทำลายในระดับใกล้เคียงกัน แต่ในหญิงวัยหมดประจำเดือน bone turnover rate ของ trabecular bone จะเพิ่มมากขึ้น การกระจายตัวของยาไปจับกับกระดูกจึงเพิ่มขึ้นในวัยนี้[15,19]

trabecular bone สามารถแบ่งเป็นส่วนย่อยได้ 3 ส่วน ซึ่งสัมพันธ์กับบริเวณที่ออกฤทธิ์ของยา ส่วนแรกคือ resting surfaces เป็นบริเวณที่ไม่เกิด bone turnover คิดเป็นพื้นที่ประมาณ 85% ของ trabecular bone จะมี affinity ต่อยากลุ่ม BPs ต่ำ การเกาะตัวของยาในบริเวณนี้จะเป็นการเกาะตัวแบบหลวม ๆ ยาสามารถกระจายตัวออกไปยัง bone fluid และกระจายตัวไปสู่กระแสเลือดและมีโอกาสที่จะกลับมาจับกับ resting surfaces ได้อีก เรียกว่า recycle บริเวณนี้จึงมีปริมาณยา BPs สะสมอยู่น้อย ส่วนที่ 2 ของ trabecular bone คือ resorbing surfaces คือบริเวณที่เกิด bone resorption คิดเป็นพื้นที่เพียงประมาณ 2% ของ trabecular bone แต่มี affinity ต่อยากลุ่ม BPs สูงกว่าบริเวณ resting surfaces ถึง 8 เท่า เนื่องจากบริเวณนี้ มี pH ที่ต่ำและมีแคลเซียมอิสระในปริมาณสูงจากการกัดเซาะโดย osteoclasts บริเวณนี้จึงมีปริมาณยาสะสมค่อนข้างสูง ยาที่เก็บสะสมอยู่ในบริเวณนี้สามารถเกิด recycle จากกระบวนการ bone turnover ได้เช่นกัน ส่วนสุดท้ายของ trabecular bone คือ forming surfaces หรือ deep bone คิดเป็นพื้นที่ประมาณ 10-12% ของ trabecular bone เป็นบริเวณที่มี affinity ต่อยากลุ่ม BPs ประมาณ 4 เท่า ของ resting surfaces การที่บริเวณนี้มี affinity ต่อยาที่สูง เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีแคลเซียมสะสมอยู่กับ osteoid ในปริมาณสูงจากกระบวนการ bone formation ของ osteoblasts เมื่อยาจับกับแคลเซียมก็จะถูกเก็บสะสมไว้กับ osteoid ด้วย ในกระดูกส่วนนี้ ยาที่ถูกเก็บสะสมไว้ในเนื้อกระดูกส่วนลึก (deep bone) ซึ่งเป็นบริเวณที่ยาไม่ออกฤทธิ์ (biological inert) ไม่มีผลต่อเซลล์กระดูก (osteocytes) แต่จะเป็นที่เก็บสะสมของยาและจะมีการปลดปล่อยยาออกมายังบริเวณที่ออกฤทธิ์ จากการกระตุ้นโดย osteoclasts ในกระบวนการ bone remodeling ในสัดส่วนคงที่ ส่งผลให้ค่าครึ่งชีวิตของยาที่สะสมอยู่ที่กระดูก (bone half-life) ค่อนข้างยาวนาน[15] ส่วนที่ถูกเก็บสะสมใน deep bone จะถูกกำจัดออกเมื่อเวลาผ่านไป 8-18 เดือน หรืออาจใช้เวลามากกว่า 10 ปี[15,19,21] โดยค่าครึ่งชีวิตของยา alendronate ที่กระดูกมีค่าประมาณ 10.5 ปี [21]

จากการที่ตัวยากระจายตัวของยาเข้าไปที่กระดูก จลนศาสตร์ของยาจึงมีลักษณะเป็น 3 compartments (รูปที่ 2.9) คือ ยากระจายจากเลือดซึ่งจัดเป็น central compartment สู่ non-calcified tissues และผิวหน้าของกระดูก (bone surface) ซึ่งเป็นบริเวณที่ออกฤทธิ์ หลังจากนั้นยาจะกระจายเข้าไปใน deep bone ซึ่งเป็นบริเวณที่ยาไม่ออกฤทธิ์ (inert) แต่จะเป็นที่เก็บสะสมของยาและจะมีการปลดปล่อยยาออกมายังบริเวณที่ออกฤทธิ์ในสัดส่วนคงที่[19,20,21] ยาที่จับที่ผิวหน้าของกระดูกนั้น จะถูกปลดปล่อยโดยกระบวนการ remodeling ของกระดูกโดยการกัดเซาะของ osteoclasts ในกระบวนการ bone turnover แล้วกระจายเข้าสู่กระแสเลือด และถูกกำจัดออกทางไตในที่สุด ในขณะที่ยาบางส่วนสามารถกระจายตัวเข้าไปจับกับผิวหน้าของกระดูกได้อีกครั้งหนึ่ง

ระหว่างการกระจายตัวของยาไปยังกระดูก ยาจะจับกับแคลเซียมทั้งที่อยู่ในเลือดและในกระดูก บริเวณที่ยาออกฤทธิ์



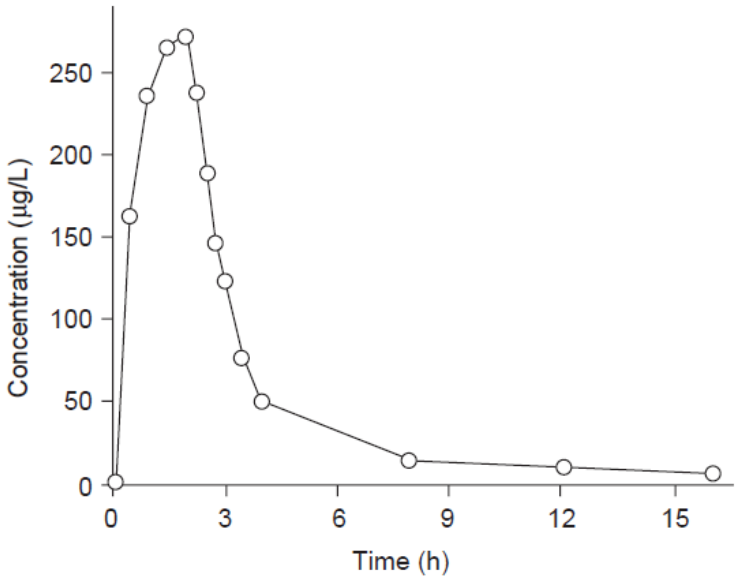
รูปที่ 2.9 แผนภาพแสดงจลนศาสตร์ของยากลุ่ม BPs ซึ่งมีลักษณะเป็น 3 compartments คือ ยากระจายจากเลือดซึ่งจัดเป็น central compartment สู่ non-calcified tissues และผิวหน้าของกระดูก หลังจากนั้น ยาจะกระจายเข้าไปใน deep bone ซึ่งเป็นบริเวณที่ยาไม่ออกฤทธิ์ (inert) แต่จะมีการปลดปล่อยยาออกมายังบริเวณที่ออกฤทธิ์ในสัดส่วนคงที่โดยกระบวนการ remodeling ของกระดูก แล้วกระจายเข้าสู่กระแสเลือด และถูกกำจัดออกทางปัสสาวะในที่สุด[21]

2.3.3 การขจัดยา (elimination)

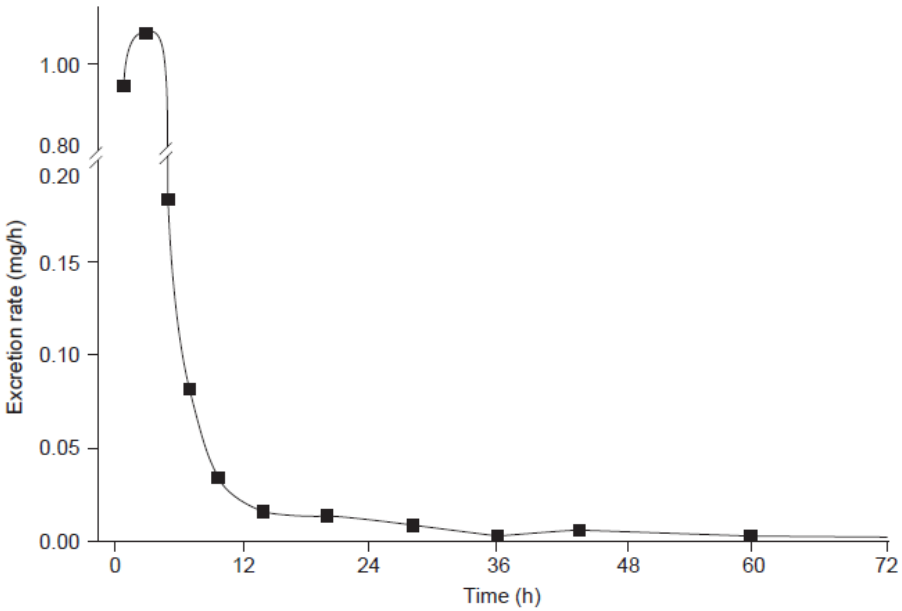
แม้ว่าหมู่ pyrophosphate มีโครงสร้างเป็น P-O-P ซึ่งมีความไวต่อการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis แต่ยาในกลุ่ม BPs ซึ่งมีโครงสร้างเป็น P-C-P สามารถทนต่อปฏิกิริยา hydrolysis ได้ ดังนั้น ยากลุ่มนี้จึงไม่ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ในตับ ไม่ถูกกำจัดออกทางน้ำดี ยาที่ออกฤทธิ์อยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง และถูกขับออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก โดยกระบวนการ glomerular filtration และ proximal tubular secretion โดยประมาณ 40% ของยา alendronate จะถูกขับออกมาทางไตภายใน 8-12 ชั่วโมงหลังบริหารยา ส่วนที่เหลือจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกมาจากกระดูกอย่างช้า ๆ และขับออกทางไต[19,21] ค่า plasma clearance ของยากลุ่ม BPs มีค่าประมาณ 1.5 – 6.0 ml/min/kg โดยค่า plasma clearance และ renal clearance ของยา alendronate มีค่าประมาณ 2.96 ml/min/kg และ 1.05 ml/min/kg ตามลำดับ[19] ค่าครึ่งชีวิตของยากลุ่ม BPs ในพลาสมา (plasma

half-life) หลังการให้ยาในรูปแบบ IV infusion อยู่ที่ประมาณ 1-2 ชั่วโมง[20] ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาประมาณ 0.8 วัน (ประมาณ 3 ชั่วโมง)[21]

การลดลงของระดับยาในเลือดในช่วง terminal phase ที่ไม่ได้เป็นแบบ monoexponential decline สนับสนุนเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate ที่มีการกระจายตัวไปยังกระดูกรวมทั้งเนื้อเยื่ออื่น ๆ ซึ่งมีลักษณะแบบ 3-compartment (รูปที่ 2.10) แสดงระดับยาในพลาสมาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะ metastasis หลังจากที่ได้รับยา 10 mg แบบ IV infusion นอกจากนี้การขจัดยาทางปัสสาวะในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ก็พบว่ามีการขับยาทางปัสสาวะอย่างมาก ภายใน 8-12 ชั่วโมงหลังบริหารยา (รูปที่ 2.11) การขับทางไตในช่วงเวลาหลังจากนั้นจะใช้เวลานาน เนื่องจากเป็นปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากกระดูกอย่างช้า ๆ และขับออกทางไต ดังที่กล่าวข้างต้น

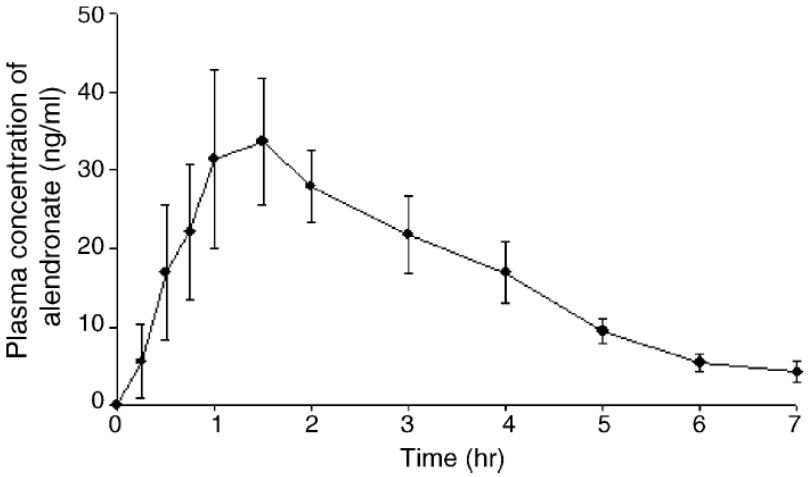


รูปที่ 2.10 กราฟแสดงระดับยา alendronate ในพลาสมากับเวลาที่ได้จากหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านม หลังจากบริหารยา alendronate ขนาด 10 mg แบบ IV infusion (n = 6)[21]

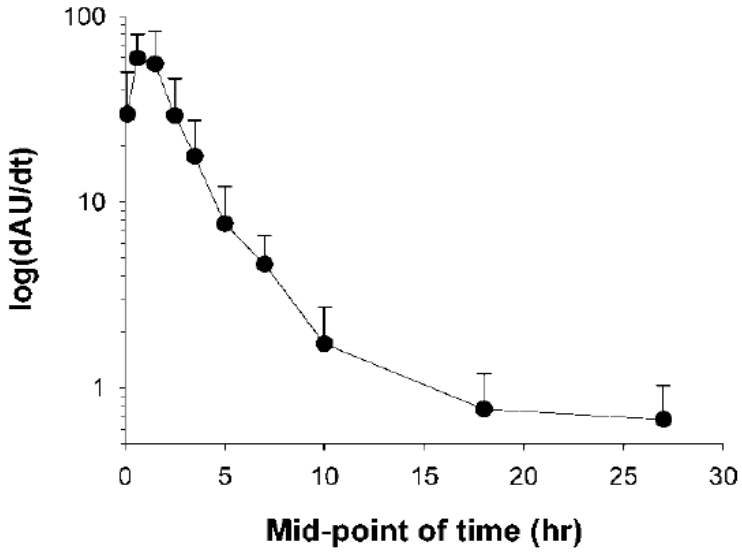


รูปที่ 2.11 ปริมาณยาที่ขับออกในปัสสาวะในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะ metastasis หลังจากบริหารยา alendronate ขนาด 10 mg แบบ IV infusion เป็นเวลา 2 ชั่วโมง (n = 6)[21]

ระดับยา alendronate ภายหลังรับประทานยา พบว่า ในขนาดยาที่ใช้เพื่อรักษาปกติ (70 mg ต่อสัปดาห์) นั้น ในอาสาสมัครสุขภาพดี ระดับยาสูงสุดในเลือด จะมีค่า ประมาณ 40 ng/ml และระดับยาสูงสุดในเลือดจะพบได้ภายใน 1 ชั่วโมง[22,23] (รูปที่ 2.12) ระดับยาในเลือดมักจะติดตามได้ภายใน 7-12 ชั่วโมง หลังจากนั้นระดับยาจะน้อยมากจนเกินขีดจำกัดในการตรวจวัดของวิธีวิเคราะห์ที่มีโดยทั่วไป ในขณะที่การกำจัดยาทางปัสสาวะนั้น แสดงถึงอัตราการขจัดยาทางไตที่มีค่าสูงสุด ภายใน 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (รูปที่ 2.13) หลังจากนั้น อัตราการขจัดยาทางปัสสาวะจะลดลงอย่างรวดเร็ว โดยการขับออกทางปัสสาวะนั้นยังคงติดตามได้ ภายใน 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา[24]



รูปที่ 2.12 กราฟแสดงระดับยา alendronate ในพลาสมากับเวลาที่ได้จากอาสาสมัครสุขภาพดี หลังจากรับประทานยา alendronate sodium 70 mg (n = 4)[22]



รูปที่ 2.13 อัตราการขจัดออกทางไต (excretion rate) ของยา alendronate กับเวลาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา alendronate sodium tablet (Fosamax®) 70 mg (n = 7)[24]

2.4 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Bisphosphonates

การใช้ยากลุ่ม BPs ได้รับการยอมรับและมีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน เป้าหมายของการรักษาที่สำคัญ คือ เพิ่มมวลกระดูก ลดกระบวนการ bone turnover ด้วยฤทธิ์ในการรักษาที่ดีโดยการยับยั้งกระบวนการ bone resorption และลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักได้ดี ส่งผลให้ลดอัตราการเจ็บป่วยและลดอัตราการตายได้ จากการสำรวจความชุกของการเกิดโรคในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการดูแลรักษาที่บ้าน (nursing home health care) พบว่า 64% เคยมีประวัติกระดูกสะโพกหักมาก่อน มีการเคลื่อนไหวและช่วยเหลือตัวเองได้ลำบาก ส่งผลให้เกิดภาวะความเจ็บป่วยในระยะยาว นอกจากนี้ ยังพบว่า การเกิด stroke ที่มีสาเหตุมาจาก aortic calcification ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะ osteopenia มีความสัมพันธ์กับ BMD ที่ลดลง ดังนั้น อัตราการตายที่เพิ่มขึ้นจึงมีผลมาจากการลดลงของ BMD ทำให้มีภาวะกระดูกพรุนหรือกระดูกหัก และอาจจะมาจากความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้อีกด้วย[10,25]

Adami[10] ได้ทำการทบทวนการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม nBPs ได้แก่ alendronate, risedronate และ ibandronate ที่ให้ในรูปแบบรับประทาน ในการลดอัตราการเกิดกระดูกหัก ซึ่งยาทั้ง 3 ชนิดนี้ มี potency ใกล้เคียงกัน โดยมีเป้าหมายหลัก (primary endpoint) ของการศึกษา คือ อัตราการเกิด vertebral fracture และ non-vertebral fracture ที่ลดลง จากการศึกษา The Fracture Intervention Trial (FIT-1) ที่ศึกษาในผู้ป่วยหญิงที่มี BMD ต่ำและเคยเกิด vertebral fracture มาก่อน โดยผู้ป่วยจะได้รับยา alendronate ขนาด 5 mg ต่อวัน และเพิ่มเป็น 10 mg ต่อวัน เป็นระยะเวลา 2 ปี พบอัตราการเกิด vertebral fracture ใหม่ลดลง 20% มี relative risk reduction 47% เมื่อเทียบกับ placebo ส่วนการศึกษา FIT-2 ซึ่งทำการศึกษาเหมือนกับ FIT1 แต่เพิ่มระยะเวลาในการติดตามเป็นเวลา 4 ปี พบว่า มี relative risk reduction ของการเกิด vertebral fracture ใหม่ เป็น 44% เมื่อเทียบกับ placebo ส่วน relative risk reduction ของการเกิด non-vertebral fracture จากการศึกษา FIT-1 และ FIT-2 เป็น 20% และ 12% ตามลำดับ จากการศึกษา The Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) North America Study ในหญิงอายุ < 85 ปี ที่มีประวัติ vertebral fracture อย่างน้อย 1 ครั้ง โดยผู้ป่วยจะได้รับยา risedronate 5 mg รูปแบบรับประทานวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 3 ปี ผลการศึกษาแสดงให้เห็น relative risk reduction ของการเกิด vertebral fracture ใหม่ เป็น 41% เมื่อเทียบกับ placebo ส่วน relative risk reduction ของการเกิด non-vertebral fracture เป็น 33% ส่วนการศึกษา The Bone Study ซึ่งทำการศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรปที่มี BMD T-score น้อยกว่า -2.0 และมีประวัติ vertebral facture อย่างน้อย 1 ครั้ง ผู้ป่วยจะได้รับยา ibandronate ขนาด 2.5 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 3 ปี ผลการศึกษาแสดง

ให้เห็น relative risk reduction ของการเกิด vertebral fracture ใหม่ เป็น 62% เมื่อเทียบกับ placebo ส่วน relative risk reduction ของการเกิด non-vertebral fracture เป็น 69% จะเห็นได้ว่า ยากลุ่ม nBPs ในรูปแบบรับประทานวันละครั้ง สามารถลดอัตราการเกิด vertebral fracture ได้ 41-62% ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจากหลายกลุ่มประชากร แต่พบความแปรปรวนค่อนข้างสูงในการลดการเกิด non-vertebral fracture อย่างไรก็ตาม สามารถใช้ยากลุ่มนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

2.4.1 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Bisphosphonates ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีหลังหมดประจำเดือน

Khan และคณะ[26] ได้ทำการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ของค่า elimination half-life กับระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา alendronate ในผู้ป่วยสตรีหลังหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน (postmenopausal osteoporosis, POP) อายุระหว่าง 56-75 ปี จำนวน 21 คน ที่ได้รับยา alendronate 7.5 mg โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (IV infusion) เป็นเวลา 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 4 วัน (total dose 30 mg) เมื่อติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 2 ปี โดยจะติดตามค่า cumulative urinary excretion ในระยะ 7 วันหลังจากได้รับยา รวมทั้งติดตามค่า bone markers ในปัสสาวะ ได้แก่ urinary hydroxyproline, calcium, phosphate และ creatinine เพื่อประเมิน bone turnover และติดตามค่า serum calcium, phosphate, alkaline phosphatase, osteocalcin, creatinine, urea, transaminase, electrolytes, PTH และค่า BMD พบว่า 50% ของยาจะถูกเก็บสะสมไว้ในร่างกายในช่วงสัปดาห์แรกหลังจากได้รับยา การสะสมยาจะลดลง 17% และ 2.5% เมื่อเวลาผ่านไป 6 เดือน และ 12 เดือนตามลำดับ และ การสะสมยาจะลดลง 30% เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 18 เดือน ยาที่เก็บสะสมไว้จะถูกขับออกทางปัสสาวะ ค่า terminal elimination half-life ซึ่งคำนวณจากค่า man residual whole body retention มีค่า 10.5 ปี ค่า half-life ($t_{1/2}$) แบ่งได้ 3 ช่วงเวลา คือ ช่วง 4-7 วันหลังได้รับยา มีค่าเท่ากับ 0.80 วัน; ช่วง 9-16 วันหลังได้รับยา มีค่าเท่ากับ 6.6 วัน และช่วง 30-180 วันหลังได้รับยา มีค่าเท่ากับ 35.6 วัน ปริมาณ hydroxyproline ที่ขับออกในปัสสาวะมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อผ่านไป 3 วันหลังได้รับยา และมีค่าต่ำกว่า baseline ตลอดระยะเวลาที่ติดตามเป็นเวลา 2 ปี ปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อผ่านไป 3 วันหลังได้รับยา และคงที่ในระดับเดิมต่อไปอีก 1 ปี แสดงให้เห็นคุณสมบัติการยับยั้ง bone turnover ของ alendronate แต่ปริมาณแคลเซียมจะกลับเข้าสู่ค่า baseline เมื่อเวลาผ่านไป ส่วนระดับ calcium และ phosphate ในเลือด ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อผ่านไป 3 วันหลังได้รับยาหลังจากนั้นจะกลับเข้าสู่

baseline เมื่อผ่านไป 4 เดือน แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติการยับยั้ง bone resorption ของยา alendronate อย่างไรก็ตาม ระดับ calcium และ phosphate ในเลือดที่กลับเข้าสู่ระดับปกติ เนื่องมาจากกระบวนการ calcium homeostasis เพื่อรักษาระดับ calcium และ phosphate ในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ จากการกระตุ้นโดย PTH และวิตามินดี และค่า BMD เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อสิ้นสุดการศึกษา การศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา alendronate เพื่อรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน โดยการเพิ่ม BMD และยับยั้ง bone turnover เป็นระยะเวลาประมาณ 1 ปี หลังจากได้รับยา

- **ผลไม่พึงประสงค์ของยากลุ่ม Bisphosphonates**

แม้ว่ายาในกลุ่ม BPs จะสามารถป้องกันการเกิด vertebral fracture และสามารถเพิ่มมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนได้อย่างมีประสิทธิภาพก็ตาม ในปัจจุบันมีรายงานเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยากลุ่ม BPs ทั้งเหตุการณ์ที่มีความรุนแรงน้อย ไปจนถึงเหตุการณ์ที่มีความรุนแรงค่อนข้างมากหลายเหตุการณ์ ดังนั้น การพิจารณาเลือกใช้ยา ยังต้องคำนึงถึงความปลอดภัยในการใช้ยาด้วย โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มักพบได้บ่อยที่สุดจากการใช้ยากลุ่ม BPs คือ อาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal effects) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในรูปแบบรับประทาน เช่น อาการแน่นท้อง ท้องอืด ท้องเฟ้อ ระคายเคืองหลอดอาหาร ทางเดินอาหารเป็นแผล หลอดอาหารอักเสบ เป็นต้น โดยส่วนใหญ่อาการเหล่านี้มักพบในผู้ป่วยที่รับประทานยาพร้อมกับน้ำปริมาณน้อยกว่า 180 ml (น้อยกว่า 6 ออนซ์) หรือไม่สามารถอยู่ในท่าตั้งตรงได้ ดังนั้น จึงมีคำแนะนำในการรับประทานยาว่า ควรรับประทานยาพร้อมกับน้ำปริมาณ 6-8 ออนซ์ และนั่งตัวตรงห้ามนอนเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที และห้ามใช้ยาในผู้ที่มีความผิดปกติของหลอดอาหารหรือไม่สามารถนั่งตัวตรงได้ หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ยาในรูปแบบรับประทาน ควรให้ยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) แทน เช่น ibandronate หรือ zoledronic acid เป็นต้น[27]

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia)[27,28] เป็นภาวะที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาในรูปแบบ IV โดยยา BPs มีผลลดปริมาณแคลเซียมในกระแสเลือดที่ปลดปล่อยออกมาจากกระดูกจากกระบวนการ bone resorption ทำให้มีการเพิ่มระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH) เพื่อปรับสมดุลของระดับแคลเซียมในเลือด ภาวะนี้มักเกิดร่วมกับภาวะ hypophosphatemia โดยทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้มักจะไม่แสดงอาการ แต่ก็มีอันตรายจนถึงขั้นทำให้เสียชีวิตได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจผิดปกติ อาจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QT-prolongation เกิด

ตะคริว หรือเกิดภาวะ atrial fibrillation (AF) โดยพบว่า การใช้ยากลุ่ม BPs ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีประวัติโรคความดันโลหิตสูง หรือมีการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ สัมพันธ์กับการเกิด AF อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนความเสี่ยงที่จะเพิ่มอัตราการเกิดภาวะ hypocalcemia ได้แก่ ภาวะขาดวิตามินดี ต่อมพาราไทรอยด์ทำงานผิดปกติ การใช้ยากลุ่ม loop diuretics และภาวะไตบกพร่อง ดังนั้น ควรมีการวัดระดับแคลเซียม creatinine, electrolytes และ 25-hydroxyvitamin D ในเลือดก่อนเริ่มการรักษา อีกทั้งผู้ป่วยควรได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริมอย่างเพียงพอทั้งก่อนและระหว่างทำการรักษาด้วยยากลุ่ม BPs

Acute-phase reaction (APR) หรือ flu-like symptoms[27,28] เป็นอีกอาการหนึ่งที่พบได้จากการให้ยารูปแบบ IV BPs แต่พบได้น้อยมากจากการให้ยาในรูปแบบรับประทาน อาการแสดงของ APR ประกอบด้วย อาการคลื่นไส้ มีไข้ต่ำ ๆ (low grade fever) ปวดศีรษะ (headache) ปวดข้อ (arthalgias) ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) และปวดกระดูก (bone pain) โดยอาการมักจะเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาแล้วประมาณ 3-14 วัน สันนิษฐานว่าเกิดจากการบริหารยาที่เร็วเกินไปทำให้เกิดการปลดปล่อย cytokines ที่มีผลในกระบวนการเกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines) จาก macrophages และ monocytes อย่างรวดเร็ว การลดขนาดยาเริ่มต้นในการรักษาไม่ช่วยลดอัตราการเกิด APR แต่สามารถป้องกันได้ด้วยการให้ยาป้องกันก่อนการรักษา (pre-medication) เช่น paracetamol หรือ ibuprofen เป็นต้น มีรายงานการเกิดอาการปวดเรื้อรังของกระดูก กล้ามเนื้อ และข้อต่อ 66% จากการใช้ยา alendronate อาการเจ็บป่วยจะหายไปหลังจากหยุดยา อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบสาเหตุหรือความสัมพันธ์ของการใช้ยากลุ่ม BPs ที่แน่ชัดกับการเกิดอาการเจ็บป่วยดังกล่าว นอกจากนี้ มีรายงานการเกิด osteonecrosis of the jaw[28] ในผู้ป่วยที่ใช้ยา alendronate, risedronate, pamidronate, ibandronate และ zoledronic acid อุบัติการณ์การเกิดเฉลี่ย 0.4 per patient per year แต่พบจากการใช้ยา zoledronic acid มากที่สุด อาการแสดงเริ่มต้นจาก orofacial pain คือ มีอาการปวดฟัน ขากรรไกรแข็งเกร็ง มีความรู้สึกชาที่กราม สันนิษฐานว่า สาเหตุของการเกิด osteonecrosis of the jaw มาจากการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงกระดูกส่วน maxilla และ mandible เกิดกระบวนการอักเสบ เกิดกระบวนการ bone turnover ผิดปกติ ส่งผลให้เกิด necrosis ของกระดูกบริเวณนี้ได้ หากเกิดอาการนี้ขึ้น แนะนำให้หยุดใช้ยากลุ่ม BPs ทันที และทำการรักษาด้วย antibiotics ที่เหมาะสม

ภาวะไตวายเฉียบพลันและไตวายเรื้อรัง (Acute renal failure and chronic kidney disease)[10,27,28] สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม BPs เนื่องจาก ยากลุ่ม BPs ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก ด้วยกระบวนการ glomerular filtration และ proximal tubular secretion ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง โดยมักพบความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับไตจากการบริหารยาในรูปแบบ IV แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยารูปแบบรับประทานในผู้ป่วยที่มีค่า

creatinine clearance > 30 ml/min จากการศึกษาการใช้ยา alendronate และ risedronate ในผู้ป่วยที่มี creatinine < 15 ml/min เป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่า ไม่มีผลต่อการทำงานของไต การบริหารยาในรูปแบบ IV มีผลให้เกิดพิษต่อไตได้ เนื่องจาก การบริหารยาในรูปแบบ IV ร่างกายได้รับยาในปริมาณที่สูง เมื่อยาเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว 50% ของยาจะกระจายไปที่กระดูก ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกทางไต จึงมียาที่ถูกขับออกผ่าน tubular cell ของไตในปริมาณสูง นอกจากนี้ การบริหารยาแบบ IV infusion ด้วยอัตราเร็วสูง สามารถส่งผลให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure, ARF) พบความสัมพันธ์ของการเกิด acute kidney injury และ nephrotic syndrome จากการบริหารยา pamidronate แบบ IV infusion หลังจากได้รับยาไปประมาณ 4-15 เดือน พบได้จากการใช้ยา pamidronate และ zoledronic acid แต่ยา ibandronate พบอัตราการเกิดพิษต่อไตน้อยที่สุด กลไกสำคัญที่ทำให้เกิดพิษต่อไต คือ การเกิด toxic acute tubular necrosis (ATN) บริเวณ tubular epithelium และ visceral epithelium เป็นผลมาจากการรบกวนกระบวนการ tubular Na^+, K^+-ATPase ซึ่งเป็นคุณสมบัติของยาที่คล้ายคลึงกับที่ออกฤทธิ์ต่อ osteoclasts คือ มีผลรบกวน ATP-dependent metabolic pathway และยับยั้ง mevalonate pathway มีผลทำลายโครงสร้างการทำงานของ osteoclasts รวมถึง tubular cells ด้วย ภาวะ ARF ที่เกิดขึ้นนี้สามารถเปลี่ยนแปลงกลับสู่ภาวะปกติได้ (reversible) มีส่วนน้อยที่จะพัฒนาเป็นภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) ปัจจัยเสี่ยงที่มีส่วนกระตุ้นให้เกิดพิษต่อไตจากการใช้ยากลุ่ม BPs ได้แก่ การใช้ยาในขนาดสูง ระยะเวลาในการบริหารยาสั้น และการมีภาวะไตบกพร่องมาก่อน หากพบว่าเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา ให้รีบหยุดยาทันที การป้องกันการเกิดพิษต่อไตทำได้โดย การให้สารน้ำที่เพียงพอ ตรวจวัดระดับ serum creatinine ก่อนและหลังการบริหารยาทุกครั้ง หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไต หรือปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง อย่างไรก็ตาม องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) แนะนำว่า ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม BPs ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต < 30 ml/min (ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4-5)

ผลของยา alendronate, risedronate และ raloxifene ต่อการทำงานของไต ได้รายงานโดย Yanik และคณะ[29] ที่ศึกษาในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะ osteoporosis หรือ osteopenia จำนวน 127 คน อายุระหว่าง 44-74 ปี (เฉลี่ย 62 ปี) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ alendronate 70 mg ต่อสัปดาห์ จำนวน 47 คน ได้รับ risedronate 35 mg ต่อสัปดาห์ จำนวน 44 คน และได้รับ raloxifene 60 mg ต่อวัน จำนวน 36 คน ผู้ป่วยทุกรายได้รับแคลเซียม 1,200 mg ต่อวัน และวิตามินดี 800 IU ต่อวัน และติดตามผลการศึกษาเป็นค่า blood biochemical tests (urea, creatinine, calcium, phosphorus, uric acid, total cholesterol และ riglyeride), BMD และ biochemical makers เป็นเวลา 1 ปี และทำการคำนวณค่า GFR จากสูตร Cockcroft and Gault

method ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของระดับ serum urea, creatinine, calcium, phosphorus, uric acid, lipids และค่า C-reactive protein (CRP) ในแต่ละกลุ่มทั้งก่อนการศึกษาและเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ไม่พบความแตกต่างของ renal function ในแต่ละกลุ่มโดยประเมินจากค่า GFR ทั้งก่อนและเมื่อสิ้นสุดการศึกษา จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า ยา alendronate, risedronate และ raloxifene สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยและไม่มีผลต่อ real function ในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) มีปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดโรคกระดูกพรุน เช่น ภาวะทุพโภชนาการ ขาดวิตามินดี การใช้ยา corticosteroid ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ภาวะ hyperparathyroidism เป็นต้น อาจจะได้ประโยชน์จากการใช้ BPs มากกว่าผลเสียจากยา การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังขาดข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา อย่างไรก็ตาม ยังมีการสั่งใช้ยา BPs ในผู้ป่วย CKD ดังเช่นการศึกษาของ Courtney และคณะ[30] ได้ทำการสำรวจการสั่งใช้ยากลุ่ม BPs ในผู้ป่วย CKD ที่มีค่าการทำงานของไต (eGFR) มากกว่า 30 ml/min/1.73 m^2 (CKD stage 1-3) และในผู้ป่วย CKD ที่มี eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m^2 (CKD stage 4-5) พบว่า ผู้ป่วย CKD ทั้งหมด 595 คน ผู้ป่วยที่ได้รับยา BPs จำนวน 32 คน มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m^2 จำนวน 13 คน (คิดเป็น 41%) มีผู้ป่วย 2 คน (คิดเป็น 6%) ได้รับการทำ hemodialysis และในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบผู้ป่วยที่ได้รับยา corticosteroid จำนวน 19 คน (คิดเป็น 59%) จากผลการสำรวจข้างต้น พบว่า ผู้ป่วย CKD ที่ได้รับยา BPs เกือบ 50% มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m^2 ซึ่งจากข้อมูลการศึกษายังขาดหลักฐานที่ชัดเจนและเพียงพอที่จะสรุปเป็นข้อห้ามใช้ อีกทั้ง การปรับลดขนาดยาในผู้ป่วย CKD stage 4-5 ก็ยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัด จึงอาจเป็นไปได้ว่า การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีประโยชน์มากกว่าโทษ

2.4.2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Bisphosphonates ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

Miller และคณะ[31] ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา risedronate ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยทำการวิเคราะห์ข้อมูลรวมจากการศึกษา randomized, double-blind, controlled trials จำนวน 9 การศึกษา ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 1993 ถึงเมษายน 1998 ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา risedronate 5 mg หรือ placebo เป็นระยะเวลา 3 ปี ร่วมกับการได้รับแคลเซียมขนาด 1 g และวิตามินดี 500 IU เสริมตลอดการศึกษา ทำการติดตาม adverse events ระหว่างการศึกษาทุก ๆ 3 เดือน วัดผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ได้แก่ serum creatinine, serum calcium, phosphorus และค่า BMD เมื่อเริ่มการศึกษา และติดตามต่อเนื่องในเดือนที่ 6, 12, 24 และ

เมื่อสิ้นสุดการศึกษา คำนวณค่า creatinine clearance (CrCl) จากสูตร Cockcroft and Gault method และตรวจวัดค่า biochemical markers สำหรับ bone turnover ได้แก่ ค่า bone specific alkaline phosphatase และ ค่า urinary deoxypyridinoline/creatine ratio เมื่อเริ่มการศึกษาและ ติดตามต่อเนื่องในเดือนที่ 3, 6, 12 และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 9,883 คน เป็น POP จำนวน 9,662 คน (98%) และ glucocorticoid-induced osteoporosis จำนวน 221 คน (2%) ในผู้ป่วยจำนวนนี้ มีผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จำนวน 8,996 คน (91%) ซึ่งสามารถจัดระดับความรุนแรงตามค่า CrCl ได้เป็น 3 กลุ่มการศึกษา คือ กลุ่ม mild renal function (CrCl 50-79 ml/min) จำนวน 4,353 คน (48%) กลุ่ม moderate renal function (CrCl 30-49 ml/min) จำนวน 4,071 คน (45%) และกลุ่ม severe renal function (CrCl < 30 ml/min) จำนวน 572 คน (7%) โดยจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยากับ placebo มีจำนวนใกล้เคียงกันในแต่ละกลุ่ม ผลการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events, AE) พบว่า AE ที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของการทำงานของไต (urinary- and real function-related and specific renal function-related adverse events) ไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับยาเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo ในด้านการเปลี่ยนแปลงระดับ serum creatinine, serum calcium และ phosphous ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม พบว่า ระดับ serum calcium และ phosphorus ไม่เปลี่ยนแปลงจากระดับเริ่มต้น (baseline) และไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากับ placebo ในด้านประสิทธิภาพของยาที่วัดจากการเพิ่มขึ้นของค่า BMD และการเกิด vertebral fracture พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของระดับ BMD ในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo ในทุกกลุ่มการศึกษา และเมื่อวัดค่า bone turnover markers พบว่า มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยาเมื่อเทียบกับ placebo ในทุกกลุ่มการศึกษา และไม่มีผลแตกต่างในกลุ่มผู้ป่วย severe renal function เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ๆ แสดงให้เห็นถึงผลการออกฤทธิ์ของยาไม่ได้เพิ่มขึ้น เมื่อมีการทำงานของไตลดลง จากผลการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า การใช้ยา risedronate 5 mg รูปแบบรับประทาน วันละครั้ง มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่า CrCl 15-30 ml/min อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ทำในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีการทำงานของไตลดลงเนื่องจากอายุที่เพิ่มขึ้น ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ risedronate ในผู้ป่วย CKD stage 5 หรือผู้ป่วย ESRD ที่มีภาวะกระดูกพรุนอาจแตกต่างจากภาวะทั่วไป ยังไม่ทราบแน่ชัด

นอกจากการประเมินด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา risedronate แล้ว การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในภาวะที่มีการทำงานของไตลดลง โดย Mitchell และคณะ[32] ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครเพศชายและหญิงที่แบ่งออกเป็น 4 กลุ่มตามค่า CrCl คือ CrCl > 80 ml/min, 50-80 ml/min, 30-49 ml/min และ < 30 ml/min โดยอาสาสมัครทุกรายจะได้รับยา

risedronate ขนาด 30 mg ครั้งเดียว (single dose) จากระดับยาในเลือดและปริมาณยาที่ขับออกทางปัสสาวะใน 72 ชั่วโมง ชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของ renal function และ renal clearance ของยา risedronate โดย renal clearance ของยา risedronate จะลดลงอย่างชัดเจนถึง 82% และ oral clearance ลดลง 64% เมื่อระดับ CrCl ลดลงจาก 120 ml/min เป็น 20 ml/min จึงอาจจะมีความจำเป็นในการปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง แต่ไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มี CrCl > 20 ml/min อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่า สามารถใช้ยา risedronate ได้อย่างปลอดภัยโดยไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl < 30 ml/min

Jamal และคณะ[33] ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา alendronate ในผู้ป่วย osteoporosis ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยมีสมมติฐานว่า การลดลงของการทำงานของไตอาจจะส่งผลให้ค่า BMD เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามค่า serum phosphate, calcium, creatinine, alkaline phosphatase และ PTH จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 6,458 คน ถูกแบ่งเป็นกลุ่มตามค่า eGFR คือ normal renal function (eGFR $\geq$ 60 ml/min), moderate renal function (eGFR 45-59 ml/min) และ severe renal function (eGFR < 45 ml/min) จากการศึกษา ไม่พบความแตกต่างในผลการศึกษาทุกด้านในกลุ่ม normal renal function และกลุ่ม moderate renal function จึงทำการรวมกลุ่มทั้งสองเข้าด้วยกัน เป็นกลุ่ม normal renal function (eGFR $\geq$ 45 ml/min) เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพของการใช้ยา alendronate พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยามีค่า BMD เพิ่มขึ้นและลดอัตราการเกิด fracture ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม normal renal function และกลุ่ม severe renal function ไม่พบความแตกต่างของระดับ serum creatinine และการเกิด severe or renal-related adverse events เมื่อเทียบจากเริ่มต้นการศึกษากับเมื่อสิ้นสุดการศึกษาทั้งกลุ่ม normal renal function และกลุ่ม severe renal function จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่า alendronate สามารถใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง แต่อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาไม่สามารถพิสูจน์สมมติฐานที่ว่า การลดลงของการทำงานของไตอาจจะส่งผลให้มีการสะสมของยาที่กระดูกมากขึ้นทำให้มีค่า BMD เพิ่มขึ้น เนื่องจากผลการศึกษาที่ชี้ให้เห็นการเพิ่มขึ้นของค่า BMD และการลดลงของการเกิด fracture ในผู้ป่วยกลุ่ม normal renal function และกลุ่ม severe renal function ไม่มีความแตกต่างกัน อีกทั้งการศึกษานี้ ทำการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการลดลงของ eGFR จึงไม่ได้หมายรวมถึงผู้ป่วย ESRD และผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis

Wetmore และคณะ[13] ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา alendronate ที่ให้ในระยะสั้น ต่อค่า BMD ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ hemodialysis โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะกระดูกหักเพิ่มขึ้นจากสาเหตุหลายประการ อาทิ มีค่า BMD ลดลง ภาวะ hyperparathyroidism,

vitamin D deficiency, chronic acidemia, chronic heparin การลดลงของ estrogen และ testosterone เป็นต้น ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 22 คน เป็นผู้ป่วย ESRD ที่ได้รับการทำ hemodialysis อย่างน้อย 3 เดือน ที่มีค่า calcium-phosphate product และค่า PTH อยู่ในเกณฑ์ปกติ จะได้รับยา alendronate ขนาด 40 mg ต่อสัปดาห์ในรูปแบบรับประทานหรือ placebo ติดตามประเมินค่า BMD, serum osteocalcin, calcium, phosphorus, PTH และ alkaline phosphatase ระหว่างการศึกษาและเมื่อสิ้นสุดการศึกษา เป็นเวลา 6 เดือน ผลการศึกษา พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของค่า BMD ในกลุ่มที่ได้รับ placebo ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา alendronate มีค่า BMD คงที่เมื่อเทียบกับ baseline นอกจากนี้ยังพบการลดลงของระดับ serum osteocalcin อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่ม placebo เมื่อเวลาผ่านไป 1 เดือนและเมื่อผ่านไปจนสิ้นสุดการศึกษา ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ PTH ตลอดการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับยา ส่วนกลุ่มที่ได้รับ placebo มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ calcium, phosphate และ alkaline phosphatase ทั้ง 2 กลุ่มตลอดการศึกษา และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยา การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า การใช้ยา alendronate ในขนาดลดลงประมาณครึ่งหนึ่ง (40 mg ต่อสัปดาห์) เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วย ESRD ที่ได้รับ hemodialysis สามารถป้องกันการลดลงของมวลกระดูกโดยการยับยั้งกระบวนการ bone turnover ได้ในระยะเวลา 6 เดือน และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Koc และคณะ[34] ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยา alendronate กับ calcitriol ในการป้องกันภาวะกระดูกพรุนหรือการลดลงของค่า BMD ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (renal transplantation) จำนวน 35 คน โดยแบ่งผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา alendronate ขนาด 10 mg ต่อวัน กลุ่มที่ 2 ได้รับยา calcitriol ขนาด 0.5 μg ต่อวัน และกลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มควบคุม โดยผู้ป่วยทุกกลุ่มจะได้รับ calcium เสริมปริมาณ 1,000 mg ต่อวัน ทำการติดตามค่า BMD, serum creatinine, alkaline phosphates, serum phosphate, serum calcium, iPTH และ urine creatinine เป็นระยะเวลา 12 เดือนหลังจากได้รับยา ผลการศึกษา ทั้งกลุ่มที่ได้รับยา alendronate และกลุ่มที่ได้รับ calcitriol มีค่า BMD ที่ lumbar spine เพิ่มขึ้น ส่วนค่า BMD ที่ femoral neck เพิ่มขึ้นเฉพาะกลุ่มที่ได้รับ alendronate แสดงให้เห็นว่า alendronate มีประสิทธิภาพในการป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกและสามารถเพิ่มมวลกระดูกในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตดีกว่า calcitriol หรือการได้รับแคลเซียมเสริมเพียงอย่างเดียว และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย

Trabulus และคณะ[35] ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ยา alfacalcidol (AC), alendronate (ALD) และ alendronate + alfacalcidol (ALD + AC) เป็นเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ calcium 1,000 mg ต่อวันเสริม และติดตามระเมินค่า

BMD ที่ lumbar vertebral spine และ left femoral neck พร้อมกับการประเมินค่า serum creatinine, albumin, calcium, phosphorus, iPTH, serum bone-specific alkaline phosphatase (BALP), serum osteocalcin (OCN) และ urine deoxyproline (DPD) เมื่อเริ่มต้นการศึกษาและสิ้นสุดการศึกษาที่เวลา 12 เดือน ผลการศึกษา พบว่า กลุ่มที่ได้รับ ALP + AC ไม่พบความแตกต่างของระดับ bone formation และ bone resorption markers แสดงให้เห็นถึงการปรับสมดุลของกระบวนการ bone formation และ bone resorption ดังนั้น การใช้ยา ALP และ AC ร่วมกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต มีประโยชน์มากกว่าการใช้ยาแต่ละชนิดเดี่ยว ๆ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยาร่วมกัน อีกทั้ง การใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน ยังส่งผลดีต่อการเพิ่ม BMD ทั้งที่ lumbar vertebral spine และ left femoral neck อีกด้วย

2.5 การศึกษาพัฒนาวิธีวิเคราะห์ยา alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะ

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate ในคนมีค่อนข้างจำกัด เนื่องจากระดับยาในเลือดหลังการให้ยาในรูปแบบรับประทานในขนาดที่ใช้ในการรักษาปกติ จะมีค่าต่ำมาก (< 100 ng/ml) ซึ่งต่ำกว่าความไวของวิธีวิเคราะห์ที่มีการใช้อยู่ทั่วไป อีกทั้งการวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณยา alendronate ด้วยวิธี high-performance liquid chromatography (HPLC) ใน biological samples เช่น พลาสมา ปัสสาวะหรือในกระดูก ไม่สามารถฉีดตัวอย่างเข้าไปในระบบได้โดยตรง เนื่องจาก มีสิ่งเจือปนอยู่ในตัวอย่างมากมาย ซึ่งรบกวนผลการวิเคราะห์ได้[37] ดังนั้น ตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ซึ่งต้องผ่านขั้นตอนการกำจัดสิ่งปนเปื้อน หรือการเตรียมตัวอย่างให้เหมาะสมต่อการวิเคราะห์ เพื่อวัตถุประสงค์หลัก 3 ประการ คือ (1) เพื่อกำจัด endogenous compounds ที่จะรบกวนกระบวนการวิเคราะห์ออกจากตัวอย่าง เช่น โปรตีน ไขมัน หรือเกลือต่าง ๆ เป็นต้น (2) เพื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารที่ต้องการวิเคราะห์ ทำให้มีความไวในการวิเคราะห์มากขึ้น และ (3) เพื่อปรับเปลี่ยนคุณสมบัติของสารที่ต้องการทำการวิเคราะห์ให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสมกับวิธีวิเคราะห์ เช่น ทำการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสารที่ต้องการวิเคราะห์ด้วยกระบวนการทำอนุพันธ์ (derivatization) หรือ กระบวนการสร้างสารประกอบเชิงซ้อน (complexation) เป็นต้น[37] การเตรียมตัวอย่างก่อนการวิเคราะห์ของยา alendronate ตามที่มีรายงานนั้นประกอบด้วยขั้นตอนต่าง ๆ[36,37] ได้แก่

1) การตกตะกอนโปรตีน (protein precipitation)

การตกตะกอนโปรตีน มีความจำเป็นต้องทำก่อนเป็นอันดับแรกในการเตรียมตัวอย่างก่อนการวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณสารในซีรัมหรือพลาสมา เนื่องจาก โปรตีนในพลาสมา (ส่วนใหญ่ ได้แก่ อัลบูมิน) จัดเป็น endogenous compounds อย่างหนึ่งที่จะรบกวนกระบวนการวิเคราะห์ การตกตะกอนโปรตีนโดยการทำให้โปรตีนเสื่อมสภาพ เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและรวดเร็วที่สุด การเลือกสารที่จะทำให้โปรตีนเสื่อมสภาพ จะต้องเลือกสารที่สามารถตกตะกอนโปรตีนได้อย่างสมบูรณ์และสามารถสกัดสารสำคัญที่ต้องการออกมาให้ได้มากที่สุด สารที่ทำให้โปรตีนในพลาสมาเกิดการเสื่อมสภาพ/ตกตะกอน มี 2 กลุ่ม ได้แก่ organic solvent, acids เป็นต้น ในการวิเคราะห์ alendronate ในพลาสมา เป็นที่นิยมตกตะกอนโปรตีนด้วย perchloric acid หรือ trichloroacetic acid (TCA) มากที่สุด

2) การตกตะกอนด้วยแคลเซียม (precipitation as calcium salts)

อาศัยหลักการที่ยากลุ่ม BPs มีโครงสร้างคล้าย pyrophosphate และสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Ca^{2+} ในสภาวะด่าง การตกตะกอนกับแคลเซียมจึงเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการแยกสาร BPs ที่ต้องการวิเคราะห์ออกจาก biological matrix ในพลาสมาหรือปัสสาวะ การตกตะกอนด้วยแคลเซียมอาจทำซ้ำ 2-3 ครั้ง เพื่อเพิ่มความบริสุทธิ์ แคลเซียมส่วนที่เหลือสามารถกำจัดได้ด้วย EDTA

3) การแยกสารด้วยวิธี solid phase extraction

การแยกสารด้วยวิธี solid phase extraction เป็นวิธีการกำจัดสิ่งปนเปื้อนออกจากตัวอย่าง และยังเป็นการทำให้สารที่ต้องการวิเคราะห์มีความเข้มข้นเพิ่มมากขึ้น นิยมใช้ diethyl amino group (DEA) ซึ่งเป็น weak ion-exchange resins สำหรับ alendronate จะแสดงประจุลบและจับกับประจุบวกของ ion exchanger การชะตัวยาจาก ion exchanger ในขั้นสุดท้ายนั้น จะใช้ citrate buffer ซึ่งยาจะมีความคงตัวที่สุดในบัฟเฟอร์ชนิดนี้

4) การทำอนุพันธ์ (derivatization)

กระบวนการทำอนุพันธ์ เป็นกระบวนการสุดท้ายในขั้นตอนการเตรียมสารก่อนทำการวิเคราะห์ เพื่อปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารให้มีความเหมาะสมต่อเครื่องมือวิเคราะห์ เช่น การเติมหมู่ฟังก์ชั่นที่ fluorescence ได้ เป็นต้น สารที่จะเลือกมาทำอนุพันธ์ (derivatizing reagent) นั้นต้องเกิดปฏิกิริยากับสารที่ต้องการวิเคราะห์ได้รวดเร็ว และอนุพันธ์ที่ได้ต้องมีความคงตัวใน

ระยะเวลาหนึ่ง สารทำอนุพันธ์ที่นิยมใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณ alendronate คือ 9-fluorenyl methyloxycarbonyl chloride (FMOC-Cl) เนื่องจากสามารถทำปฏิกิริยากับ alendronate ได้รวดเร็ว และอนุพันธ์ที่ได้มีความคงตัว

จากคุณสมบัติของยาที่มีการกำจัดยาทางปัสสาวะเป็นหลัก เภสัชจลนศาสตร์ของ alendronate ที่มีการศึกษาและรายงานเภสัชจลนศาสตร์ส่วนใหญ่จึงเป็นการศึกษาที่อาศัยข้อมูลจาก urinary excretion เป็นหลัก การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่อาศัยข้อมูลการศึกษาจากระดับยาในพลาสมาจึงมีอยู่น้อย

การพัฒนาวิธีวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณ alendronate ในปัสสาวะด้วยเทคนิค HPLC-fluorescence detection นั้น ได้มีการศึกษาโดยผู้วิจัยหลายกลุ่ม[24,38,39] การศึกษาเหล่านี้ มักจะเตรียมตัวอย่างโดยการตกตะกอนร่วม (co-precipitation) กับ calcium จากนั้นทำการสกัดแยกโดย solid-phase extraction (SPE) ที่ใช้ diethyl amine (DEA) cartridge เพื่อให้ตัวอย่างสะอาดมากขึ้น เมื่อจะวิเคราะห์โดย HPLC system ต้องทำอนุพันธ์ของ alendronate ให้สามารถ fluoresce ได้ โดยทำปฏิกิริยากับ 9-fluorenylmethyl chloroformate chloride (FMOC) เนื่องจากปฏิกิริยาระหว่าง alendronate กับ FMOC นั้นเกิดง่ายและเร็ว อีกทั้งอนุพันธ์ที่เกิดขึ้นมีความคงตัวที่อุณหภูมิห้อง[37]

สภาวะของ HPLC นั้น จะใช้ C_{18}-column เป็น analytical column และ mobile phase ที่มี pyrophosphate เป็นองค์ประกอบ การชะสารด้วย mobile phase มักเป็นแบบ gradient elution ที่ปรับอัตราส่วนของ buffer และ methanol และ acetonitrile เพื่อให้ analyte ถูกชะออกมาในเวลาที่เหมาะสม และสามารถแยกจาก peak รบกวนอื่น ๆ ได้อย่างชัดเจน การตรวจวัดโดย fluorescence detection จะตั้งความยาวคลื่น 260 nm (excitation) และ 310 nm (emission) และ internal standard ที่มักจะใช้ คือ pamidronate การเตรียมตัวอย่างพลาสมาที่มียา alendronate นั้น จะอาศัยหลักการและวิธีการเดียวกันกับการเตรียมตัวอย่างปัสสาวะทุกประการ ยกเว้น ก่อนจะแยก alendronate โดยการตกตะกอนร่วมกับ calcium จะมีการกำจัดโปรตีนในพลาสมาออกก่อนโดยการตกตะกอนโปรตีนด้วยกรด กรดที่นิยมใช้มากเพื่อตกตะกอนโปรตีนในพลาสมาเพื่อการวิเคราะห์ alendronate ได้แก่ trichloroacetic acid

วิธีวิเคราะห์ปริมาณยาในปัสสาวะที่มีรายงานเหล่านี้ ได้มีการทดสอบความน่าเชื่อถือ (validation) รวมทั้งนำไปประยุกต์ใช้ในการศึกษา bioavailability หรือ bioequivalence หลายการศึกษา ซึ่งข้อมูลต่าง ๆ นั้นได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 2.1 แล้ว

ตารางที่ 2.1 วิธีวิเคราะห์ปริมาณยา alendronate ในชีวของเหลวโดย HPLC–fluorescence detection

Biological fluid	Derivatizing agents	Mobile phase/	λ excitation, emission	LOD	Dose/ Route of administration	Reference
Plasma	FMOC	Acetonitrile/methanol-pyrophosphate buffer 32:68 v/v (gradient elusion)	260, 310	1 ng/ml	70 mg/ oral	22
	FMOC	Acetonitrile/methanol-pyrophosphate buffer 32:68 v/v (gradient elusion)	260, 310	2 ng/ml	70 mg/ oral	23
Urine	FMOC	Acetonitrile-methaol-pyrophosphate buffer mixture 20:15:65 v/v (gradient elusion)	260, 310	3.51 ng/ml	90 mg/ oral	38
	FMOC	Acetonitrile/methanol-pyrophosphate buffer 28:72 v/v (gradient elusion)	260, 310	25 ng/ml	70 mg/ oral	24
	FMOC	Dibasic phosphate buffer, sodium citrate buffer, and acetonitrile	440, 520	4.96 ng/ml	40 mg/ oral	39

Kang และคณะ[24] ได้วิเคราะห์หาปริมาณ alendronate ในปัสสาวะของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 7 คน ภายหลังจากที่รับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg พบว่า cumulative amount of alendronate excreted (A_e) และ maximum excretion rate (R_{max}) มีค่า 198.39 ± 81.16 µg และ 65.67 ± 20.83 µg/ml ตามลำดับ และ T_{max} มีค่า 0.93 ± 0.59 h พารามิเตอร์ที่ได้จากปริมาณยาในปัสสาวะนี้พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้มีรายงานจากการศึกษาอื่น ๆ เช่น การศึกษาโดย Lainesse และคณะ[39] ที่ทำการศึกษาชีวสมมูลของยา alendronate sodium ขนาด 10 mg ในอาสาสมัครสุขภาพดีเพศชายและหญิง จำนวน 89 คน อายุระหว่าง 18-54 ปี โดยอาสาสมัครจะได้รับยา alendronate sodium ขนาด 10 mg จำนวน 4 เม็ด และทำการเก็บปัสสาวะเป็นช่วงเวลาหลังรับประทานยาจนครบ 36 ชั่วโมง และพบว่า mean cumulative urinary excretion (Ae_{0-36}), maximum urinary excretion rate (R_{max}) และ T_{max} ของยา alendronate sodium ทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ตารางที่ 2.2 ได้สรุปพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากระดับยาในปัสสาวะจากการศึกษาทั้ง 2 การศึกษา

ตารางที่ 2.2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean ± SD) ของยา alendronate ในรูปแบบรับประทานที่ได้จากการศึกษา 2 การศึกษา

Parameter (unit)	**Kang และคณะ[24]**	**Lainesse และคณะ[39]**
Dose (mg)	70	40
Ae_{0-t} (µg)	198.4 ± 81.2[a]	96.23 ± 60.8[b]
R_{max} (µg/h)	65.67 ± 20.8	35.36 ± 22.9
T_{max} (h)	0.93 ± 0.59	0.58 ± 0.86

a : Amount excreted over 30 h

b : Amount excreted over 36 h (Reference formulation)

สำหรับวิธีวิเคราะห์หาปริมาณ alendronate ในพลาสมาด้วยเทคนิค HPLC-fluorescence detection นั้น มีการศึกษาที่รายงานไว้ ได้แก่ Yun และ Kwon[22] และ Rhim และคณะ[40] โดยมีขั้นตอนการเตรียมที่คล้ายคลึงกัน ขั้นตอนแรกเป็นการตกตะกอนโปรตีนในพลาสมาด้วย trichloroacetic acid (TCA) 6% แล้วจึงนำมาตกตะกอนกับแคลเซียม (calcium co-precipitation) จากนั้นผ่านกระบวนการแยกสารด้วย DEA solid-phase extraction (SPE) cartridge มี

pamidronate เป็น internal standard และใช้ FMOC เป็น derivatizing reagent ข้อมูลการทดสอบความน่าเชื่อถือ (validation) ของวิธีเหล่านั้นได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 2.1 แล้ว รวมทั้งนำไปประยุกต์ใช้ในการศึกษาชีวสมมูล โดย Yun และ Kwon[22] ได้รายงานค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ alendronate จากระดับยาในพลาสมาจากอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 4 คน หลังจากบริหารยา alendronate ขนาด 70 mg ในรูปแบบรับประทาน โดยที่เจาะวัดระดับยาเป็นเวลา 7 ชั่วโมงหลังบริหารยา นอกจากนี้ ยังศึกษาชีวสมมูลของยา alendronate sodium ขนาด 70 mg[23] ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 24 คน อายุระหว่าง 19-31 ปี ทำการเก็บตัวอย่างพลาสมาที่เป็นเวลา 7 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษาทั้ง 2 นั้น ได้ถูกรวบรวมไว้ในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean ± SD) ของยา alendronate ในรูปแบบรับประทานที่ได้จากการศึกษา 2 การศึกษา

Parameter (unit)	Yun and Kwon[22]	Yun, et al[23] *a*
Dose (mg)	70	70
Number of participants	4	24
$AUC_{0\text{-}7h}$ (ng/ml/h)	118.6 ± 27.6	102.44 ± 70
AUC_{inf} (ng/ml/h)	129.4 ± 25.7	110.24 ± 72.40
C_{max} (ng/ml)	40.94 ± 19.6	38.47 ± 24.39
T_{max} (h)	1.00 ± 0.41	0.99 ± 0.51
$t_{1/2}$ (h)	1.67 ± 0.50	1.87 ± 0.62

a : Reference formulation

Rhim และคณะ[40] ได้ประยุกต์วิธีวิเคราะห์เพื่อศึกษาชีวสมมูลของยา alendronate sodium ขนาด 70 mg 2 ผลิตภัณฑ์ โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดี จำนวน 23 คน อายุระหว่าง 19-28 ปี ทำการเก็บตัวอย่างพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ คือที่เวลา 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, และ 7 ชั่วโมงหลังรับประทานยา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ alendronate sodium ทั้ง 2 ชนิด

ดังที่กล่าวข้างต้น alendronate ไม่ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ในตับและไม่ถูกกำจัดออกทางน้ำดี และถูกกำจัดออกในรูปไม่เปลี่ยนแปลงทางไตเป็นหลัก จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง แต่หากมีความผิดปกติของไตในส่วน glomerular filtration มีแนวโน้มว่าจะทำให้การทำงานส่วน proximal tubular secretion เพิ่มมากขึ้น และยาอาจจะสะสมอยู่ในกระดูกได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จึงยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้ยาและปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต รวมถึงผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (glomerular filtration < 30 ml/min/1.73 m^2) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในครั้งนี้ จะสามารถให้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว และสามารถเปรียบเทียบข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้กับข้อมูลในอาสาสมัครสุขภาพดี สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปปรับใช้ทางคลินิกและเป็นป้องกันการเสียโอกาสในการใช้ยานี้ ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีการทำงานของไตบกพร่องอีกด้วย

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 คำจำกัดความ[5]

โรคไตเรื้อรัง หมายถึง ภาวะที่มีความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งใน 2 มิติข้างล่างนี้ ติดต่อกันเป็นเวลานานเกิน 3 เดือน ได้แก่

1. มีความผิดปกติของโครงสร้างของไต หมายถึง ความผิดปกติของโครงสร้างของไตที่ถูกตรวจพบได้โดยภาพรังสี หรือโดยการทำ ultrasound หรือการทำ radionuclide scan หรือการถ่ายภาพ computerized tomography (CT-scan) หรือโดยการทำ magnetic resonance imaging (MRI) หรือโดยการทำ renal biopsy หรือพบความผิดปกติจากการตรวจปัสสาวะ เช่น การพบ hematuria, pyuria, proteinuria หรือ cellular urinary cast เป็นต้น
2. มีความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของไตส่วน glomerular filtration โดยถือเอาค่า glomerular filtration rate (GFR) ที่ต่ำกว่า 60 ml/min (เทียบกับพื้นที่ผิวร่างกาย 1.73 m^2) เป็นเกณฑ์

หรืออาจแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรังออกเป็น 5 ระยะตามค่า GFR เพื่อแสดงให้เห็นถึงการทำงานของไตที่แท้จริง ได้ดังนี้

ระยะที่หนึ่ง เป็นระยะที่เนื้อไตเริ่มถูกทำลาย แต่เมื่อวัดค่า GFR ยังปกติ มีค่ามากกว่า 90 ml/min/1.73 m^2

ระยะที่สอง เป็นระยะที่เนื้อไตเริ่มถูกทำลายมากขึ้น และมีค่า GFR ลดลงแต่ยังไม่ถึงเกณฑ์ที่จะเรียกว่าโรคไตเรื้อรัง กล่าวคือ GFR มีค่าต่ำกว่า 90 ml/min/1.73 m^2 แล้ว แต่ยังมากกว่า 60 ml/min/1.73 m^2

ระยะที่สาม นับแต่ระยะที่สามเป็นต้นไป เมื่อค่า GFR ต่ำกว่า 60 ml/min/1.73 m^2 ให้เรียกว่าเป็นภาวะโรคไตเรื้อรังได้ ในระยะนี้เป็นระยะที่ผู้ป่วยมีค่า GFR ลดลงต่ำกว่า 60 ไปจนถึง 30 ml/min/m^2 โดยในระยะนี้ ผู้ป่วยจะมีค่า serum creatinine (SCr) ประมาณ 1.2-2 mg/dl

ระยะที่สี่ เป็นระยะที่ผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรังรุนแรงมากขึ้น ค่า GFR ลดลงจนอยู่ในช่วง 15-29 ml/min/1.73 m^2 ระยะนี้ผู้ป่วยจะมีค่า SCr ประมาณ 3-5 mg/dl

ระยะที่ห้า เป็นระยะที่ผู้ป่วยเข้าสู่สภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD) มีค่า GFR ต่ำกว่า 15 ml/min/1.73 m^2 และในช่วงท้ายของระยะที่ห้า เป็นช่วงที่ผู้ป่วยควรได้รับการบำบัดรักษาทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง

อย่างไรก็ตาม สามารถใช้คำว่าโรคไตเรื้อรังได้ตั้งแต่ระดับ serum creatinine ยังไม่ถึง 1.5 mg/dl แต่มีค่า GFR อยู่ในเกณฑ์ที่ระบุ (ต่ำกว่า 60 ml/min/1.73 m^2) และ/หรือผู้ป่วยมีความผิดปกติทางโครงสร้างของไตอย่างใดอย่างหนึ่ง

การคำนวณค่า GFR จากค่า serum creatinine

ใช้สูตร MDRD equation for estimate GFR

$$\textbf{GFR (ml/min/1.73m}^2\textbf{)} = 170 \times [\text{SCr}]^{-0.999} \times [\text{อายุ}]^{-0.176} \times [\text{BUN}]^{-0.17} \times [\text{Albumin}]^{0.318} \times [0.762 \text{ ถ้าเป็นเพศหญิง}] \times [1.180 \text{ ถ้าเป็น African-American}]$$

3.2 ขอบเขตการศึกษา

เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานยา alendronate sodium มาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน จากระดับยาในพลาสมาและปัสสาวะโดยเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับค่าพารามิเตอร์จากอาสาสมัครสุขภาพดี

3.3 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

3.3.1 จำนวนตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง สามารถคำนวณได้จากสมการที่ (1) ซึ่งจำเป็นต้องทราบข้อมูลเชิงปริมาณที่ได้จากการวัด (quantitative data) ในการศึกษาเชิงพรรณนา ต้องการหาค่าเฉลี่ยของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2}\sigma}{E}\right)^2 \qquad \text{---------- (1)}$$

เมื่อ n = ขนาดตัวอย่าง (sample size)

Z = ค่าจากตารางเมื่อกำหนด α = 0.05 จะได้ $Z_{\alpha/2}$ = 1.96

σ = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของประชากร

E = ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ คิดเป็น 10 % ของค่า mean

ในการศึกษานี้ จะอาศัยข้อมูลที่รายงานมาแล้วในการคำนวณ โดยอ้างอิงจากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ในอาสาสมัครสุขภาพดี โดย Yun และ Kwon[22] พบว่า ค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือดเทียบกับเวลา (area under the curve; $AUC_{0-\infty}$) ที่รายงานไว้มีค่าเท่ากับ 129.37 ± 25.67 ng/ml/h ดังนั้น เมื่อใช้ค่า $AUC_{0-\infty}$ ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง จะแทนค่า σ = 25.67 และค่า E = 0.1 x 129.37 = 12.94

$$\text{ขนาดตัวอย่าง (n)} = \left(\frac{1.96 \times 25.67}{12.94}\right)^2 = 15.125 \approx 15 \text{ คน}$$

ดังนั้น ในการศึกษานี้ จะใช้จำนวนตัวอย่าง ประมาณ 10-15 คน

3.3.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

3.3.2.1 เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วย

ทำการสำรวจกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาตามเกณฑ์ต่อไปนี้

1) เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1.1) ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับการรักษาด้วยยา alendronate sodium อย่างต่อเนื่องมาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน

1.2) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 ที่มีระดับการทำงานของไต (GFR) ต่ำกว่า 60 ml/min/1.73 m^2 (คำนวณจากสูตร MDRD Equation) และยังไม่ได้รับการรักษา

ด้วยการบำบัดทดแทนไต และมีค่าการทำงานของไตคงที่ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน

1.3) มีระดับ serum albumin $\geq$ 3.0 g/dl

1.4) มีประวัติการตรวจร่างกายตามเกณฑ์ต่าง ๆ และให้ผลการตรวจที่ปกติ ดังนี้

- วัดความดันโลหิต
- ตรวจการทำงานของตับทั้งชุด ได้แก่ total bilirubin, AST, ALT และ alkaline phosphatase,
- ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ได้แก่ complete blood count (CBC), hemoglobin, hematocrit และ serology (HIV และ HBsAg)
- ตรวจปัสสาวะ

1.5) ไม่มีประวัติการแพ้ยา และ/หรือสารประกอบใด ๆ

1.6) ไม่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำหรือหยุดดื่มแอลกอฮอล์มาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์

1.7) ไม่มีประวัติใช้สารเสพติด

2) เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

2.1) ผู้ที่มีประวัติแพ้สารประกอบของยาในกลุ่ม bisphosphonates หรือยาในกลุ่มใกล้เคียง

2.2) ผู้ไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure)

2.3) ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)

2.4) ผู้ที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)

2.5) ผู้ที่ทำการล้างไตในช่องท้อง (peritoneal dialysis)

2.6) ผู้ที่มีประวัติป่วยเป็นโรคระบบทางเดินอาหาร โรคมะเร็ง โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง

2.7) ผู้ที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia)

2.8) ผู้ที่มีภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรง (Hct < 26 %) หรือมีโรคที่เกี่ยวกับระบบเลือด

2.9) มีประวัติดื่มสุราเป็นประจำ หรือมีการดื่มสุราภายใน 2 วันก่อนทำการศึกษา และมีการใช้สารเสพติด

3.3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครสุขภาพดี

อาสาสมัครที่สนใจ จะได้รับทราบวัตถุประสงค์เกี่ยวกับการคัดกรองอาสาสมัครที่เข้าเกณฑ์ในเบื้องต้น โดยการซักประวัติ สอบถาม และการตรวจวัด เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องตามเกณฑ์ต่อไปนี้

1) เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1.1) อาสาสมัครสุขภาพดีเพศชาย อายุระหว่าง 18-35 ปี

1.2) ค่าดัชนีมวลกายระหว่าง 18-24 kg/m^2 (น้ำหนัก 50-70 kg)

1.3) ไม่มีโรคประจำตัวหรือประวัติการเจ็บป่วยโรคความดันโลหิตสูง โรคตับ โรคไต โรคหัวใจ โรคระบบทางเดินอาหาร โรคมะเร็ง โรคระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS) โรคภูมิแพ้

1.4) ต้องผ่านการตรวจร่างกายตามเกณฑ์ต่าง ๆ และให้ผลการตรวจที่ปกติ ดังนี้

- ตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด
- วัดความดันโลหิต
- ตรวจระดับไขมันในเลือดทั้งหมด ได้แก่ Total cholesterol, triglyceride, LDL-C และ HDL-C
- ตรวจการทำงานของตับทั้งชุด ได้แก่ total bilirubin, AST, ALT และ alkaline phosphatase,
- ตรวจการทำงานของไต ได้แก่ blood urea nitrogen (BUN) และ serum creatinine
- ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ได้แก่ complete blood count (CBC), hemoglobin, hematocrit และ serology (HIV และ HBsAg)
- ตรวจปัสสาวะ

1.5) ไม่มีประวัติการแพ้ยา และ/หรือสารประกอบใด ๆ

1.6) ไม่มีประวัติเคยรับประทานยาในกลุ่ม bisphosphonates หรือยาในกลุ่มใกล้เคียงใด ๆ มาอย่างน้อย 30 วัน ก่อนเริ่มการศึกษา

1.7) ไม่มีประวัติรับประทานยาใด ๆ อยู่เป็นประจำ หรือหยุดใช้มาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 30 วันก่อนการศึกษา

1.8) ไม่มีประวัติสูบบุหรี่เป็นประจำหรือหยุดสูบมาไม่น้อยกว่า 8 สัปดาห์

1.9) ไม่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำหรือหยุดดื่มแอลกอฮอล์มาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์

1.10) ไม่มีประวัติใช้สารเสพติด

2) เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

2.1) มีประวัติการแพ้ยา และ/หรือสารประกอบใด ๆ

2.2) มีประวัติการเจ็บป่วยโรคความดันโลหิตสูง โรคตับ โรคไต โรคหัวใจ โรคระบบทางเดินอาหาร โรคมะเร็ง โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคภูมิแพ้ โรคอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา

2.3) มีประวัติดื่มสุราเป็นประจำ หรือมีการดื่มสุราภายใน 2 วันก่อนทำการศึกษา และมีการใช้สารเสพติด

2.4) มีประวัติสูบบุหรี่เป็นประจำ หรือมีประวัติสูบบุหรี่ภายใน 8 สัปดาห์ก่อนการศึกษา

2.5) ได้รับการรักษาโรคด้วยยาอื่นภายใน 30 วันก่อนการศึกษา

ผู้ป่วยและอาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา ผู้วิจัยจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการเข้าร่วมการศึกษาด้วยวาจาร่วมกับการให้อ่านเอกสารแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information Sheet) (ภาคผนวก ก และ ค) โดยให้รายละเอียดเกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัย ประโยชน์ ความเสี่ยง ข้อตกลง ค่าตอบแทน และการปฏิบัติตัวก่อนการศึกษาและระหว่างการศึกษา ให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยซักถามจนเข้าใจ และให้เวลาในการตัดสินใจ จนถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความเต็มใจ และลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Inform Consent) (ภาคผนวก ข และ ง)

3.4 วิธีดำเนินการศึกษา

- ผู้วิจัยคัดเลือกผู้ป่วยและอาสาสมัครสุขภาพดีตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง ข้อ 3.3.2.1 และ ข้อ 3.3.2.2
- ผู้วิจัยให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเพื่อชักชวนเข้าร่วมการวิจัย พร้อมทั้งให้ลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- ดำเนินการศึกษา ตามขั้นตอนต่อไปนี้

3.4.1 วิธีการเตรียมผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนเริ่มการศึกษาและขั้นตอนในการศึกษา

หลังจากผู้วิจัยให้ข้อมูลต่าง ๆ เกี่ยวกับโครงการวิจัยแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัยแล้ว ผู้วิจัยจะต้องให้ข้อมูลในการเตรียมตัวก่อนทำการศึกษาและอธิบายวิธีการศึกษาโดยละเอียดก่อนทำการศึกษา เพื่อให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเตรียมตัวให้พร้อมก่อนวันทำการศึกษา ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยต้องงดอาหารหลังเที่ยงคืน หรืออย่างน้อย 8 ชั่วโมง ก่อนวันที่ทำการศึกษา และสามารถดื่มน้ำเท่าที่ต้องการ ยกเว้น 1 ชั่วโมงก่อนเริ่มการศึกษา
2. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยต้องไม่รับประทานยาลดกรดที่มีส่วนประกอบของอลูมิเนียมและแมกนีเซียม ธาตุเหล็กสำหรับเสริมสร้างเม็ดเลือด และแคลเซียม ก่อนวันที่ทำการศึกษา สำหรับผู้ป่วยสามารถรับประทานยาที่ต้องรับประทานเพื่อรักษาโรคประจำตัวเรื้อรังได้ตามปกติ
3. ในเช้าวันที่ทำการศึกษา ก่อนรับประทานยา ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดประมาณ 10 ml โดยผ่านทางหลอดพลาสติก (intravenous catheter) ที่สามารถคาไว้ในหลอดเลือดดำ เพื่อความสะดวกในการเก็บตัวอย่างเลือดครั้งต่อไป พร้อมทั้งบันทึกเวลาบริหารยาเป็นเวลาที่ 0 (Time 0 h) พร้อมทั้งเก็บตัวอย่างปัสสาวะเริ่มต้นก่อนการรับประทานยา โดยเก็บในภาชนะปากกว้าง และบันทึกเวลาการบริหารยาเป็นเวลาที่ 0 (Time 0 h) เช่นกัน
4. การบริหารยาเป็นการให้ยาแบบให้ครั้งเดียว (single dose) โดยผู้ป่วยจะได้รับยา alendronate sodium (Fosamax® Plus) ขนาด 70 mg ต่อเม็ด จำนวน 1 เม็ด ที่เป็นของส่วนตัวของผู้ป่วยซึ่งได้รับจากโรงพยาบาลและต้องรับประทานอยู่เป็นประจำ ร่วมกับน้ำดื่มสะอาด ปริมาตร 250 ml ส่วน อาสาสมัครจะได้รับยา alendronate sodium (Fosamax® Plus) ขนาด 70 mg ต่อเม็ด จำนวน 1 เม็ด ที่ผู้วิจัยจัดเตรียมไว้ให้ ร่วมกับน้ำดื่มสะอาด ปริมาตร 250 ml ซึ่งขนาดยาดังกล่าวเป็นขนาดยาปกติทั่วไปที่แนะนำให้ใช้ในขนาดรักษาโรคกระดูกพรุนและไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากการใช้ยาในขนาดดังกล่าว
5. หลังจากบริหารยาไปแล้ว ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะต้องนั่งนิ่ง ๆ ในลักษณะตัวตรง ห้ามเอนหรือนอน เป็นระยะเวลาประมาณครึ่ง – 1 ชั่วโมง เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับทางเดินอาหารที่อาจจะเกิดขึ้น
6. เนื่องจากระยะเวลาที่ให้ระดับยาในเลือดสูงสุด (T_{max}) ของยา alendronate มีค่าประมาณ 1-2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ดังนั้น ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถรับประทานอาหารและน้ำได้

ตามปกติเมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา เพื่อให้การดูดซึมยาเป็นไปได้อย่างสมบูรณ์ และเพื่อไม่ให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยไม่ได้รับความทุกข์ทรมานมากนักในการต้องอดอาหาร รวมระยะเวลาในการต้องอดอาหารประมาณ 10 ชั่วโมง โดยอาหารที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับเป็นอาหารที่มีส่วนประกอบและปริมาณเหมือนกัน ซึ่งจัดให้โดยผู้วิจัย ในระหว่างนี้ หากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยมีอาการปวดท้อง หรือไม่สามารถทนต่อไปได้ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถดื่มน้ำได้ตามสมควร หรือให้รับประทานอาหารได้ ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับวิจารณญาณและความเหมาะสมของผู้ทำการวิจัย

7. สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวและรับประทานยาเพื่อควบคุมอาการของโรคอยู่เป็นประจำ สามารถรับประทานยาต่าง ๆ ที่ต้องรับประทานอยู่เป็นประจำได้ หลังจากผ่านไป 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเช่นกัน ยกเว้น แคลเซียมและธาตุเหล็กสำหรับเสริมสร้างเม็ดเลือด
8. หลังจากการบริหารยาไปแล้ว ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือด ครั้งละประมาณ 10 ml ที่เวลาต่าง ๆ คือ 0.25 (15 นาที), 0.5 (30 นาที), 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 และ 10 ชั่วโมง หลังรับประทานยา เพื่อนำไปตรวจวัดระดับยา alendronate ในพลาสมาโดยเก็บตัวอย่างผ่านทางหลอดพลาสติกที่ใส่คาไว้ จนกระทั่งสิ้นสุดการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 10 ชั่วโมง หลังจากนั้น ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถกลับบ้านได้หากตรวจไม่พบความผิดปกติใด ๆ ที่เกิดจากการศึกษา
9. ในขณะเดียวกันกับการเก็บตัวอย่างเลือด ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการเก็บตัวอย่างปัสสาวะไปพร้อม ๆ กันกับการเก็บตัวอย่างเลือด โดยเก็บในภาชนะปากกว้าง และเก็บสะสมเป็นช่วงเวลา ที่เวลา 0-2, 2-4, 4-8 และ 8-10 ชั่วโมงหลังรับประทานยา เพื่อนำไปตรวจวัดระดับยา alendronate ที่ขับออกมาในปัสสาวะ จนกระทั่งสิ้นสุดการเก็บตัวอย่างที่เวลา 10 ชั่วโมง
10. ในระหว่างที่ทำการศึกษาวิจัยไม่อนุญาตให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของคาเฟอีนหรือแอลกอฮอล์ใด ๆ
11. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถดำเนินชีวิตและปฏิบัติกิจกรรมได้ตามปกติในระหว่างช่วงของการศึกษา โดยมีข้อพึงระวังในช่วงของการเจาะเลือด เพื่อป้องกันอันตรายใด ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเอง ซึ่งผู้วิจัยได้ให้การแนะนำไปก่อนเริ่มการศึกษาแล้ว
12. ในระหว่างทำการศึกษา ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะอยู่ภายใต้การดูแลของผู้ทำการวิจัยเป็นอย่างดี และหากมีเหตุการณ์ฉุกเฉินเกิดขึ้นระหว่างทำการศึกษา ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ร่วมในโครงการวิจัยนี้อย่างทันท่วงที

3.4.2 การเก็บตัวอย่างเลือดและตัวอย่างปัสสาวะ

1) การเก็บตัวอย่างเลือด

1. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดผ่านทางหลอดพลาสติกที่คาไว้ในหลอดเลือดดำ และ/หรือ การเจาะเลือดผ่านเข็มโดยตรง เป็นจำนวน 11 ครั้ง ครั้งละ 10 ml หลังรับประทานยา โดยจะเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 0.25 (15 นาที), 0.5 (30 นาที), 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 และ 10 ชั่วโมง ตามลำดับ รวมตัวอย่างเลือดทั้งหมด 110 ml หลังรับประทานยา
2. ตัวอย่างเลือดปริมาตร 10 ml ที่เวลาต่าง ๆ จะถูกเก็บไว้ในหลอดที่มี heparin 100 หน่วยในปริมาตร 20 µl เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือด และนำไปหมุนเหวี่ยงเพื่อแยกพลาสมา ที่ความเร็ว 4,000 rpm เป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิ 10 $^{\circ}$C ภายในครึ่งชั่วโมงหลังการเจาะเลือด พลาสมาที่แยกได้จะถ่ายเก็บไว้ในหลอดฝาเกลียวขนาดความจุ 15 ml และนำไปแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 $^{\circ}$C จนกว่าจะนำมาวิเคราะห์หาปริมาณ ซึ่งวิธีการดังกล่าวได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง (validation) เพื่อให้มั่นใจว่ามีความเหมาะสมและเพียงพอที่จะให้ได้ข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถือ

2) การเก็บตัวอย่างปัสสาวะ

1. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการเก็บตัวอย่างปัสสาวะ โดยจะถูกเก็บในภาชนะปากกว้างที่เวลา 0, 0-2, 2-4, 4-8 และ 8-10 ชั่วโมงหลังรับประทานยา โดยการเก็บตัวอย่างปัสสาวะ จะเป็นการเก็บสะสมในแต่ละช่วงเวลา ปัสสาวะที่ได้ในแต่ละช่วงเวลา จะนำมาวัด pH และปริมาตรทุกครั้งที่เก็บ
2. ตัวอย่างปัสสาวะที่เวลาต่าง ๆ ที่เก็บได้หลังจากวัดปริมาตรและจดบันทึกแล้ว จะถูกแบ่งใส่หลอดฝาเกลียวขนาดความจุ 50 ml ประมาณ 30 ml และนำไปแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 $^{\circ}$C จนกว่าจะนำมาวิเคราะห์หาปริมาณ

3.4.3 การเฝ้าระวังความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยระหว่างการศึกษา

ระหว่างการเก็บตัวอย่างเลือดในแต่ละครั้งของการรับประทานยา ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการวัดค่าความดันโลหิต ชีพจร การซักถามอาการ และจะได้รับการดูแลจาก

แพทย์ผู้ร่วมวิจัยอย่างใกล้ชิด เพื่อประเมินผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้นจากยาและการเก็บตัวอย่างเลือด

หากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events) หรืออาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction) เนื่องจากการเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ ผู้วิจัยจะให้การรักษาพยาบาลจนหายเป็นปกติ และเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลทั้งหมด และหากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยมีความจำเป็นต้องถอนตัวออกจากการศึกษา ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะไม่เสียสิทธิ์ที่พึงมีในการรักษาพยาบาล และสามารถเข้ารับการรักษาพยาบาลตามสิทธิ์ได้ตามปกติ

3.4.4 การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง

1) สิ่งที่ต้องการตรวจวิเคราะห์

ตรวจวัดปริมาณ alendronate จากตัวอย่างเลือดและปัสสาวะของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

2) วิธีการวิเคราะห์

วิธีการวิเคราะห์ยา alendronate ด้วยเทคนิค High performance liquid chomatography (HPLC) และใช้เครื่องมือตรวจวัดชนิด fluorescence สำหรับการศึกษานี้ ได้ดัดแปลงจากวิธีวิเคราะห์ยา alendronate ในพลาสมาของ Yun และ Kwon[22] โดยผู้วิจัยได้ทำการทดสอบความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นแล้วตาม ICH Guideline[41]

การวิเคราะห์ยา alendronate ในตัวอย่างพลาสมาและปัสสาวะที่ได้จากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทำได้โดยการสกัดยาออกจากตัวอย่างพลาสมาและปัสสาวะ เพื่อให้ได้ปริมาณยามากที่สุดและกำจัดสิ่งเจือปนในตัวอย่างพลาสมาและปัสสาวะออกไปให้ได้มากที่สุด เมื่อผ่านกระบวนการสกัดแล้ว จะนำไปผ่านกระบวนการทำอนุพันธ์ (derivatization) ด้วยสาร 9-fluorenyl methyloxycarbonyl chloride (FMOC-chloride) ก่อนนำไปวิเคราะห์โดยเทคนิค HPLC-fluorescence

รายละเอียดวิธีการวิเคราะห์หาปริมาณยา alendronate ในตัวอย่างพลาสมาและปัสสาวะ

1. สภาวะการวิเคราะห์โดยใช้เทคนิค HPLC-fluorescence

Column : HPLC Column ชนิด VertiSep™ GES C-18 ความยาว 15 cm เส้นผ่านศูนย์กลาง 0.46 cm ขนาดอนุภาค 5 µm
ผลิตโดยบริษัท Vertical Chomatography Co, Ltd.; Thailand

Mobile phase : สารละลายผสมของสาร 3 ชนิด คือ

1) สารละลายบัฟเฟอร์ของ 25 mM citric acid และ 25 mM sodium pyrophosphate pH 4.3 (A)
2) สารละลายผสมของ Methanol (B) และ Acetronitrile (C) ในอัตราส่วน 1:1

Flow rate 1.5 ml/min gradient โดยมีสัดส่วนระยะเวลา (gradient time) ดังนี้

Time (min)	% A : B : C
0-17	68 : 16 : 16
17-24	40 : 30 : 30
24-40	68 : 16 : 16

Total run time 40 นาที

Temperature 35 °C

Detection Fluorescence detection ที่ความยาวคลื่น excitation 260 nm และความยาวคลื่น emission 310 nm

Injection vol. 100 µl

2. การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

1) เตรียมสารละลายมาตรฐาน alendronate ให้มีความเข้มข้น 1 และ 10 µg/ml โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย
2) เตรียมสารละลายมาตรฐาน pamidronate ซึ่งใช้เป็น internal standard ให้มีความเข้มข้น 24 µg/ml โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย

3) เติมสารละลายมาตรฐาน alendronate และสารละลายมาตรฐาน pamidronate ที่เตรียมไว้ ปริมาตร 25 µl ลงในพลาสมาเปล่า (blank plasma) และปัสสาวะเปล่า (blank urine) ดังแสดงในตารางที่ 3.1 และ 3.2 เพื่อให้มีความเข้มข้นของ alendronate ในพลาสมา 5-100 ng/ml ในปัสสาวะ 5-200 ng/ml และมีความเข้มข้นของ internal standard 200 ng/ml

ตารางที่ 3.1 ปริมาตรสารละลายมาตรฐาน alendronate ที่เติมลงใน blank plasma เพื่อให้ได้ความเข้มข้นระหว่าง 5-100 ng/ml

ความเข้มข้นของยาในพลาสมา (ng/ml)	**ปริมาตรพลาสมา (ml)**	**ปริมาตรของสารละลายที่เติม (µl)**	**สารละลายมาตรฐานที่ใช้ (µg/ml)**
5	3	15	1
10	3	30	1
20	3	60	1
50	3	15	10
100	3	30	10

ตารางที่ 3.2 ปริมาตรสารละลายมาตรฐาน alendronate ที่เติมลงใน blank urine เพื่อให้ได้ความเข้มข้นระหว่าง 5-200 ng/ml

ความเข้มข้นของยาในปัสสาวะ (ng/ml)	**ปริมาตรปัสสาวะ (ml)**	**ปริมาตรของสารละลายที่เติม (µl)**	**สารละลายมาตรฐานที่ใช้ (µg/ml)**
5	5	25	1
10	5	50	1
20	5	100	1
50	5	25	10
100	5	50	10
200	5	100	10

3. ขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างพลาสมา

3.1 ปิเปตตัวอย่างพลาสมา ปริมาตร 3 ml ใส่ลงใน polypropylene centrifuge tube ขนาดความจุ 15 ml

3.2 เติมสารละลาย pamidronate ปริมาตร 25 µl เพื่อใช้เป็น internal standard แล้วเขย่าให้เข้ากัน

3.3 ตกตะกอนโปรตีน ด้วยสารละลาย 6% trichloroacetic acid (TCA) ปริมาตร 3 ml เขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 45 วินาที

3.4 หมุนเหวี่ยงที่ความเร็ว 4,000 rpm ที่อุณหภูมิ 10 °C เป็นเวลา 10 นาที

3.5 แยกส่วนสารละลายใสออกจากตะกอนโปรตีน แล้วทำการตกตะกอนด้วยแคลเซียมครั้งที่ 1 ด้วยการเติมสารละลาย 0.1 M KH_2PO_4 ปริมาตร 200 µl และสารละลาย 0.1 M $CaCl_2$ ปริมาตร 200 µl เขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 10 วินาที

3.6 เติมสารละลาย 4 M NaOH ปริมาตร 400 µl เพื่อปรับสภาพให้เป็นด่าง แล้วนำไปหมุนเหวี่ยงที่ความเร็ว 4,000 rpm ที่อุณหภูมิ 10 °C เป็นเวลา 10 นาที

3.7 แยกส่วนสารละลายใสทิ้ง แล้วนำตะกอนที่ได้ละลายในสารละลาย 0.2 M acetic acid ปริมาตร 500 µl เขย่าจนตะกอนกระจายตัวจนหมด

3.8 เติมน้ำบริสุทธิ์ปริมาตร 3 ml เขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 30 วินาที

3.9 ทำการตกตะกอนด้วยแคลเซียมครั้งที่ 2 ด้วยการเติมสารละลาย 4 M NaOH ปริมาตร 400 µl แล้วนำไปหมุนเหวี่ยงที่ความเร็ว 4,000 rpm ที่อุณหภูมิ 10 °C เป็นเวลา 10 นาที

3.10 แยกส่วนสารละลายใสทิ้ง แล้วนำตะกอนที่ได้ละลายในสารละลาย 0.2 M acetate buffer pH 6 ปริมาตร 1 ml และสารละลาย 0.2 M acetic acid ปริมาตร 40 µl เขย่าจนตะกอนกระจายตัวจนหมด

3.11 เติมน้ำบริสุทธิ์ปริมาตร 2 ml เขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 30 วินาที

3.12 เติมสารละลาย 0.2 M EDTA ปริมาตร 250 µl เพื่อกำจัดตะกอนแคลเซียมและฟอสเฟตส่วนเกิน เขย่าเป็นเวลา 45 วินาที จนได้สารละลายใส

3.13 นำสารละลายใสที่ได้กำจัดสิ่งปนเปื้อนต่าง ๆ มาเข้าสู่กระบวนการ solid phase extraction (SPE) โดยใช้ cartridge ชนิด diethylamine (DEA) ทำการ prewash ด้วยน้ำปริมาตร 1 ml และชะยาออกด้วยสารละลาย 0.2 M sodium citrate ปริมาตร 1 ml

4. ขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างปัสสาวะ

4.1) ปิเปตตัวอย่างปัสสาวะ ปริมาตร 1 ml ใส่ลงใน polypropylene centrifuge tube ขนาดความจุ 15 ml เจือจางด้วยน้ำบริสุทธิ์ปริมาตร 4 ml แล้วเขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 10 วินาที

4.2) เติมสารละลาย pamidronate ปริมาตร 25 µl เพื่อใช้เป็น internal standard แล้วเขย่าให้เข้ากัน

4.3) ทำการตกตะกอนด้วยแคลเซียมครั้งที่ 1 ด้วยการเติมสารละลาย 0.1 M KH_2PO_4 ปริมาตร 200 µl และสารละลาย 0.1 M $CaCl_2$ ปริมาตร 200 µl เขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 10 วินาที

4.4) เติมสารละลาย 4 M NaOH ปริมาตร 400 µl เพื่อปรับสภาพให้เป็นด่าง แล้วนำไปหมุนเหวี่ยงที่ความเร็ว 4,000 rpm ที่อุณหภูมิ 10 °C เป็นเวลา 10 นาที

4.5) แยกส่วนสารละลายใสทิ้ง แล้วนำตะกอนที่ได้ละลายในสารละลาย 0.2 M acetic acid ปริมาตร 500 µl เขย่าจนตะกอนกระจายตัวจนหมด

4.6) เติมน้ำบริสุทธิ์ปริมาตร 3 ml เขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 30 วินาที

4.7) ทำการตกตะกอนด้วยแคลเซียมครั้งที่ 2 ด้วยการเติมสารละลาย 4 M NaOH ปริมาตร 400 µl แล้วนำไปหมุนเหวี่ยงที่ความเร็ว 4,000 rpm ที่อุณหภูมิ 10 °C เป็นเวลา 10 นาที

4.8) แยกส่วนสารละลายใสทิ้ง แล้วนำตะกอนที่ได้ละลายในสารละลาย 0.2 M acetate buffer pH 6 ปริมาตร 1 ml และสารละลาย 0.2 M acetic acid ปริมาตร 40 µl เขย่าจนตะกอนกระจายตัวจนหมด

4.9) เติมน้ำบริสุทธิ์ปริมาตร 2 ml เขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 30 วินาที

4.10) เติมสารละลาย 0.2 M EDTA ปริมาตร 250 µl เพื่อกำจัดตะกอนแคลเซียมและฟอสเฟตส่วนเกิน เขย่าเป็นเวลา 45 วินาที จนได้สารละลายใส

4.11) นำสารละลายใสที่ได้กำจัดสิ่งปนเปื้อนต่าง ๆ ด้วยกระบวนการ solid phase extraction (SPE) โดยใช้ cartridge ชนิด diethylamine (DEA) ทำการ prewash ด้วยน้ำปริมาตร 1 ml และชะยาออกด้วยสารละลาย 0.2 M sodium citrate ปริมาตร 1 ml

5. ขั้นตอนการทำอนุพันธ์ (derivatization)

ยา alendronate ในตัวอย่างพลาสมาและปัสสาวะ ที่อยู่ในสารละลายที่ชะออกจาก SPE cartridge จะถูกเปลี่ยนให้เป็นอนุพันธ์ที่สามารถตรวจวัดด้วย fluorescence detector ได้ โดยใช้สาร 9-fluorenylmethyl chloroformate chloride (FMOC-Cl) เป็น derivatizing agent โดยมีกระบวนการ ดังนี้

5.1) ปิเปตสารละลายที่ได้ชะออกจาก SPE cartride ปริมาตร 0.54 ml ลงใน reaction vial

5.2) เติมสารละลาย 1 M sodium carbonate buffer pH 11.9 ปริมาตร 200 µl

5.3) เติมสารละลาย FMOC-Cl ความเข้มข้น 0.25 mg/ml ใน acetronitrile ปริมาตร 200 µl แล้วปั่นด้วยแม่เหล็ก (magnetic stirer) เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 5 นาที

5.4) เติมสารละลาย glycine ความเข้มข้น 360 µmol/ml ในน้ำ ปริมาตร 20 µl เพื่อหยุดปฏิกิริยา เขย่าเป็นเวลา 20 วินาที แล้วตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 นาที

5.5) เติมสารละลาย 1 M citric acid ปริมาตร 200 µl เขย่าให้เข้ากันเป็นเวลา 1 นาที เพื่อปรับสภาพให้เป็นกลาง

5.6) ฉีดสารละลายที่ได้เข้าระบบ HPLC-fluorescence ด้วยปริมาตร 100 µl

3) การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

การวิเคราะห์หาปริมาณยา alendronate ในตัวอย่างพลาสมาและปัสสาวะ จะต้องผ่านการทดสอบความถูกต้องของวิธี (Validation) ในหัวข้อ Specificity/ Selectivity, Lower limit of detection (LOD), Lower limit of quantification (LLOQ), Linearity/ Standard calibration curve, Accuracy, Precision (within run and between run), Recovery, และ Stability (Long-term stability)

3.1.1) Specificity/ Selectivity

ทำการวิเคราะห์ blank plasma และ blank urine อย่างน้อย 6 ตัวอย่าง ซึ่งผลการวิเคราะห์ที่ได้ต้องตรวจไม่พบผลรบกวน (interference) ต่อยา และ internal standard ที่ใช้ในการศึกษา เพื่อทดสอบความจำเพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์

3.1.2) Lower limit of detection (LOD) and Lower limit of quantification (LLOQ)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาและปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้น เพื่อหาความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถตรวจวัดได้ (LOD) จำนวนอย่างน้อย 10 ตัวอย่าง ค่าระดับความเข้มข้นที่ได้ จะใช้ในการคำนวณหาค่า predicted LLOQ แล้วทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาและปัสสาวะที่ระดับความเข้มข้นที่คำนวณได้ อย่างน้อย 10 ตัวอย่าง เมื่อคำนวณค่าร้อยละของความถูกต้อง (%accuracy) และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (coefficient of variation; %CV) (precision) โดยค่า %accuracy ควรอยู่ระหว่าง 80-120 และ %CV ไม่ควรเกิน 20%

3.1.3) Linearity/ Standard calibration curve

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาและปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้น ที่ระดับความเข้มข้นไม่น้อยกว่า 6 ความเข้มข้น หาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (linearity) ระหว่าง response (ซึ่งเป็นค่า peak area ratio ระหว่าง alendronate กับ pamidronate) กับความเข้มข้นของ alendronate ที่ระดับความเข้มข้นต่าง ๆ โดยใช้ regression equation และคำนวณหาค่า coefficient of determination (r^2) ค่าที่คำนวณได้ควรมีค่ามากกว่า 0.99 และค่าความเข้มข้นที่วัดได้ของแต่ละความเข้มข้นไม่ควรเบี่ยงเบนจากความเข้มข้นที่เติมลงไปเกิน 15% ยกเว้นที่ LLOQ ไม่ควรเกิน 20%

3.1.4) Accuracy

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาและปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้น ที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ โดยความเข้มข้นในพลาสมา คือ 15, 40 และ 80 ng/ml ส่วนความเข้มข้นในปัสสาวะ คือ 5, 15 และ 40 ng/ml ซึ่งอยู่ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นละอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง คำนวณค่า %accuracy โดยเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาที่วัดได้กับความเข้มข้นของยาที่เติมลงไป คูณด้วย 100 ค่า %accuracy ที่ได้ควรอยู่ระหว่าง 85-115% ยกเว้นที่ LLOQ อยู่ระหว่าง 80-120%

3.1.5) Precision (within run and between run)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาและปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้น ที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ โดยความเข้มข้นในพลาสมา คือ 15, 40 และ 80 ng/ml ส่วนความเข้มข้นในปัสสาวะ คือ 5, 15 และ 40 ng/ml ซึ่งอยู่ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นละอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง ภายในรอบการดำเนินการวิเคราะห์เดียวกัน (within-run precision) และระหว่างรอบการดำเนินการวิเคราะห์ (between-run precision) คำนวณค่า %CV โดยไม่ควรมีค่าเกิน 15% ยกเว้นที่ LLOQ ไม่ควรเกิน 20%

3.1.6) Recovery

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาและปัสสาวะโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นในช่วงความเข้มข้นของ calibration curve ความเข้มข้นละอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง และวิเคราะห์ตัวอย่างยาใน pure authentic standard โดยผ่านกระบวนการสกัดที่เหมือนกับการสกัดตัวอย่างยาในพลาสมาและปัสสาวะที่ระดับความเข้มข้นและจำนวนตัวอย่างเช่นเดียวกับตัวอย่างยาในพลาสมาและปัสสาวะ คำนวณ %recovery ของการสกัดยา โดยเปรียบเทียบ response ของยา ในพลาสมาและปัสสาวะ กับ response ของยาใน pure authentic standard คูณด้วย 100 ค่า %recovery ที่คำนวณได้ไม่จำเป็นต้องเท่ากับ 100 แต่ควรมีความคงที่ แม่นยำ เมื่อทำซ้ำ

3.1.7) Stability (Long-term stability)

ทำการสกัดและวิเคราะห์ตัวอย่างยาในพลาสมาโดยวิธีที่พัฒนาขึ้น ที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ ระดับความเข้มข้นต่ำ 50 ng/ml และสูง 150 ng/ml ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นละอย่างน้อย 3 ตัวอย่าง หลังจากเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บรักษา (-20 °C) เป็นระยะเวลานับจากวันที่เริ่มเก็บตัวอย่างจนถึงเวลาที่ทำการวิเคราะห์วันสุดท้าย คำนวณหาค่าเบี่ยงเบน จากการเตรียมตัวอย่างวันแรก จนถึงวันสุดท้ายที่ทำการวิเคราะห์ค่าที่ได้ควรจะอยู่ในช่วง ± 15%

3.5 วัสดุที่ใช้ในการศึกษา

3.5.1 วัสดุทางการแพทย์

1) ยา alendronate (Fosamax Plus®) ขนาด 70 มิลลิกรัม
   ผลิตโดยบริษัท MERCK SHARP & DOME de Mexico, Mexico
   จัดจำหน่ายโดยบริษัท MSD (THAILAND) LTD., Thailand
2) หลอดเก็บเลือด ชนิด VACUETTE® เคลือบด้วย Lithium Heparin ขนาด 6 ml
   ผลิตโดยบริษัท Greiner Bio-One GmbH, Austria
3) เข็มเจาะเลือด ชนิด VACUETTE® Multiple drawing blood collection needles for single use ขนาด 21 G x 1 ½ นิ้ว
   ผลิตโดยบริษัท Greiner Bio-One GmbH, Austria
4) เข็มเจาะเลือด ชนิด NIPRO® Hypodermic Needle ขนาด 21 G x 1 นิ้ว
   ผลิตโดยบริษัท NIPRO CORPORATION, Japan
5) Disposable Syringe ขนาด 3, 5 และ 10 ml
   ผลิตโดยบริษัท NIPRO CORPORATION, Thailand
6) SURFLO® IV Catheter ขนาด 20 G x 1 ¼ นิ้ว
   ผลิตโดยบริษัท TERUMO CORPORATION, Japan
7) SURFLO® Injection Plug
   ผลิตโดยบริษัท TERUMO CORPORATION, Japan
8) Heparin Injection ความเข้มข้น 100 IU/ml
   ผลิตโดยฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสงขลา-นครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา
9) สำลี และ Sterile Gauze ขนาด 2 x 2 นิ้ว
10) แอลกอฮอล์ล้างแผล

3.5.2 วัสดุและสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์ปริมาณยาในพลาสมาและปัสสาวะ

3.5.2.1 สารเคมี

1) สารมาตรฐาน alendronate sodium USP Reference Standard
   ผลิตโดย บริษัท USP Rockville, USA
2) สารมาตรฐาน pamidronate disodium salt hydrate
   ผลิตโดย บริษัท Sigma-Aldrich, USA
3) ตัวทำละลายและสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์

- methanol
  ผลิตโดยบริษัท V.S. Chem House, Bangkok, Thailand
- acetonitrile
  ผลิตโดยบริษัท V.S. Chem House, Bangkok, Thailand
- citric acid
  ผลิตโดยบริษัท Ajax Finechem, A Division of Asia Pacific Specialty Chemicals Limited, NSW, Australia
- sodium pyrophosphate dibasic
  ผลิตโดยบริษัท Sigma-Aldrich, Germany
- trichloroacetic acid
  ผลิตโดยบริษัท Merck KGaA, Darmstadt, Germany
- calcium chloride
  ผลิตโดยบริษัท Ajax Finechem, A Division of Asia Pacific Specialty Chemicals Limited, NSW, Australia
- potassium hydrogen phosphate
  ผลิตโดยบริษัท VWR International Ltd., Poole, England
- sodium hydroxide
  ผลิตโดยบริษัท Merck KGaA, Darmstadt, Germany
- acetic acid
  ผลิตโดยบริษัท Merck, Darmstadt, Germany

- sodium acetate
  ผลิตโดยบริษัท Ajax Finechem, A Division of Asia Pacific Specialty Chemicals Limited, NSW, Australia
- EDTA di-potassium salt
  ผลิตโดยบริษัท APS, Asia Pacific Specialty Chemicals Limited, NSW Australia
- sodium citrate
  ผลิตโดยบริษัท VWR International Ltd., Poole, England
- sodium carbonate
  ผลิตโดยบริษัท Ajax Finechem, A Division of Asia Pacific Specialty Chemicals Limited, NSW, Australia
- FMOC
  ผลิตโดยบริษัท Sigma-Aldrich, Switzerland
- glycine
  ผลิตโดยบริษัท Ajax Finechem, A Division of Asia Pacific Specialty Chemicals Limited, NSW, Australia

3.5.2.2 อุปกรณ์เคมี

1) เครื่องแก้ว beaker, volumetric flask, pH paper
2) Solidphase extraction (SPE) cartridge ชนิด BondElut® DEA, 100 mg, 3 ml
   Lot. No. 2301309 ผลิตโดยบริษัท Varian Inc., CA, USA
3) Centrifuge tube ขนาด 15 ml
   ผลิตโดยบริษัท Corning Inc., Mexico

3.6 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1) เครื่อง HPLC Shimadzu CTO-10AS VP ประกอบด้วย SIL-10 ADVP autosampler, LC-20 AD Pump, SCL-10 AVP controller และ RF-10AXL Fluorescence detector
   ผลิตโดยบริษัท Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan

2) HPLC Column ชนิด VertiSep™ GES C-18 ความยาว 15 cm เส้นผ่านศูนย์กลาง 0.46 cm ขนาดอนุภาค 5 µm
ผลิตโดยบริษัท Vertical Chomatography Co, Ltd., Bangkok, Thailand
3) เครื่องหมุนเหวี่ยง (centrifuge) รุ่น Hermle Z323K
ผลิตโดยบริษัท Hermle Labortech, Germany

3.7 ระยะเวลาทำการศึกษา

การศึกษานี้ แบ่งระยะทำการศึกษาออกเป็น 2 ช่วง คือ ช่วงเตรียมการในการยื่นขอจริยธรรมการวิจัยในคน และช่วงการเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยการศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการศึกษาจาก 2 คณะกรรมการจริยธรรม ตามสถานที่ที่ดำเนินการเก็บข้อมูลการวิจัย คือ

1) คณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทย์ทหารบก วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร
2) คณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนจากเวชระเบียนและสิ่งส่งตรวจจากร่างกายมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

รวมระยะเวลาดำเนินการศึกษาช่วงระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2551 – สิงหาคม พ.ศ. 2553 รวมเป็นระยะเวลา 2 ปี

3.8 สถานที่ทำการศึกษา

ทำการศึกษาโดยการเก็บตัวอย่างพลาสมาและปัสสาวะของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และทำการวิเคราะห์ผลตัวอย่าง สถานที่ที่ทำการศึกษา คือ

1) ศูนย์วิจัยการแพทย์ทางคลินิก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร
2) ศูนย์บริการปฏิบัติการทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.9.1 การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic analysis)

ความเข้มข้นของ alendronate ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังการรับประทานยาของอาสาสมัครและผู้ป่วยแต่ละคน จะถูกนำมาสร้างเป็นกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา (concentration-time curve) และนำมาคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้หลัก Non-compartmental model ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ WinNonlin Standard Edition Version 1.1 (Scientific Consulting Inc., NC, USA) ดังต่อไปนี้

1) พื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลา (area under the plasma time curve, $AUC_{(0-\infty)}$) จะคำนวณโดยใช้ trapezoidal rule และ extrapolate ไป infinity

$$AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + AUC_{(t-\infty)}$$

$$AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + \frac{C_t}{k_e}$$

เมื่อ $AUC_{(0-t)}$ คือ พื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาตั้งแต่เวลา 0 จนถึงเวลาสุดท้ายที่วัดระดับยา

$AUC_{(t-\infty)}$ คือ พื้นที่ใต้กราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาตั้งแต่เวลาสุดท้ายที่วัดระดับยา และ extrapolate ไปถึง infinity ซึ่งคำนวณจากสมการ $AUC_{(t-\infty)} = \frac{C_t}{\lambda}$ เมื่อ C_t คือ ความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่เวลาสุดท้ายที่วัดได้ และ λ คือ ค่าคงที่ในการขจัดยาในช่วง terminal phase

2) Clearance (Cl/F) ของยา คำนวณจากสูตร

$$Cl/F = \frac{Dose}{AUC_{(0-\infty)}}$$

3) Elimination half-life ($t_{1/2}$) ของยา คำนวณจากสูตร

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

4) ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) และ เวลาที่ทำให้ได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (T_{max}) หลังรับประทานยา อ่านจากเส้นกราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลาโดยตรง
5) ค่าคงที่ในการกำจัดยา (k_e) คือค่า λ ซึ่งคำนวณได้จากโปรแกรม Win Nonlin Version 1.1
6) ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution, V_d/F) คำนวณจากสูตร

$$V_d / F = \frac{Cl / F}{k_e}$$

7) Excretion rate ของยาที่ขับออกทางปัสสาวะ คำนวณจากสูตร

$$\text{Excretion rate } (\mu g/h) = \frac{\text{amount excrete in urine}}{\text{time interval}}$$

8) Excretion rate ของยาที่ขับออกทางปัสสาวะสูงสุด (Maximum excretion rate; R_{max}) หมายถึง อัตราการขับยาออกทางปัสสาวะสูงสุดในช่วงเวลาหนึ่ง ๆ (T_{max})
9) ปริมาณยาที่ขับออกทางปัสสาวะทั้งหมด (Cumulative amount excrete in urine; U_{0-10}) หมายถึง ค่าผลรวมของปริมาณยาที่ขับออกทางปัสสาวะทั้งหมดในช่วงเวลา 10 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

3.9.2 การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistic analysis)

การประมวลผลข้อมูลรายงานค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครและผู้ป่วย เป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ 95% confidence interval โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ STATA Version 8.0 (Stata Corporation, TX, USA)

บทที่ 4

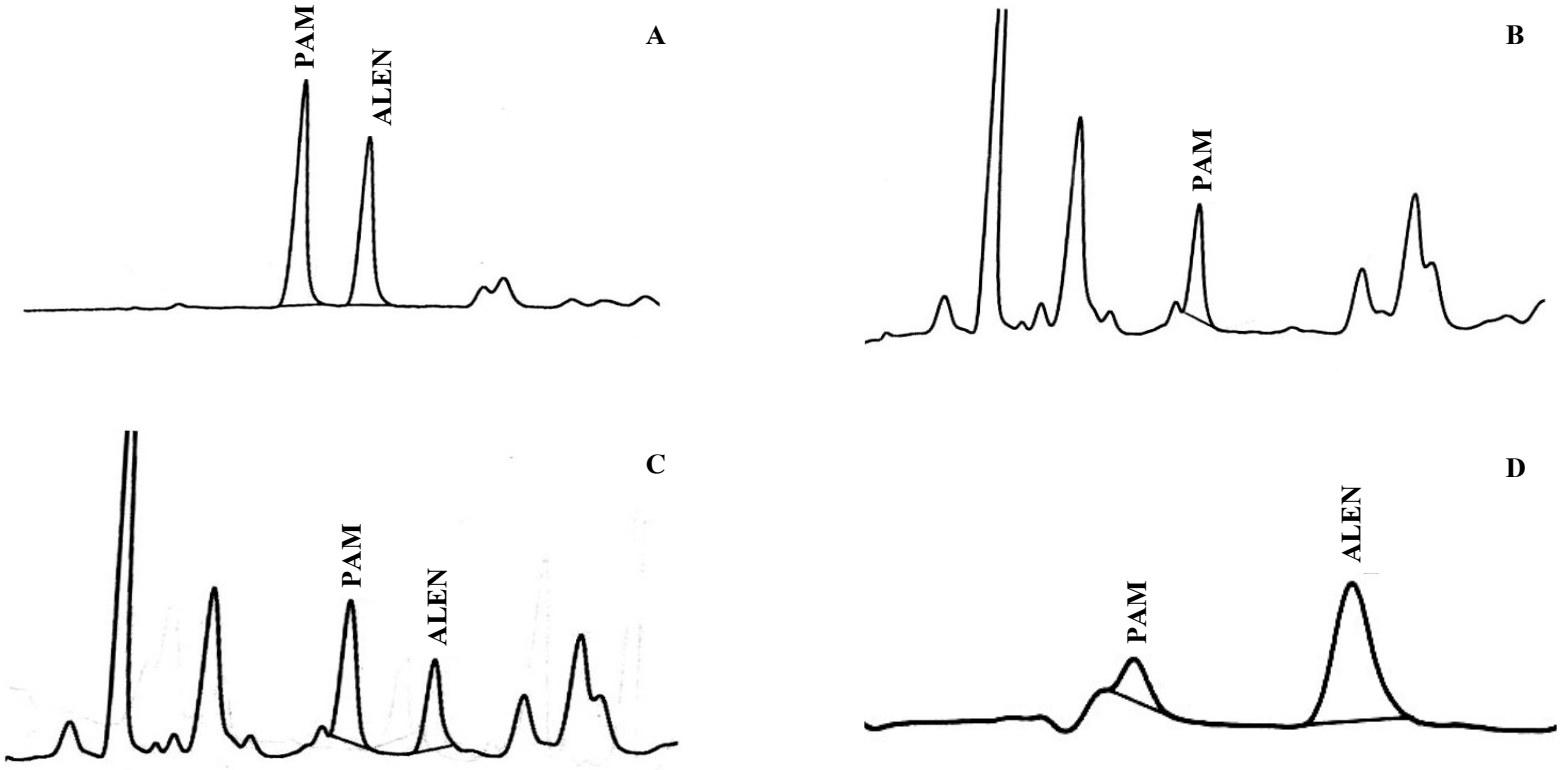
ผลการศึกษาและอภิปรายผลการศึกษา

4.1 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์และผลการวิเคราะห์ยา

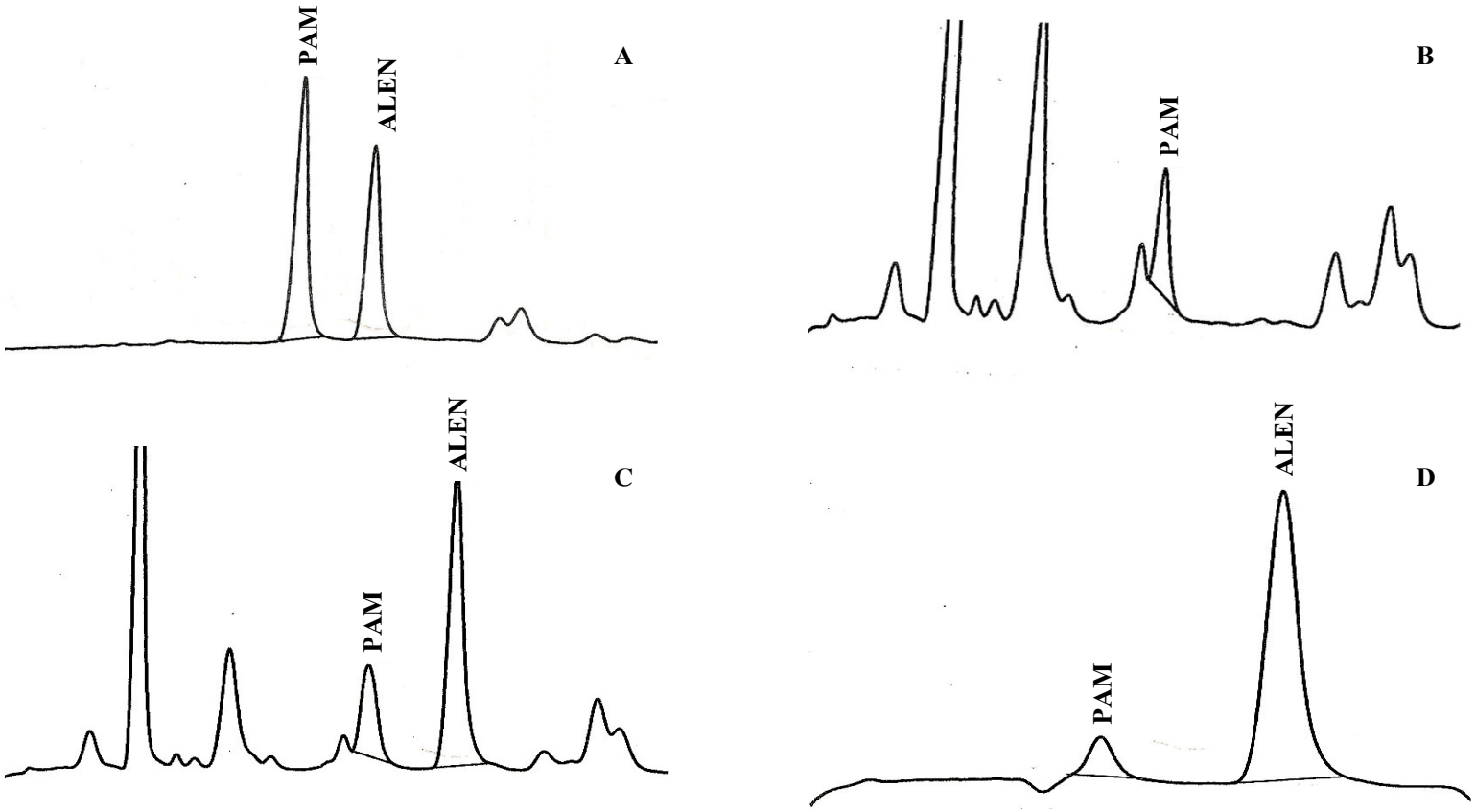
การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ยา alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะโดยเทคนิค HPLC-fluorescence สรุปดังนี้

4.1.1 Specificity/Selectivity

จากการวิเคราะห์ blank plasma และ blank urine พบว่าไม่มีสัญญาณการรบกวนที่ค่า retention time (t_R) ของ alendronate ใน plasma และ urine อย่างไรก็ตาม มีสัญญาณการรบกวนที่ค่า t_R ของ pamidronate (รูปที่ 4.1 และ 4.2) จึงใช้วิธี background subtraction ในการวิเคราะห์ผล chromatogram ที่ได้จากการทำการหักลบด้วย background จะปราศจากการรบกวนที่สัญญาณของ pamidronate (รูปที่ 4.1 D และ 4.2 D)



รูปที่ 4.1 Chromatogram ของ Alendronate (11.45 นาที) และ Pamidronate (9.72 นาที) (A), Chromatogram ของ Blank plasma (B), Plasma ที่เติม alendronate ที่ความเข้มข้น 100 ng/ml และ pamidronate 200 µg/ml (C) และ Plasma ที่เติม alendronate ที่ความเข้มข้น 100 ng/ml และ pamidronate 200 µg/ml ภายหลังจากที่ทำ Background subtraction (D)



รูปที่ 4.2 Chromatogram ของ Alendronate (11.42 นาที) และ Pamidronate (9.69 นาที) (A), Chromatogram ของ Blank urine (B), Urine alendronate ที่ความเข้มข้น 200 ng/ml และ pamidronate 200 µg/ml (C), Urine ที่เติม alendronate ที่ความเข้มข้น 200 ng/ml และ pamidronate 200 µg/ml ภายหลังจากที่ทำ Background subtraction (D)

4.1.2 Lower limit of detection (LOD) and Lower limit of quantification (LLOQ)

ผลการวิเคราะห์ปริมาณ alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะ เพื่อหาขีดจำกัดในการตรวจวัด (Limit of detection, LOD) และ ขีดจำกัดในการหาปริมาณ (Lower limit of quantification, LLOQ) สรุปและรวบรวมไว้ในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ขีดจำกัดในการตรวจวัดและขีดจำกัดในการหาปริมาณยา alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะ

	Concentration tested (ng/ml)	**Concentration found (ng/ml)**	***N***	**Accuracy**	
				Mean ± SD	%CV
Plasma					
LOD	5.13	6.66	10	129.8 ± 25.2	19.39
LLOQ *	20.84	18.34	10	87.99 ± 9.50	10.79
Urine					
LOD	5.27	5.19	10	104.7 ± 14.9	14.28
LLOQ**	16.67	18.33	10	110.0 ± 16.0	14.53

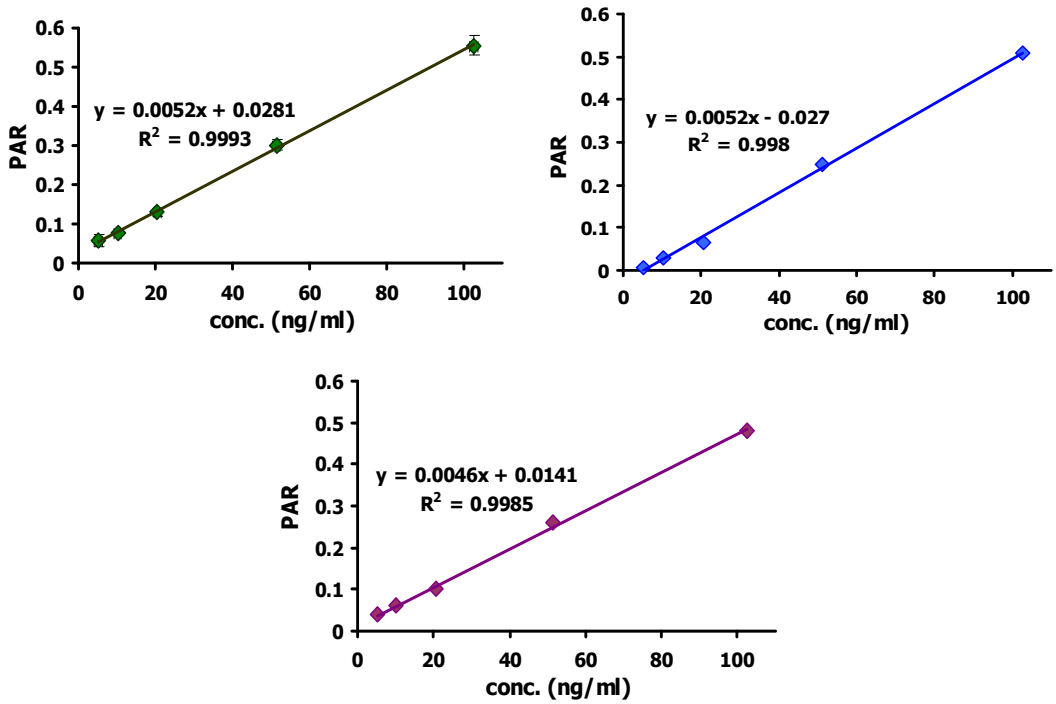
* predicted LLOQ คำนวณจาก predicted LLOQ = LOD + (10 x SD) มีค่าเท่ากับ 19.57 ng/ml

** predicted LLOQ คำนวณจาก predicted LLOQ = LOD + (10 x SD) มีค่าเท่ากับ 15.84 ng/ml

4.1.3 Linearity/Standard calibration curve

4.1.3.1 Standard calibration curve ในพลาสมา

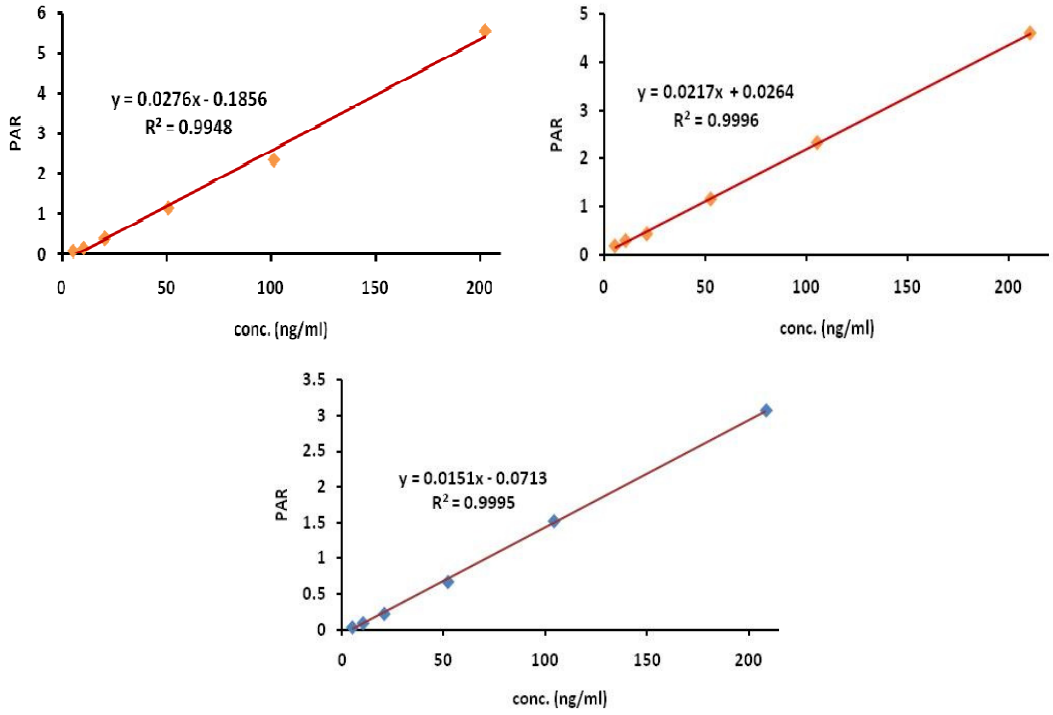
กราฟมาตรฐานแสดงอัตราส่วนของสัญญาณระหว่าง alendronate เปรียบเทียบกับ pamidronate ที่ความเข้มข้น 0-100 ng/ml แสดงดังรูปที่ 4.3 พบว่ามีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง โดยมีค่า coefficient of determination (r^2) มากกว่า 0.99 จึงแสดงว่า วิธีการวิเคราะห์มีคุณสมบัติ linearity ที่ดี



รูปที่ 4.3 กราฟมาตรฐานของสัญญาณระหว่าง alendronate เปรียบเทียบกับ pamidronate ในพลาสมา ที่ได้การทดสอบ ณ ช่วงเวลาที่ต่างกัน 3 ครั้ง

4.1.3.2 Standard calibration curve ในปัสสาวะ

กราฟมาตรฐานแสดงอัตราส่วนของสัญญาณระหว่าง alendronate เปรียบเทียบกับ pamidronate ที่ความเข้มข้น 0-200 ng/ml แสดงดังรูปที่ 4.4 พบว่ามีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง โดยมีค่า coefficient of determination (r^2) มากกว่า 0.99 จึงแสดงว่า วิธีการวิเคราะห์มีคุณสมบัติ linearity ที่ดี



รูปที่ 4.4 กราฟมาตรฐานของสัญญาณระหว่าง alendronate เปรียบเทียบกับ pamidronate ในปัสสาวะ ที่ได้การทดสอบ ณ ช่วงเวลาที่ต่างกัน 3 ครั้ง

4.1.4 Accuracy และ Precision (within run and between run)

ค่า accuracy ของทุกการทดสอบทั้งการทดสอบในพลาสมาและในปัสสาวะ มีค่าอยู่ในช่วง 80.0-120.0% และค่า Precision (%CV) ของทั้ง within run และ between run มีค่าน้อยกว่า 20% ดังตารางที่ 4.2 และ 4..3 จึงแสดงว่า วิธีการวิเคราะห์มีค่า Accuracy และ Precision (within run and between run) ที่ดี

ตารางที่ 4.2 Accuracy และ Precision (within run and between run) ของ alendronate จากการทดสอบในพลาสมา

Level	Conc[n] (ng/ml)	Within run		Between run	
		% Accuracy	%CV	%Accuracy	%CV
QCL	15.18	99.55	18.63	99.11	13.16
QCM	40.48	94.63	9.86	105.6	10.77
QCH	80.96	98.48	6.38	104.9	9.93

ตารางที่ 4.3 Accuracy และ Precision (within run and between run) ของ alendronate จากการทดสอบในปัสสาวะ

Level	Conc[n] (ng/ml)	Within run		Between run	
		%Accuracy	%CV	%Accuracy	%CV
QCL	5.01	82.47	12.79	113.0	12.79
QCM	15.03	119.9	14.27	91.46	19.68
QCH	40.08	105.1	1.54	106.9	2.58

4.1.5 Recovery

กระบวนการสกัดยา alendronate ที่ได้รายงานในการศึกษานี้ สกัดยาได้ $\geq$ 80% โดยมีค่า %CV ไม่เกิน 15% ดังแสดงในตารางที่ 4.4 แสดงว่า Recovery ของวิธีการสกัดอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

ตารางที่ 4.4 Recovery ของ alendronate และ pamidronate จากการทดสอบในพลาสมาและปัสสาวะ

Compound	Concentration (ng/ml)	%Recovery ± SD	%CV
alendronate (plasma)	80.96	80.75 ± 4.80	5.95
alendronate (urine)	40.08	109.1 ± 9.04	8.28
Pamidronate (plasma)	208.33	87.34 ± 4.87	5.58

4.1.6 Stability (Long-term stability)

ปริมาณยาในตัวอย่างพลาสมาที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20°C เป็นเวลา 45 วัน เปรียบเทียบกับปริมาณยาที่ทำการวิเคราะห์ทันที พบว่า ปริมาณยาคงเหลือประมาณ 97% และ 98% ของปริมาณเริ่มต้นที่ความเข้มข้น 50 และ 150 ng/ml ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.5 ชี้ให้เห็นว่า alendronate มีความคงตัวดีในพลาสมาที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20°C เป็นเวลาอย่างน้อย 45 วัน

ตารางที่ 4.5 ผลการทดสอบ Long-term stability ของยา alendronate ในพลาสมา

Concentration	Estimated concentration (ng/ml)		Alendronate ที่เหลือ
(ng/ml)	Day 0	Day 45	(%)
52.10	56.13 ± 2.93	54.05 ± 9.52	96.97 ± 22.0
156.30	212.86 ± 58.4	202.7 ± 18.2	97.75 ± 18.3

ตารางที่ 4.6 สรุปผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณ alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะ

Information	Data
Internal standard (IS)	Pamidronate
Method description	Calcium precipitation and solid-phase extraction with diethylamine (DEA) cartridge. HPLC-fluorescence detection with FMOC-Cl derivatization
Sample volume required	Plasma : 3.0 ml Urine : 1.0 ml
Lower Limit of quantification (LLOQ)	Plasma: 18.34 ng/ml Urine: 18.33 ng/ml
Average recovery of drug	Plasma: 80.75 % Urine: 109.1 %
Average recovery of IS	Plasma: 87.34 %
Standard curve concentrations	Plasma: 0-100 ng/ml Urine: 0-200 ng/ml
QC concentrations (ng/ml)	Plasma: QCL = 15.18, QCM = 40.48, QCH = 80.96 Urine: QCL = 5.01, QCM = 15.03, QCH = 40.08
QC intraday precision (%CV)	Plasma: QCL = 18.63, QCM = 9.86, QCH = 6.38 Urine: QCL = 12.79, QCM = 14.27, QCH = 1.54
QC Intraday accuracy (%)	Plasma: QCL = 99.55, QCM = 94.63, QCH = 98.48 Urine: QCL = 82.47, QCM = 119.9, QCH = 105.1
QC Interday precision (%CV)	Plasma: QCL = 13.96, QCM = 10.77, QCH = 9.93 Urine: QCL = 12.79, QCM = 19.68, QCH = 2.58
QC Interday accuracy (%)	Plasma: QCL = 99.11, QCM = 105.6, QCH = 104.9 Urine: QCL = 113.0, QCM = 91.46, QCH = 106.9
Long-term stability	45 days at -20 ^{o}C; remaining concentration = 96.97 % at 50 ng/ml and 97.75 % at 150 ng/ml

4.2 ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics study results)

4.2.1 เภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ในอาสาสมัครสุขภาพดี

4.2.1.1 ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัครสุขภาพดีที่เข้าร่วมการศึกษา

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ในอาสาสมัครสุขภาพดี มีผู้ที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 7 คน เป็นเพศชาย มีอายุระหว่าง 19-27 ปี (22.29 ± 2.50 ปี) น้ำหนัก 52-74 กิโลกรัม (63.14 ± 8.99 กิโลกรัม) ส่วนสูง 168-181 เซนติเมตร (171.6 ± 4.72 เซนติเมตร) ดัชนีมวลกาย 18.42-26.22 (21.45 ± 3.04) และมีค่า GFR 93.99-111.66 ml/min/1.73 m^2 (102.1 ± 5.59 ml/min/1.73 m^2) ส่วนข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้รวบรวมใน ตารางที่ 4.7

ผลการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครสุขภาพดีก่อนเข้าร่วมการศึกษา พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง มีค่าทางห้องปฏิบัติการอยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถเก็บข้อมูลจากผู้เข้าร่วมการศึกษาได้โดยสมบูรณ์ ดังนั้นในผลการศึกษานี้ จึงใช้ข้อมูลจากอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน ในการคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่าง ๆ เมื่อรับประทานยา alendronate sodium ทั้งในพลาสมาและปัสสาวะ

ในระหว่างทำการศึกษา มีการควบคุมเวลาในการเจาะเลือดเพื่อเก็บตัวอย่างและการเก็บตัวอย่างปัสสาวะเป็นอย่างดี และมีการตรวจวัดสัญญาณชีพ (vital sign) โดยผู้ทำการวิจัยและเฝ้าระวังความปลอดภัยตลอดเวลา หลังจากที่อาสาสมัครรับประทานยา alendronate sodium แล้วพบว่าไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ใด ๆ เกิดขึ้น และสามารถเก็บตัวอย่างได้จนครบตามเวลาที่กำหนด

ตารางที่ 4.7 ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัครสุขภาพดีที่เข้าร่วมการศึกษา

Patient	Gender	Age (year)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI	GFR (ml/min/1.73 m^2)
1	M	27	74	168	26.22	106.25
2	M	21	53	168	18.78	101.33
3	M	22	72	174	23.78	111.66
4	M	23	64	181	19.54	93.99
5	M	23	69	171	23.60	101.21
6	M	19	52	168	18.42	101.74
7	M	21	58	171	19.84	98.70

M = male, BMI = body mass index, GFR = glomerular rate filtration

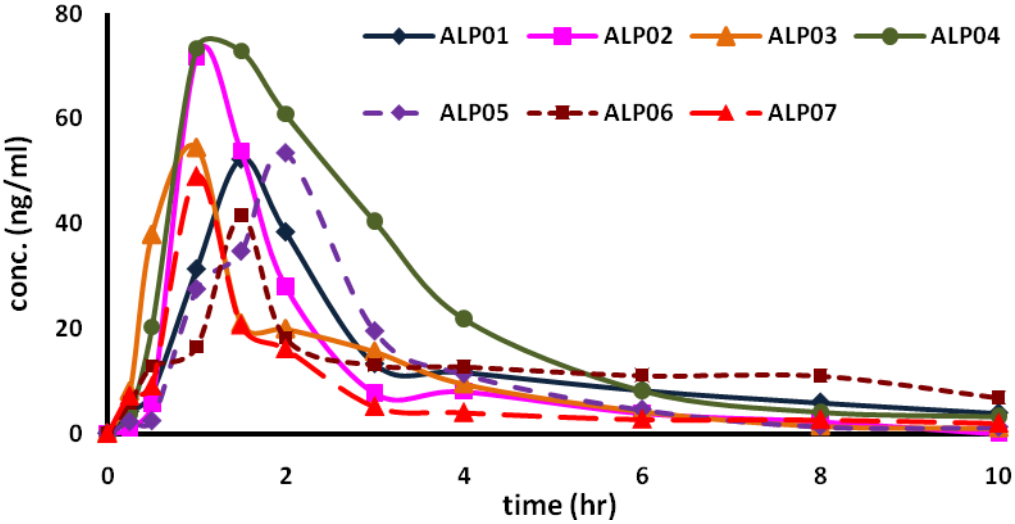
4.2.1.2 ผลการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์

1) การวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมา

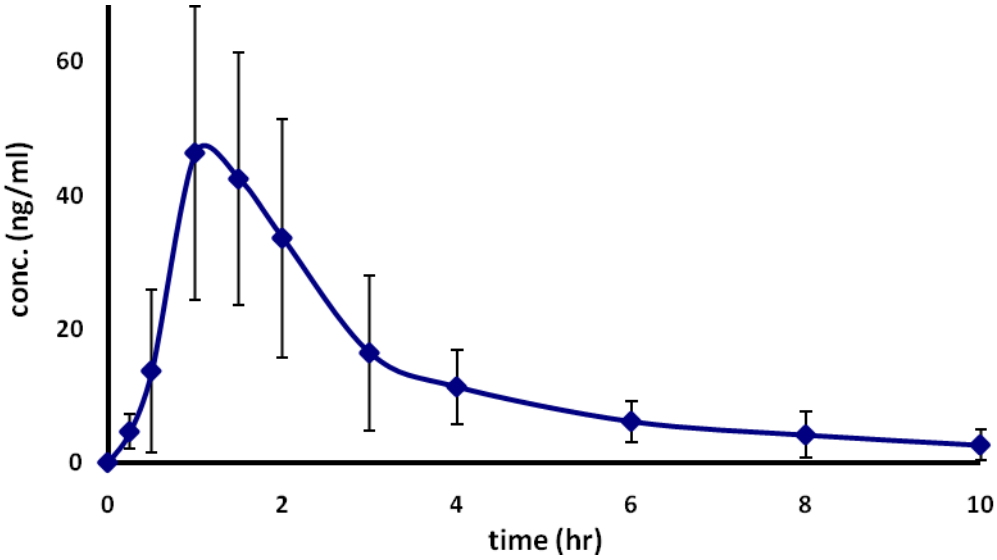
การวิเคราะห์ข้อมูลระดับยาในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน หลังจากได้รับยา alendronate sodium จำนวน 1 เม็ด สามารถนำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 4.8 และรูปที่ 4.5 – 4.6

ตารางที่ 4.8 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี

Pharmacokinetics parameters	**Mean ± SD (N = 7)**
GFR (ml/min/1.73 m^2)	93.99-111.7
C_{max} (ng/ml)	56.59 ± 11.8
T_{max} (h)	1.29 ± 0.39
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	132.4 ± 46.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	151.0 ± 52.7
Extrapolated AUC (%)	11.52 ± 12.1
k_e (h^{-1})	0.28 ± 0.14
$t_{1/2}$ (h)	3.43 ± 2.24
Cl/F (L/h)	510.4 ± 162.0
V_d/F (L)	2,496.0 ± 1,814.0



รูปที่ 4.5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด



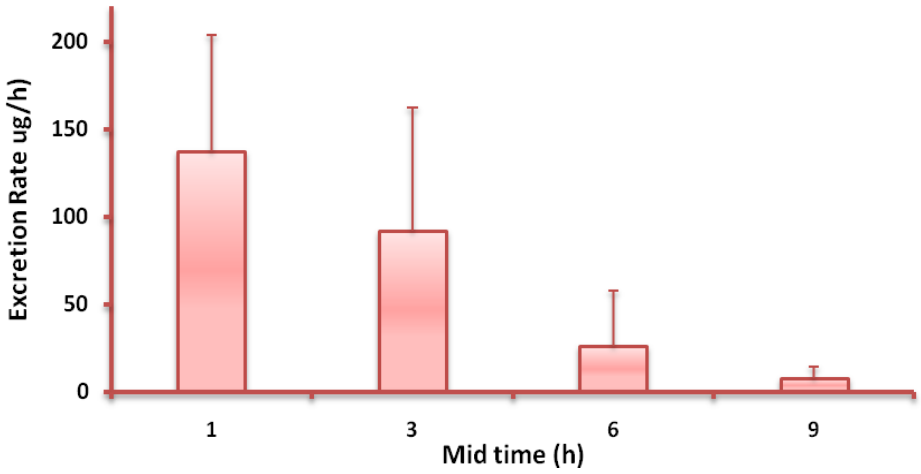
รูปที่ 4.6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาเฉลี่ยของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

2) การวิเคราะห์ระดับยาในปัสสาวะ

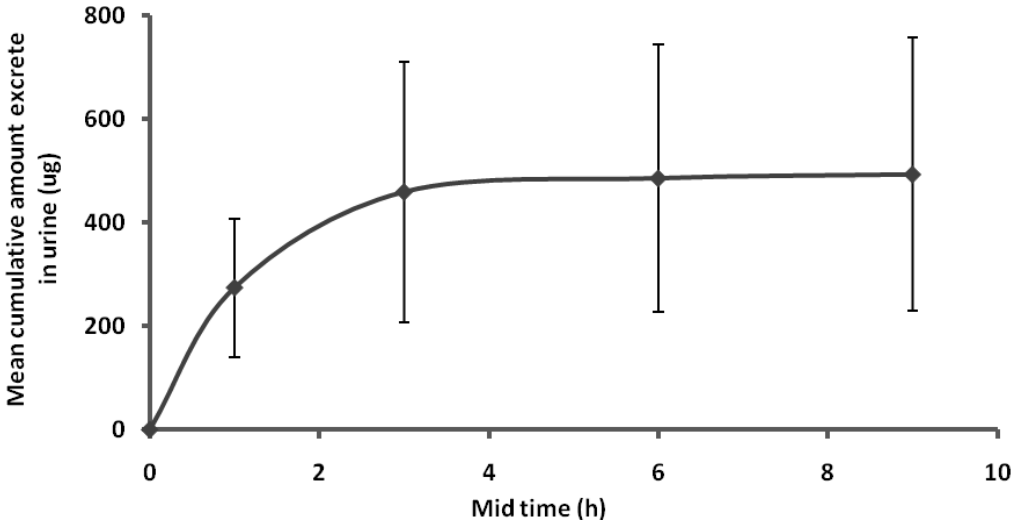
การวิเคราะห์ข้อมูลระดับยาในปัสสาวะของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน หลังจากได้รับยา alendronate sodium จำนวน 1 เม็ด สามารถนำมาคำนวณอัตราการกำจัดยาออกทางปัสสาวะและปริมาณยาที่ขับออกทางปัสสาวะ แสดงในตารางที่ 4.9 และรูปที่ 4.7 – 4.8

ตารางที่ 4.9 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะจากอาสาสมัครสุขภาพดี

Pharmacokinetics parameters	**Mean ± SD (N = 7)**
Total urine volume (ml)	979.7 ± 270
T_{max} (h)	1.29 ± 0.76
Maximum excretion rate [R_{max}] (μg/h)	143.3 ± 72.8
Total amount excrete [U_{0-10}] (μg)	578.6 ± 309



รูปที่ 4.7 แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดยาทางปัสสาวะ (Mean urinary excretion rate) กับเวลา (Mid time) ในอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด (*N*= 7)



รูปที่ 4.8 กราฟแสดงปริมาณที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ (Mean cumulative amount excrete in urine) กับเวลา (Mid time) ในอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด (*N*= 7)

4.2.2 เภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

4.2.2.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์การศึกษาและเข้าร่วมการศึกษา มีจำนวนทั้งหมด 8 คน เป็นเพศชาย 2 คน (25%) เพศหญิง 6 คน (75%) มีอายุระหว่าง 43-81 ปี (73.13 ± 12.5 ปี) น้ำหนัก 40-91 กิโลกรัม (58.25 ± 17.5 กิโลกรัม) ส่วนสูง 147-168 เซนติเมตร (157.5 ± 7.71 เซนติเมตร) GFR 39.02-59.84 ml/min/1.73 m^2 (51.92 ± 7.22 ml/min/1.73 m^2) ซึ่งจัดเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 คือ มีค่า GFR อยู่ในช่วง 30-60 ml/min/1.73 m^2 โดยสาเหตุที่ทำให้การทำงานของไตลดลงส่วนใหญ่เกิดจากอายุที่มากขึ้น โรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้รวบรวมในตารางที่ 4.10

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคนมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง มีค่าทางห้องปฏิบัติการอยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถเก็บข้อมูลจากผู้เข้าร่วมการศึกษาจากผู้ป่วยทุกคนได้โดยสมบูรณ์ ดังนั้นในผลการศึกษานี้ จึงใช้ข้อมูลจากผู้ป่วย 8 คน ในการคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่าง ๆ เมื่อรับประทานยา alendronate sodium ทั้งในพลาสมาและปัสสาวะ

ในระหว่างทำการศึกษา หลังจากที่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษารับประทานยา alendronate sodium แล้วพบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น จำนวน 2 คน ส่วนใหญ่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องอืด ท้องเฟ้อ แน่นท้อง เรอ แสบร้อนบริเวณทางเดินอาหาร เป็นต้น ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง

ตารางที่ 4.10 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้าร่วมการศึกษา

Patient	Gender	Age (year)	Weight (kg)	Height (cm)	GFR (ml/min/1.73 m^2)	Primary renal disease
1	F	43	44	150	39.02	Uncontrolled HT
2	F	74	54	150	59.09	Hypertension
3	M	74	49	162	46.69	Hypertension and DM
4	M	80	91	168	49.50	Hypertension and DM
5	F	78	47	147	48.63	Hypertension and DM
6	F	75	69	165	59.84	Hypertension and DM
7	F	80	40	158	55.39	Old age
8	F	81	72	160	57.22	Hypertension

M = male, F = female, GFR = glomerular filtration rate

4.2.2.2 ผลการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์

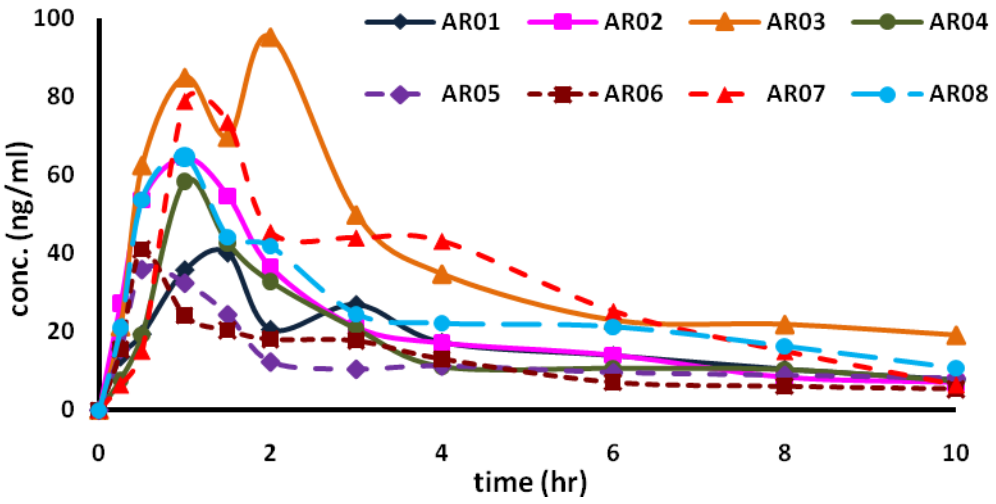
1) การวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมา

การวิเคราะห์ข้อมูลระดับยาในพลาสมาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน หลังจากได้รับยา alendronate sodium จำนวน 1 เม็ด สามารถนำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่าง ๆ และเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ แสดงในตารางที่ 4.11 และรูปที่ 4.9 – 4.10

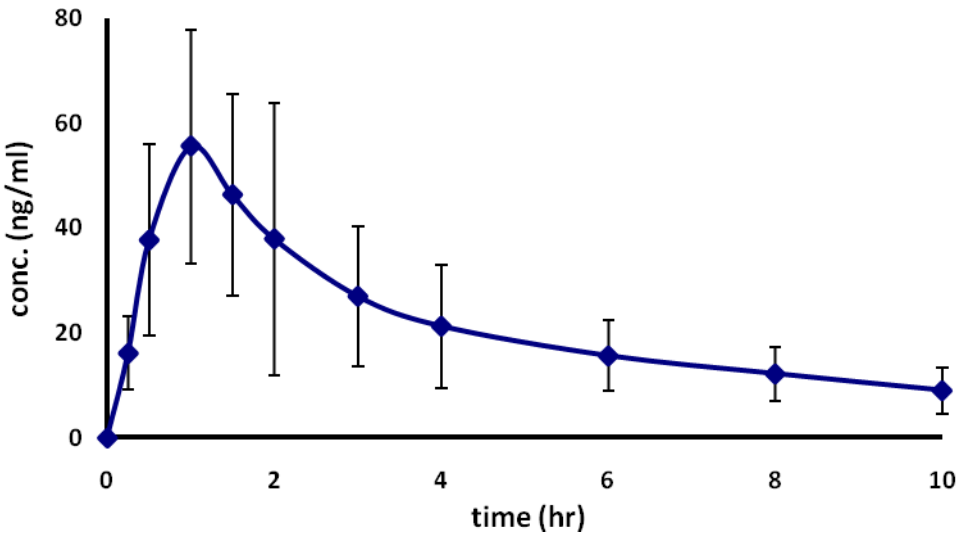
ตารางที่ 4.11 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Pharmacokinetics parameters	**Mean value (N = 8)**	**95% confidence interval**
C_{max} (ng/ml)	59.90	42.7-77.1
T_{max} (h)	1.06	0.65-1.48
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	220.8	143.1-298.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	286.5*	215.8-332.4**
Extrapolated AUC (%)	29.39	13.3-45.5
k_e (h^{-1})	0.15	0.07-0.22
$t_{1/2}$ (h)	4.47*	3.65-12.8**
Cl/F (L/h)	249.4	177.6-321.2
V_d/F (L)	1,799.2*	1,446.5-3,575.0**

* = median ** = interquartile rage (IQR)



รูปที่ 4.9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด



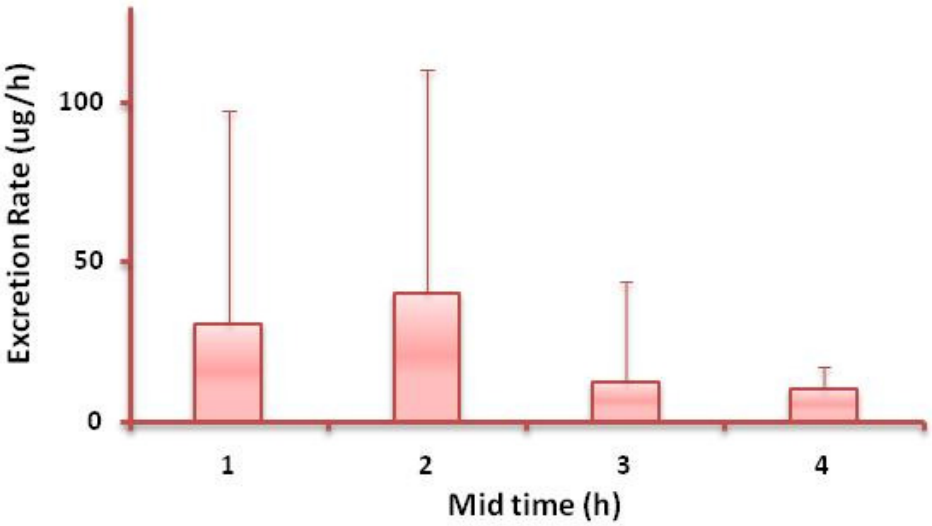
รูปที่ 4.10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมาเฉลี่ยกับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

2) การวิเคราะห์ระดับยาในปัสสาวะ

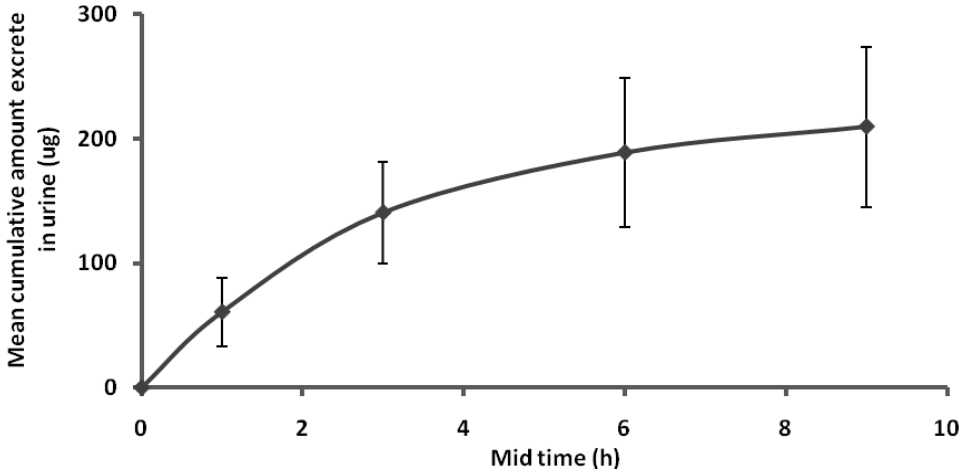
การวิเคราะห์ข้อมูลระดับยาในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน หลังจากได้รับยา alendronate sodium จำนวน 1 เม็ด สามารถนำมาคำนวณอัตราการกำจัดยาออกทางปัสสาวะและปริมาณยาที่ขับออกทางปัสสาวะและเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติ แสดงในตารางที่ 4.12 และรูปที่ 4.11 – 4.12

ตารางที่ 4.12 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Pharmacokinetics parameters	**Mean ± SD (N = 8)**
Total urine volume (ml)	736.0 ± 256
T_{max} (h)	3.00 ± 2.62
Maximum excretion rate [R_{max}] (µg/h)	46.49 ± 20.8
Total amount excrete [U_{0-10}] (µg)	209.6 ± 64.2



รูปที่ 4.11 แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดยาทางปัสสาวะ (Mean urinary excretion rate) กับเวลา (Mid time) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ภายหลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด (*N*=8)



รูปที่ 4.12 กราฟแสดงปริมาณที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ (Mean cumulative amount excrete in urine) กับเวลา (Mid time) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด (*N*=8)

4.3 อภิปรายผลการศึกษา

วิธีวิเคราะห์ปริมาณ alendronate ที่พัฒนาขึ้น มีความจำเพาะเจาะจง ปราศจากสารรบกวนต่อ alendronate ทั้งในพลาสมาและปัสสาวะ แม้ว่าจะมีการรบกวนต่อ internal standard (IS) การหักล้างสิ่งรบกวนจากโครมาโทแกรมของตัวอย่างที่มียา (background subtraction) จะทำให้ได้ผลการวิเคราะห์ที่มีความแม่นยำ อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ กราฟมาตรฐานที่ได้มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงในช่วงความเข้มข้นที่ครอบคลุมความเข้มข้นของยาในพลาสมาและปัสสาวะ

การวิเคราะห์โดยใช้สภาวะที่พัฒนาขึ้น ทำให้วิเคราะห์ตัวยาและ IS ได้ภายใน 15 นาที ที่อุณหภูมิ 35 °C การเพิ่มอัตราส่วนของ methanol และ acetonitrile เพื่อชะ FMOC และสารอื่น ๆ ออกจาก column ทำให้ใช้เวลาวิเคราะห์ทั้งหมด (total run time) ประมาณ 40 นาที และยืดอายุการใช้งานของ column ได้ ค่า LOD และ LLOQ ในพลาสมามีค่าสูงกว่าวิธีที่รายงานไว้ก่อนหน้านี้[23] ในขณะที่ค่า LOD และ LLOQ ในปัสสาวะมีค่าต่ำกว่าวิธีที่รายงานไว้ก่อนหน้านี้[24] ซึ่งเพียงพอที่จะศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาภายใน 10 ชั่วโมงได้ ยามีความคงตัวดีในพลาสมาเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 °C เป็นเวลาอย่างน้อย 45 วัน

ข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบว่ายา alendronate ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้อย่างรวดเร็ว ระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) มีค่าประมาณ 60 ng/ml โดยที่ T_{max} มีค่าน้อยกว่า 1.5 ชั่วโมง กราฟแสดงระดับยาในเลือดเทียบกับเวลาที่ได้จากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและในอาสาสมัครสุขภาพดี แสดงในรูปที่ 4.13 แสดงให้เห็นว่าในอาสาสมัครสุขภาพดี ระดับยาในพลาสมาหลัง C_{max} จะลดลงเป็นลักษณะ biexponential อย่างชัดเจน บ่งชี้ถึงการกระจายยา (distribution) และการกำจัดยา (elimination) ในผู้ที่มีสุขภาพดี อย่างไรก็ตาม เนื่องจากระดับยาในพลาสมาหลังจาก 10 ชั่วโมงจะมีค่าน้อยกว่าขีดจำกัดการตรวจวัดซึ่งอาจทำให้ระดับยาที่วัดได้มีความคลาดเคลื่อนสูง ดังนั้นระดับยาในพลาสมาตั้งแต่ 10 ชั่วโมงเป็นต้นไปจะไม่สามารถสังเกตได้ในการศึกษานี้

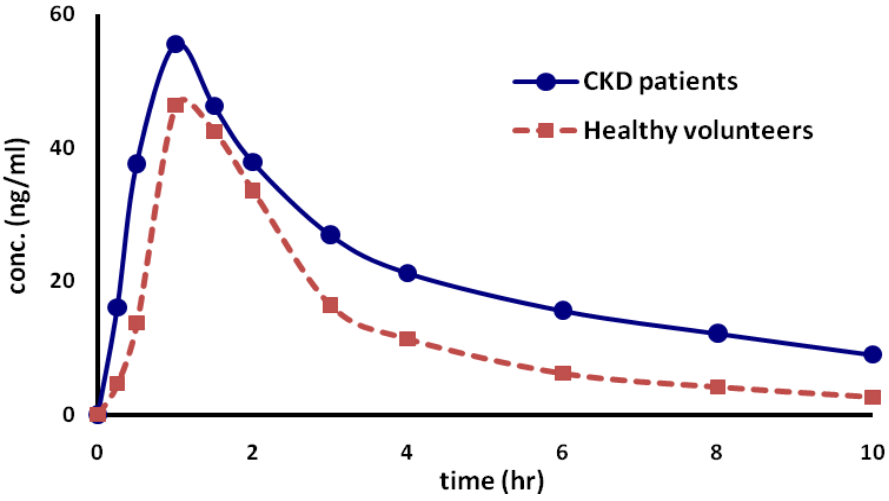
ระดับยาในพลาสมาที่ได้จากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะไม่มีลักษณะลดลงเป็น 2 ช่วงดังเช่นที่สังเกตได้จากระดับยาในพลาสมาจากอาสาสมัครสุขภาพดี (รูปที่ 4.13) ซึ่งอาจอธิบายได้จากความแตกต่างของการกระจายยา alendronate ระหว่าง 2 กลุ่ม โดยที่ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งไม่เคยได้รับยามาก่อนการกระจายยาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดสมดุลระหว่างระดับยาในกระแสเลือดกับระดับยาที่กระดูกรวมทั้งอวัยวะอื่น ๆ เกิดขึ้นในระยะเวลาที่สั้นกว่าที่จะเกิดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระดับยาในพลาสมาที่เวลา 10 ชั่วโมงหลังรับประทานยายังค่อนข้างสูง ซึ่งเป็นผลจากการกำจัดยาที่ลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่งผลให้ค่า AUC extrapolated to infinity ค่อนข้างสูง (> 20% total AUC) ในขณะที่ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี ค่า AUC

extrapolated to infinity มีค่าน้อยกว่า 20% อย่างไรก็ตาม การเก็บตัวอย่างเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังนานกว่า 10 ชั่วโมงนั้นไม่สามารถทำได้ จากข้อจำกัดในหลายด้านโดยเฉพาะอย่างยิ่งจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา อย่างไรก็ตาม ผลที่ได้จากการศึกษานี้ เป็นค่าเฉลี่ยจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน ซึ่งเป็นจำนวนตัวอย่างที่ค่อนข้างน้อย ทำให้มีความแปรปรวนของข้อมูลค่อนข้างสูง การจะอธิบายผลการศึกษาที่แน่ชัด จึงจำเป็นต้องเก็บตัวอย่างในจำนวนที่มากขึ้น เพื่อลดการกระจายและความแปรปรวนของข้อมูล และยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงการจับของยา alendronate กับเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในภาวะที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ประเด็นนี้ควรได้มีการพิจารณาเพื่อให้ทราบถึงผลของโรคไตเรื้อรังต่อการกระจายตัวของยา alendronate ในโอกาสต่อไป

จากการเปรียบเทียบพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดีในการศึกษานี้กับรายงานการศึกษาของ Yun และคณะ[23] ที่ทำการศึกษาโดยอาศัยระดับยาในพลาสมา (ตารางที่ 4.13) พบว่า T_{max} มีค่าใกล้เคียงกัน ในขณะที่ C_{max}, AUC_{0-t} และ $AUC_{0-\infty}$ ในการศึกษานี้มีค่าสูงกว่า แต่ค่า k_e, $t_{1/2}$ และ Cl/F มีค่าน้อยกว่าค่าที่รายงานโดย Yun และคณะ และเมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ในการศึกษานี้กับค่าที่รายงานโดย Kang และคณะ[24] ที่ทำการศึกษาโดยอาศัยระดับยาในปัสสาวะ (ตารางที่ 4.14) พบว่า T_{max} มีค่าใกล้เคียงกัน ในขณะที่ค่า R_{max} และ U_{0-t} มีค่าสูงกว่าการศึกษาที่รายงานมาก่อน การที่ Cl/F มีค่าน้อยอาจเนื่องมาจากการกำจัดยาที่น้อย หรือมีการดูดซึมหรือ bioavailability (F) เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม การขจัดยาทางปัสสาวะในการศึกษานี้มีค่าค่อนข้างสูง ดังนั้น จึงเป็นไปได้ที่ค่า Cl/F ในการศึกษานี้ความแตกต่างไปจากการศึกษาก่อนหน้ามีสาเหตุจากค่า F ที่แตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากรูปแบบของยาที่ใช้ในการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า กล่าวคือ ผู้เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ได้รับยา Fosamax Plus™ ซึ่งประกอบด้วย alendronate sodium กับ cholecalciferol ในขณะที่การศึกษาโดย Yun และคณะ[23] และ Kang และคณะ[24] นั้น ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับยา Fosamax® ซึ่งเป็น alendronate sodium เพียงชนิดเดียว ผลการศึกษานำร่อง (Preliminary phase) ที่ได้ศึกษาการขจัดยาในปัสสาวะ โดยอาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg (Fosamax®) สนับสนุนข้อสันนิษฐานข้างต้น เนื่องจากว่าค่าพารามิเตอร์ของยาในปัสสาวะที่ได้จากการศึกษานำร่องมีค่าใกล้ เคียงกับข้อมูลที่รายงานโดย Kang และคณะ (ตารางที่ 4.11) การประเมินปริมาณยาที่ถูกดูดซึม หรือ bioavailability (F) สามารถทำได้โดยเปรียบเทียบค่า AUC จากการรับประทานกับค่าที่ได้จากการบริหารยาโดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (intravenous)

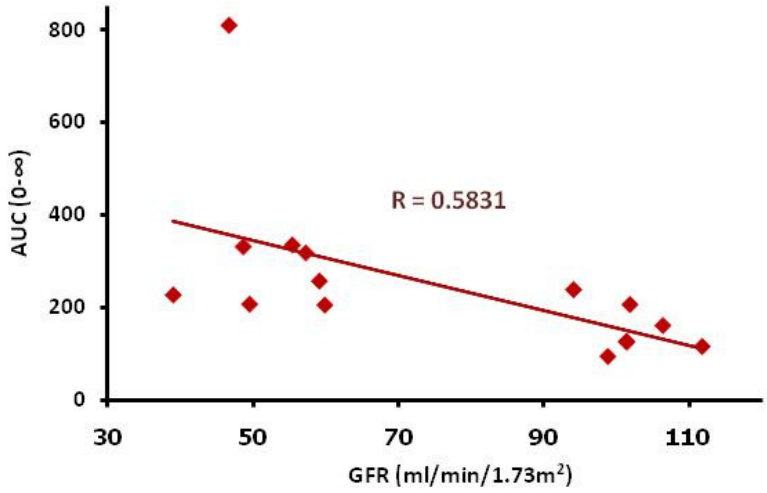
ความผิดปกติของการดูดซึมยาในกลุ่มผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อาจจะเกิดจาก delayed gastric emptying[42] ทำให้การดูดซึมยาในบริเวณลำไส้ช้าลง หรือเกิดการดูดซึมหลาย

ครั้ง ส่งผลให้ต่อค่า T_{max} และ C_{max} หรือ ระดับยาในพลาสมาที่ผิดปกติ ดังเช่น ระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยคนที่ 1 และ 3 ที่มีการเพิ่มขึ้นอีกครั้ง (ภาคผนวก ญ รูปที่ A3 และ A5)

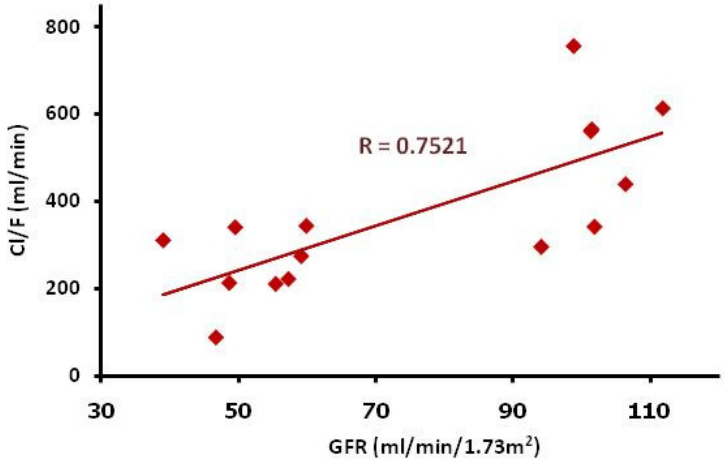


รูปที่ 4.13 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและจากอาสาสมัครสุขภาพดีหลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

เมื่อพิจารณาค่า $AUC_{0-\infty}$ จะเห็นว่า ค่า $AUC_{0-\infty}$ มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อมีการทำงานของไต (GFR) ที่ลดลง สอดคล้องกับค่าคงที่ในการกำจัดยา (k_e) ที่ลดลงในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และยังส่งผลให้ค่า $t_{1/2}$ ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีค่าสูงขึ้น ทำนองเดียวกันกับค่า clearance ของยา (Cl/F) พบว่า การทำงานของไตที่ลดน้อยลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้สัมพันธ์กับปริมาณยาในร่างกายที่มีมากขึ้น รูปที่ 4.14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า $AUC_{0-\infty}$ กับค่า GFR โดยมีค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (r) = 0.583 และ รูปที่ 4.15 ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Cl/F กับค่า GFR (r = 0.752) เมื่อพิจารณาค่า V_d/F ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ได้มาจากการคำนวณจากความสัมพันธ์ $V_d/F = (Cl/F)/k_e$ ถ้า k_e และ Cl/F มีการเปลี่ยนแปลงในแนวทางเดียวกันคือลดลงในภาวะที่ไตทำงานน้อยลง จึงอาจทำให้ V_d/F ดูเสมือนไม่เปลี่ยนแปลง



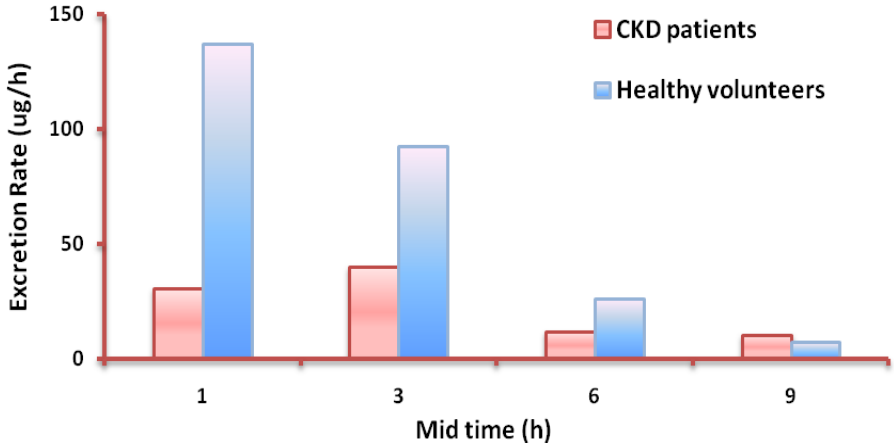
รูปที่ 4.14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า GFR กับ $AUC_{0-\infty}$ จะเห็นว่าเมื่อค่า GFR เพิ่มสูงขึ้น ค่า $AUC_{0-\infty}$ ของยา alendronate ในพลาสมาจะลดลง



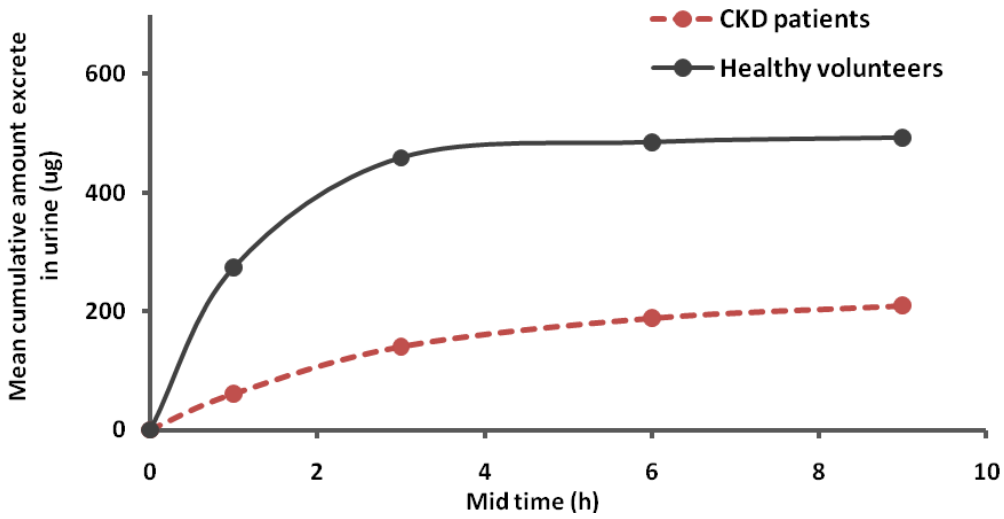
รูปที่ 4.15 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า GFR กับ Cl/F จะเห็นว่าเมื่อค่า GFR เพิ่มสูงขึ้น ค่า Cl/F ของยา alendronate จะเพิ่มขึ้น

จากผลการศึกษาระดับยาในปัสสาวะ พบว่า ยา alendronate ถูกขับออกมาทางปัสสาวะอย่างรวดเร็วในช่วงเวลา 10 ชั่วโมงที่ทำการศึกษา ปริมาณยาที่ขับออกทางปัสสาวะในช่วงสุดท้ายที่มีการเก็บปัสสาวะ มีปริมาณลดลงอย่างเห็นได้ชัดในทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา ซึ่งสอดคล้องกันกับลักษณะทั่วไปทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม BPs ที่จะถูกขับออกทางปัสสาวะมากที่สุดในช่วง 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า ค่า GFR ที่ลดลงในกลุ่มผู้ป่วย

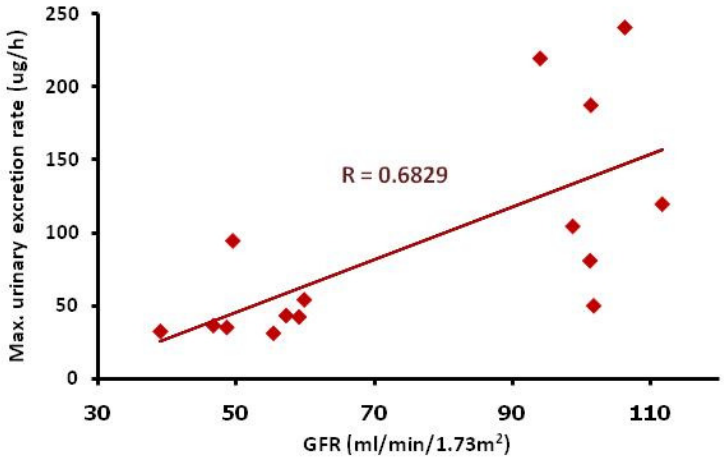
โรคไตเรื้อรัง มีความสอดคล้องกับปริมาณยาที่กำจัดทางปัสสาวะ (U_{0-10}) และอัตราการกำจัดยาสูงสุด (R_{max}) ที่ลดลง (รูปที่ 4.16-4.18)



รูปที่ 4.16 กราฟแสดงอัตราการกำจัดยาทางปัสสาวะ (Mean urinary excretion rate) กับเวลา (Mid time) ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด



รูปที่ 4.17 กราฟแสดง Mean cumulative amount excrete in urine กับเวลา (Mid time) ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด



รูปที่ 4.18 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า GFR กับ R_{max} จะเห็นว่าเมื่อค่า GFR เพิ่มสูงขึ้น ค่า กับ R_{max} จะเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 4.13 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดีหลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg (Fosamax®) เปรียบเทียบกับการศึกษาที่มีรายงานมาก่อน

Pharmacokinetics parameters	**Study phase* (N = 7)**	**Yun, et al[23]** ** **(N = 24)**
C_{max} (ng/ml)	56.6 ± 11.8	38.5 ± 24.4
T_{max} (h)	1.29 ± 0.39	0.99 ± 0.51
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	132.4 ± 46.9	102.4 ± 70.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	151.0 ± 52.7	110.2 ± 72.4
k_e (h^{-1})	0.28 ± 0.14	0.40 ± 0.18
$t_{1/2}$ (h)	3.43 ± 2.24	1.87 ± 0.62
Cl/F (L/h)	510.4 ± 162	889.5± 486
V_d/F (L)	2495.9 ± 1813.9	2576.4 ± 1826

* อาสาสมัครสุขภาพดี รับประทาน Fosamax Plus™ 1 เม็ด

** อาสาสมัครสุขภาพดี รับประทาน Fosamax® 1 เม็ด

ตารางที่ 4.14 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะของอาสาสมัครสุขภาพดี หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg (Fosamax®) เปรียบเทียบกับการศึกษาที่มีรายงานมาก่อน

Pharmacokinetics parameters	**Study phase (N = 7)**	**Preliminary phase (N=5)**	**Kang, et al[24] (N = 7)**
T_{max} (h)	1.29 ± 0.76	1.40 ± 0.89	0.93 ± 0.59
Maximum excretion rate $[R_{max}]$ (µg/h)	143.3 ± 72.8	52.84 ± 14.6	65.67 ± 20.8
Total amount excrete $[U_{0-t}]$ (µg)	578.6 ± 309	178.7 ± 51.2	198.4 ± 81.2

การปรับลดขนาดยา alendronate ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องนั้น ผลจากการศึกษานี้ยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน เนื่องจากสาเหตุหลายประการ อาทิเช่น

- เภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate ในการศึกษาเป็นเภสัชจลนศาสตร์ในช่วงต้น (initial phase) และทำการศึกษาติดตามเพียง 1 ครั้ง
- มีข้อจำกัดในการ recruit ผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมการศึกษา ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาน้อย
- ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด จัดเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังในระยะที่ 4 (GFR 30-60 ml/min/1.73m^2) จึงยังขาดข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 5 (GFR < 30 ml/min/1.73m^2) ซึ่งเป็นระยะที่ค่อนข้างรุนแรง
- ยังไม่มีการติดตามตรวจวัดค่า biological markers ต่าง ๆ ที่แสดงถึงการออกฤทธิ์หรือประสิทธิผลของยา หรือการวัดปริมาณยาในบริเวณที่ออกฤทธิ์ คือบริเวณพื้นผิวของกระดูก เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวทำได้ยาก โดยเฉพาะการศึกษาในมนุษย์ จึงทำให้ยังขาดข้อมูลการศึกษาในระยะยาวทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในผู้ป่วย
- ยังขาดข้อมูลการกระจายยา (V_d/F) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งมักจะมีสภาวะโรคอื่น ๆ ร่วมด้วย ซึ่งอาจมีผลต่อการจับของยากับเนื้อเยื่อต่าง ๆ ดังนั้น ข้อมูลการกระจายตัวของยาจึงเป็นพารามิเตอร์ที่มีความสำคัญที่จะช่วยให้การแปลผลหรืออธิบายผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ชัดเจนมากขึ้น

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษา

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ครั้งนี้ ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 4 จำนวน 8 คน ที่รับประทานยา alendronate ขนาด 70 mg ผสมกับ colcalciferol ขนาด 1,800 IU (Fosamax Plus™) และ มีการเก็บตัวอย่างพลาสมาและปัสสาวะจากผู้เข้าร่วมการศึกษา ณ ช่วงเวลาต่าง ๆ เป็นเวลา 10 ชั่วโมง หลังรับประทานยา นอกจากนี้ ยังศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate ในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน ตัวอย่างพลาสมาและปัสสาวะจะถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณยา alendronate ด้วยวิธี HPLC-fluorescence

การเตรียมตัวอย่างในการวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณยา alendronate ในพลาสมา ทำโดยการตกตะกอนโปรตีนด้วย 6% TCA แล้วนำมาผ่านกระบวนการตกตะกอนด้วย calcium ในสภาวะที่เป็นด่าง 2 ครั้ง จากนั้นกำจัด calcium และ phosphate ที่เหลือด้วย ion-exchange resin ชนิด DEA-SPE cartridge และทำปฏิกิริยา การเกิดอนุพันธ์ด้วย FMOC-Cl ก่อนการวิเคราะห์ด้วย HPLC-fluorescence detection ที่ความยาวคลื่น 260 nm (excitation) และ 310 nm (emission) และใช้ pamidronate เป็น internal standard ทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ยา alendronate ในพลาสมาและปัสสาวะโดยเทคนิค HPLC-fluorescence ในหัวข้อต่าง ๆ ได้แก่ specificity/selectivity, lower limit of quantification, linearity, accuracy and precision (within run and between run), recovery และ long-term stability พบว่า อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ทั้งหมด และสามารถทำการวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณยาในพลาสมาและปัสสาวะได้อย่างถูกต้อง

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium พบว่า ยา alendronate ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้อย่างรวดเร็วและดูดซึมได้อย่างสมบูรณ์ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากพลาสมาและปัสสาวะ พบว่า พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในพลาสมาและปัสสาวะจากอาสาสมัครสุขภาพดีมีค่าใกล้เคียงกันกับการศึกษาที่มีรายงานมาก่อนหน้า ส่วนพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบการเพิ่มขึ้นของค่า $t_{1/2}$ และ $AUC_{0-\infty}$ และพบการลดลงของค่า clearance, R_{max} และ U_{0-t} อย่างชัดเจน แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่

เปลี่ยนแปลงไปเมื่อมีการทำงานของไตลดลง และในระหว่างการศึกษา ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมการศึกษา

ข้อจำกัดในการศึกษา คือ ยังขาดข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในช่วงเวลาที่นานกว่า 10 ชั่วโมง นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานั้นจัดเป็นกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลาง (GFR > 30 ml/min/1.73 m^2) เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยซึ่งมีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรงกว่านี้ เช่น โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 (GFR < 30 ml/min/1.73 m^2) จึงยังไม่สามารถบ่งชี้ได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ได้แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยา alendronate sodium ที่ให้ในรูปแบบรับประทานในผู้ป่วยไตเรื้อรังระดับปานกลางโดยที่มีข้อมูลจากระดับยาในพลาสมาและปัสสาวะเป็นครั้งแรก การนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้ในการปรับขนาดยา ยังต้องการข้อมูลด้านความปลอดภัยของการบริหารยาในแผนการให้ยาเดิมในผู้ป่วยกลุ่มนี้

บรรณานุกรม

1. Pongchaiyakul C, Songpattanasilp T, and Taechakraichana N. 2008. Osteoporosis: Overview in disease, epidemiology, treatment and health economy. *Journal of Medical Association of Thailand*. 91(4): 581-594.
2. Eastell R. 2005. Bone disorders: osteoporosis. *Medicine*. 33(12): 61-65.
3. Bonnick S. 2006. Osteoporosis in men and women. *Clinical Cornerstone*. 8(1): 28-39.
4. Singer F and Eyre D. 2008. Using biological markers of bone turnover in clinical practice. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 75(10): 739-750.
5. สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, เกรียง ตั้งสง่า และเถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์. 2550. Clinical Dialysis. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น.
6. Miller P. 2007. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease?. *Seminars in Dialysis*. 20(3): 186-190.
7. เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ (แปล). 2009. โรคไตวายเรื้อรัง: ภาวะแทรกซ้อนและโรควายเรื้อรังระยะสุดท้าย. *ใน Medical Progress CME*. 70-76.
8. Yee J. 2008. Chronic kidney disease – a disease domain complex. *Geriatrics*. 63(3): 30-37.
9. Levine J. 2006. Pharmacologic and nonpharmacologic management of osteoporosis. *Clinical Cornerstone*. 8(1): 40-53.
10. Adami S. 2007. Bisphosphonate antifracture efficacy. *Bone*. 41: S8-S15.
11. Bone H, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross P, and et al. 2000. Weekly administration of alendronate: Rationale and plan for clinical assessment. *Clinical Therapeutics*. 22(1): 15-28.
12. Perazella M, and Markowitz G. 2008. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney International*. 74:1385-1393.
13. Wetmore JB, Benet LZ, Kleinstuck D, and Frassetto L. 2005. Effect of short-term alendronate on bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrology*. 10: 393-399.

14. Merck Sharp & Dohme. 2008. Fosamax Plus™. Available at: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/f/fosamax/fosamax_plus_d_pi.pdf. Accessed Sep 5, 2010.
15. Kimmel D. 2007. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *Journal of Dental Research*. 86(11): 1022-1033.
16. Graham R and Russell G. 2007. Bisphosphonates: Mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 119: S150-S162.
17. Reszka A and Roda G. 2003. Bisphosphonate mechanism of action. *Current Rheumatology Reports*. 5: 65-74.
18. Roelofs A, Thompson K, Gordon S, and Roger M. 2006. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: Current status. *Clinical Cancer Research*. 12(20): 6222s-6330s.
19. Lin J. 1996. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties [review]. *Bone*. 18(2): 75-85.
20. Cremers S, Pillai G, and Papapoulos S. 2005. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: Use for optimization of intermittent therapy for osteoporosis [review]. *Clinical Pharmacokinetics*. 44(6): 551-570.
21. Porras A, Holland S, and Gertz B. 1999. Pharmacokinetics of alendronate. *Clinical Pharmacokinetics*. 36(5): 315-328.
22. Yun M and Kwon K. 2006. High-performance liquid chromatography method for determining alendronate sodium in human plasma by detecting fluorescence: Application to a pharmacokinetic study in humans. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 40: 168–172.
23. Yun M, Woo J, and Kwon K. 2006. Bioequivalence and pharmacokinetics of 70 mg alendronate sodium tablets by measuring alendronate in plasma. *Archives of Pharmacal Research*. 29(4): 328-332.

24. Kang H, Hwang S, and Park J. 2006. HPLC method validation and pharmacokinetic study of alendronate sodium in human urine with fluorescence detection. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 29: 1589-1600.
25. Camm A. 2010. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clinical Therapeutics*. 32(3): 426-436.
26. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Klinee WF, Matuszewski BK, and et al. 1997. Elimination and biochemical response to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research. 12(10): 1700-1707.
27. Recker R, Lewiecki E, Miller P, and Reiffel J. 2009. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *The American Journal of Medicine*. 122: S22-S32.
28. Tanvetyaon T and Stiff P. 2006. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates (review). *Annals of Oncology*. 17: 897-907.
29. Yanik B, Bavbek N, Yanik T, Inegol I, Kanbay M, and et al. 2007. The effective of alendronate, risedronate, and raloxifene on renal functions, based on the Cockcroft and Gault method, in postmenopausal women. *Renal Failure*. 29: 471-476.
30. Courtney AE, Leonard N, McCloskey MC, Smyth JS, and Maxwell AP. 2009. Bisphosphonate prescribing in chronic kidney disease. *Journal of Royal College of Physicians of Edinburgh*. 39: 4-9.
31. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, and et al. 2005. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: A pooled analysis of nine clinical trials. *Journal of Bone and Mineral Research*. 20(12): 2105-2115.
32. Mitchell DY, Peter JV, Eusebio RA, Pallone KA, Kelly SC, and et al. 2000. Effect of renal function on risedronate pharmacokinetics after a single oral dose. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 49: 215-222.
33. Jamal SA, Bauer DC, Ensruud KE, Cauley JA, Hochberg M, and et al. 2007. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: An analysis of the fracture intervention trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 22(4): 503-508.

34. Koc M, Tuglular S, Arikan H, Ozener C, and Akoglu E. 2002. Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 34: 2111-2113.

35. Trabulus S, Altiparmark MR, Apaydin S, Serdengecti K, and Sariyar M. 2008. Treatment of renal transplant recipients with low bone mineral density: A randomized prospective trial of alendronate, alfacalcidol, and alendronate combined with alfacalcidol. *Transplantation Proceedings*. 40: 160-168.

36. Zacharis CK and Tzanavaras PD. 2008. Determination of bisphosphonate active pharmaceutical ingredients in pharmaceuticals and biological material: A review of analytical methods. *Journal of Pharmaceutical and Biochemical Analysis*. 48: 483-496.

37. Sparidans RW and Hartigh Jd. 1999. Chromatographic analysis of bisphosphonates. *Pharmacy World and Science*. 21(1): 1-10.

38. Pta´cˇek P, Klima J, and Macek J. 2002. Determination of alendronate in human urine as 9-fluorenylmethyl derivative by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*. 767: 111-116.

39. Lainesse A, Ozalp Y, Wong H, and Alpan RS. 2004. Bioequivalence studies on bisphosphonates: The example of alendronate. *Arzneimittelforschung*. 54(9a): 569-572.

40. Rhim S, Park J, Park Y, Lee M, Kim D, and et al. 2009. Bioavailability and bioequivalence of two oral formulations of alendronate sodium 70 mg: An open-label, randomized, two-period crossover comparison in healthy Korean adult male volunteers. *Clinical Therapeutics*. 31(5): 1037-1045.

41. กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. 2543. ICH Good Clinical Practice Guideline ฉบับภาษาไทย. นนทบุรี: กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข.

42. Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, and Evan WE. 2006. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williums & Wilkins. 194-195.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information sheet)

คณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

ชื่อโครงการวิจัย

ภาษาไทย : เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาษาอังกฤษ : Pharmacokinetics of alendronate sodium in chronic kidney disease patients

วันที่ชี้แจง ……..

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย

ภก. ชลิตพล ณ นคร ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

ชื่อผู้วิจัยร่วม

- พันเอก นพ. อำนาจ ชัยประเสริฐ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพฯ
- ดร. กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา
- รศ.ดร. ฉวีวรรณ รัตนจามิตร ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

ผู้ให้ทุนวิจัย

- มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
- คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อการได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็น**ผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมาย**ของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเท่านั้น

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

แม้จะมีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน และในบุรุษที่มีภาวะกระดูกพรุนเนื่องจากฮอร์โมนกลูโคคอติคอยด์มากเกิน แต่ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้ยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อาจเนื่องมาจากยังไม่มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แม้จะมีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาใน

การป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคไตได้โดยใช้ขนาดยาครึ่งหนึ่งของขนาดรักษาปกติก็ตาม

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไต โดยอาศัยระดับยาในเลือดและปัสสาวะ เพื่อศึกษาว่าการขจัดยาออกจากร่างกาย หรือการสะสมยาในร่างกายสัมพันธ์กับระดับความบกพร่องของการทำงานของไตหรือไม่ รวมทั้ง สังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ว่าสัมพันธ์กับการขจัดยาออกจากร่างกายหรือระดับความบกพร่องของการทำงานของไตหรือไม่ ข้อมูลที่ได้สามารถใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาหรือปรับช่วงเวลาการบริหารยาในผู้ป่วยโรคไต

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. มีภาวะโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 (ค่าการทำงานของไต ต่ำกว่า 60 มล./นาที/1.73 ม.^{2}) ที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต และมีค่าการทำงานของไตคงที่
2. มีภาวะโรคกระดูกพรุนที่ได้รับการรักษาด้วยยาอะเลนโดรเนตโซเดียมอย่างต่อเนื่องมาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน
3. มีระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือดในระดับปกติ
4. ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. มีประวัติแพ้สารประกอบของยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตหรือยาในกลุ่มใกล้เคียง
2. มีภาวะไตวายเฉียบพลัน
3. ได้รับการปลูกถ่ายไต
4. ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
5. ทำการล้างไตในช่องท้อง
6. มีประวัติป่วยเป็นโรคกรดไหลย้อน
7. เป็นโรคมะเร็งชนิดร้ายแรง
8. มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

9. มีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ
10. มีภาวะต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมากเกินไปแบบทุติยภูมิ

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

การวิจัยนี้ ทำการวิจัยในผู้ที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง ที่ทำการรักษาเป็นประจำ ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร จำนวนประมาณ 10-15 คน

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งที่นัด

ท่านจะต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ จำนวน 1 ครั้ง หลังจากชี้แจงรายละเอียด วิธีการดำเนินการวิจัย และเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว โดยจะทำการเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ เป็นระยะเวลา 10 ชั่วโมง หลังรับประทานยา

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

ในวันที่ทำการศึกษา ท่านจะต้องงดอาหารมาไม่ต่ำกว่า 8 ชั่วโมงและไม่ได้รับประทานยาลดกรดที่มีส่วนประกอบของอลูมิเนียม แมกนีเซียม แคลเซียมและไม่ได้รับประทานวิตามินดีมาก่อนหน้า แต่อนุญาตให้รับประทานยาอื่น ๆ ที่ต้องรับประทานเป็นประจำได้ เมื่อเริ่มทำการศึกษา ท่านจะได้รับยาอะเลนโดรเนตโซเดียม (Fosamax®) ในรูปแบบรับประทาน ขนาด 70 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียว พร้อมน้ำปริมาตร 250 มิลลิลิตร ในขณะท้องว่าง หลังจากรับประทานยาไปแล้ว ท่านจะต้องนั่งนิ่ง ๆ ตัวตรงห้ามนอน เป็นระยะเวลาประมาณครึ่ง – 1 ชั่วโมง ท่านสามารถรับประทานอาหารได้หลังจากรับประทานยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง

หลังจากนั้นในแต่ละช่วงเวลา ท่านจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดครั้งละประมาณ 10 มิลลิลิตร โดยจะเก็บตัวอย่างเลือดครั้งแรก ก่อนรับประทานยา (เวลาที่ 0) หลังจากนั้นอาสาสมัครจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา คือ 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 และ 10 ชั่วโมง จากการคาหลอดพลาสติกไว้ที่หลอดเลือดที่แขน เพื่อความสะดวกและลดความเจ็บปวดในการเก็บตัวอย่างเลือด ดังนั้นท่านจะไม่ต้องเจ็บทุกครั้งที่มีการเก็บตัวอย่างเลือด ปริมาตรเลือดทั้งหมดที่เจาะไปทั้งสิ้นประมาณ 110

มิลลิลิตร พร้อมทั้งตรวจวัดระดับยาอะเลนโดรเนตที่ขับออกทางปัสสาวะไปพร้อม ๆ กับการเจาะเลือด โดยเก็บในภาชนะปากกว้างเป็นช่วงเวลา ที่เวลา 0, 0-2, 2-4, 4-8 และ 8-10 ชั่วโมง โดยในแต่ละช่วงเวลาจะมีการวัดปริมาตรปัสสาวะและความเป็นกรด-ด่าง ของปัสสาวะทุกครั้งที่เก็บ

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

ในการวิจัยนี้ จะมีการเจาะเลือดด้วยการคาหลอดพลาสติกไว้ที่หลอดเลือดที่แขนของท่าน และมีการเจาะเลือดเป็นระยะ ๆ ดังนั้น ท่านอาจมีอาการเจ็บปวดบ้าง หรือมีเลือดซึม ผิวหนังมีรอยช้ำ โดยทั่วไปอาการที่เกิดเป็นอาการตามปกติที่พบได้จากการเจาะเลือดทั่วไป ดังนั้น จึงไม่เป็นอันตรายแต่อย่างใด อาการดังกล่าวจะหายไปได้ภายในเวลา 7-10 วัน ท่านอาจจะรู้สึกไม่สะดวกสบายบ้างในการเคลื่อนไหวในระหว่างที่ทำการวิจัย

ในบางกรณีอาจเกิดการติดเชื้อ ณ บริเวณที่เจาะเลือด แต่พบได้น้อยมาก คณะผู้วิจัยจะได้ดำเนินการโดยดีที่สุดเพื่อป้องกันเหตุการณ์ดังกล่าว และหากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น ท่านจะได้รับการดูแลจนหายเป็นปกติโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายแต่ประการใด

ยาอะเลนโดรเนตโซเดียมขนาด 70 มก. เป็นยาที่นำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยทั่วไปเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยที่ใช้สามารถทนต่อยาได้เป็นอย่างดี อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจจะพบได้ ได้แก่ อาการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการไม่สบายในช่องท้อง ปวดบริเวณช่องท้อง ท้องอืด ปวดแสบยอดอก คลื่นไส้ อาเจียน หลอดอาหารอักเสบ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เป็นต้น โดยปกติอาการจะหายไปเมื่อยาหมดฤทธิ์หรือหยุดยา ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารสามารถป้องกันได้โดยการแนะนำให้รับประทานยาในท่านั่งตัวตรงเป็นเวลาอย่างน้อยครึ่งถึง 1 ชั่วโมง ห้ามนอนทันทีหลังรับประทานยา และจะมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นตลอดเวลาที่ทำการศึกษา

ในวันที่ทำการศึกษาแม้ว่าท่านจะต้องงดอาหารมาไม่ต่ำกว่า 8 ชั่วโมงและอีก 2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา ท่านสามารถรับประทานอาหารได้หลังจากรับประทานยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง โดยทางผู้วิจัยจะเป็นผู้จัดเตรียมอาหารไว้ให้ท่านตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

แม้ว่าท่านจะไม่ได้รับประโยชน์จากโครงการวิจัยนี้โดยตรง แต่ผลการวิจัยจะเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวมในด้านวิชาการ กล่าวคือ ทำให้ทราบถึงความเหมาะสมและความปลอดภัยของการใช้ยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ (ถ้ามี)

ในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใด ๆ ในการศึกษา แต่ท่านจะต้องนำยา อะเลนโดรเนตโซเดียมของส่วนตัวมารับประทานในวันที่ทำการศึกษา

ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านจะได้รับค่าเดินทางในการเข้าร่วมโครงการ จำนวน 1,000 บาท เมื่อเสร็จสิ้นโครงการวิจัย

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะยังคงได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

พันเอก นพ. อำนาจ ชัยประเสริฐ ซึ่งเป็นแพทย์ประจำของโครงการวิจัยนี้ ได้ที่หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หมายเลขโทรศัพท์ 081-447-9984 ตลอด 24 ชั่วโมง หากเกิดการเจ็บป่วยหรือบาดเจ็บจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยผู้ทำการวิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลทั้งหมด

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร ระบุชื่อผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม

ภก. ชลิตพล ณ นคร ซึ่งเป็นผู้ดำเนินการวิจัยของโครงการวิจัยนี้ หมายเลขโทรศัพท์ 086-692-6162หรือ พันเอก นพ. อำนาจ ชัยประเสริฐ หมายเลขโทรศัพท์ 081-447-9984

หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย พบ. เบอร์โทร 02-3547600 ต่อ 94270

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ข้อมูลส่วนตัวที่ได้จากโครงการวิจัยนี้ จะนำเสนอข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย เพื่อประโยชน์ทางวิชาการโดยไม่เปิดเผยชื่อนามสกุล ที่อยู่ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย โดยการเก็บข้อมูลในกระดาษและเก็บในที่ที่ปลอด-ภัย และจะมีการกำจัดข้อมูลเป็นรายบุคคลหลังจากเสร็จสิ้นโครงการวิจัยแล้ว

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านพึงระลึกว่าการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจของท่านทั้งสิ้น และท่านไม่ต้องออกค่าใช้จ่ายใดๆ ในการเข้าร่วมการศึกษา ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยเวลาใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องให้เหตุผล การถอนตัวของท่านจากโครงการนี้จะไม่กระทบกับการให้การรักษาพยาบาลตามสิทธิที่ท่านพึงมี นอกจากนี้ แพทย์ผู้ร่วมวิจัยอาจถอนตัวท่านออกจากโครงการวิจัย หากเห็นว่าการถอนตัวนั้น จะเป็นประโยชน์สูงสุดต่อตัวท่านเอง

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วมนั้นทันที (ในกรณีที่เป็นการวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา)

ในกรณีที่เป็นการวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะแจ้งให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทราบทันที

ภาคผนวก ข

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)
รับรองโดยคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

ชื่อโครงการวิจัย

ภาษาไทย : เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาษาอังกฤษ : Pharmacokinetics of alendronate sodium in chronic kidney disease patients

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจและไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ…….ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(……..ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ ……ผู้ดำเนินโครงการวิจัย
(……..ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ภาคผนวก ค

เอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัคร (Subject Information Sheet)
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ขอเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัย เรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เรียน ท่านผู้อ่านที่นับถือ

ท่านได้รับการเชิญเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อการได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการ วิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็น**ผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมาย**ของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเท่านั้น

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

ยาอะเลนโดรเนตโซเดียม มีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำ เดือนและในบุรุษที่มีภาวะกระดูกพรุนเนื่องจากฮอร์โมนกลูโคคอติคอยด์มากเกิน ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับขจัดยาออกจากร่างกายในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แม้จะมีข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคไตได้โดยลดขนาดยาเหลือเพียงครึ่งหนึ่งของขนาดยาปกติก็ตาม ซึ่งอาจเนื่องมาจากยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไต โดยอาศัยระดับยาในเลือดและปัสสาวะ เพื่อศึกษาว่าการขจัดยาออกจากร่างกาย หรือการสะสมยาในร่างกายสัมพันธ์กับระดับความบกพร่องของการทำงานของไตหรือไม่ รวมทั้ง สังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ว่าสัมพันธ์กับการขจัดยาออกจากร่างกายหรือระดับความบกพร่องของการทำงานของไตหรือไม่ ข้อมูลที่ได้สามารถใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาหรือปรับช่วงเวลาการบริหารยาในผู้ป่วยโรคไต

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา คือ อะไร

โดยทั่วไป เมื่อผู้ป่วยรับประทานยาไม่ว่าจะอยู่ในรูปเภสัชภัณฑ์ชนิดใด ตัวยาจะถูกปลดปล่อยออกจากเภสัชภัณฑ์นั้นก่อน แล้วจึงถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร เข้าสู่กระแสเลือด และกระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ เพื่อการออกฤทธิ์ ในขณะเดียวกันตัวยาจะถูกกำจัดออกจากร่างกาย ซึ่งอาจเป็นการขับออกทางปัสสาวะหรือการเปลี่ยน แปลงที่ตับให้เป็นสารที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ดี

เภสัชจลนศาสตร์ จึงเป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงปริมาณยาในร่างกายตามเวลา โดยมีการศึกษาความ สัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา ในรูปสมการคณิตศาสตร์ที่จะอธิบายกระบวนการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงระดับยาในร่างกาย ได้แก่ กระบวนการดูดซึม การกระจายตัวของยาไปตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ และ การกำจัดยาออกจากร่างกาย ซึ่งประกอบด้วยการแปรสภาพยาที่ตับและการขับออกทางไต

รายละเอียดและขั้นตอนการปฏิบัติระหว่างการศึกษา

ก่อนที่ท่านจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ แพทย์ผู้วิจัยจะตรวจร่างกายท่าน และเจาะเลือดเพื่อตรวจการทำงานของตับ ไต และเม็ดเลือด เพื่อประเมินว่าท่านมีสุขภาพแข็งแรงและมีคุณสมบัติที่เหมาะสมตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ดังนั้นท่านจะได้รับการนัดให้มาพบแพทย์ที่จะทำการตรวจร่างกายท่าน หากแพทย์รายงานผลการตรวจร่างกาย และผลการตรวจเลือดของท่านว่าเข้าเกณฑ์ปกติ ท่านจึงจะได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาต่อไป

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

ในวันที่ทำการศึกษา ท่านจะต้องงดอาหารมาไม่ต่ำกว่า 8 ชั่วโมงและไม่ได้รับประทานยาลดกรดที่มีส่วนประกอบของอลูมิเนียม แมกนีเซียม และแคลเซียมมาก่อนหน้า แต่อนุญาตให้รับประทานยาอื่น ๆ ที่ต้องรับประทานเป็นประจำได้ เมื่อเริ่มทำการศึกษา ท่านจะได้รับยาอะเลนโดรเนตโซเดียม (Fosamax®) ในรูปแบบรับประทาน ขนาด 70 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียว พร้อมน้ำปริมาตร 250 มิลลิลิตร ท่านสามารถรับประทานอาหารได้หลังจากรับประทานยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง

ท่านจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดครั้งละประมาณ 10 มิลลิลิตร โดยจะเก็บตัวอย่างเลือดครั้งแรกก่อนรับ ประทานยา (เวลาที่ 0) หลังจากนั้นท่านจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยาได้แก่ 0.25 (15 นาที), 0.5 (30 นาที), 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 และ 10 ชั่วโมง จากหลอดพลาสติกที่ได้สอดไว้ในเส้นเลือดดำที่แขน ปริมาตรเลือดทั้งหมดที่เจาะไปทั้งสิ้นประมาณ 110 มิลลิลิตร นอกจากนี้ จะมีการเก็บตัวอย่างปัสสาวะไปพร้อม ๆ กับการเจาะเลือด เพื่อตรวจวัดระดับยาอะเลนโดรเนตที่ขับออกทางปัสสาวะโดยเก็บเป็นช่วงเวลา คือที่เวลา 0, 0-2, 2-4, 4-8 และ 8-10 ชั่วโมง การเก็บปัสสาวะจะใช้ภาชนะปากกว้าง

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

ในการวิจัยนี้จะเก็บตัวอย่างเลือดจากการหลอดพลาสติกที่สอดเข้าในเส้นเลือดที่แขนของท่าน เพื่อความสะดวกและลดความเจ็บปวดจากการที่ต้องเจาะเลือดหลาย ๆ ครั้ง เพื่อเก็บตัวอย่างเลือด ท่านอาจมีอาการเจ็บปวดบ้าง หรือมีเลือดซึม ผิวหนังมีรอยช้ำ ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นอาการที่พบได้จากการเจาะเลือดทั่วไป ดังนั้น จึงไม่เป็นอันตรายแต่อย่างใด อาการดังกล่าวจะหายไปได้ภายในเวลา 7-10 วัน นอกจากนี้ ท่านอาจจะรู้สึกไม่สะดวกสบายบ้างในการเคลื่อนไหวในระหว่างที่ทำการวิจัย

ในบางกรณีอาจเกิดการติดเชื้อ ณ บริเวณที่เจาะเลือด แต่พบได้น้อยมาก คณะผู้วิจัยจะได้ดำเนินการโดยดีที่สุดเพื่อป้องกันเหตุการณ์ดังกล่าว และหากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น ท่านจะได้รับการดูแลจนหายเป็นปกติโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายแต่ประการใด

ยาอะเลนโดรเนตโซเดียมขนาด 70 มก. เป็นยาที่นำมาใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนโดยทั่วไปเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยที่ใช้สามารถทนต่อยาได้เป็นอย่างดี อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจจะพบได้ ได้แก่ อาการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการไม่สบายในช่องท้อง ปวดบริเวณช่องท้อง ท้องอืด ปวดแสบยอดอก คลื่นไส้ อาเจียน หลอดอาหารอักเสบ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เป็นต้น โดยปกติอาการจะหายไปเมื่อยาหมดฤทธิ์หรือหยุดยา ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารสามารถป้องกันได้โดยการแนะนำให้รับ ประทานยาในท่านั่งตัวตรงเป็นเวลาอย่างน้อยครึ่งถึง 1 ชั่วโมง ห้ามนอนทันทีหลังรับประทานยา และจะมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นตลอดเวลาที่ทำการศึกษา

ในวันที่ทำการศึกษาแม้ว่าท่านจะต้องงดอาหารมาไม่ต่ำกว่า 8 ชั่วโมงและอีก 2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา ท่านสามารถรับประทานอาหารได้หลังจากรับประทานยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง โดยทางผู้วิจัยจะเป็นผู้จัดเตรียมอาหารไว้ให้ท่านตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

แม้ว่าท่านจะไม่ได้รับประโยชน์จากโครงการวิจัยนี้โดยตรง แต่ผลการวิจัยจะเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวมในด้านวิชาการ กล่าวคือ ทำให้ทราบถึงความเหมาะสมและความปลอดภัยของการใช้ยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

การวิจัยนี้ ทำการวิจัยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ที่ทำการรักษาเป็นประจำ ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา และ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร รวมทั้งสิ้นประมาณ 10-15 คน

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งที่นัด

ท่านจะต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ จำนวน 1 ครั้ง หลังจากชี้แจงรายละเอียด วิธีการดำเนินการวิจัย และเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว โดยจะทำการเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ เป็นระยะเวลา 10 ชั่วโมง หลังรับประทานยา

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ (ถ้ามี)

ในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใด ๆ ในการศึกษา แต่ท่านจะต้องนำยา อะเลนโดรเนตโซเดียมของส่วนตัวมารับประทานในวันที่ทำการศึกษา

ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ท่านจะได้รับค่าเดินทางในการเข้าร่วมโครงการ จำนวน 1,000 บาท เมื่อเสร็จสิ้นโครงการวิจัย

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะยังคงได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงรัตนา ลีลาวัฒนา ได้ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ หมายเลขโทรศัพท์ 074-281463 ตลอด 24 ชั่วโมง หากเกิดการเจ็บป่วยหรือบาดเจ็บจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยผู้ทำการวิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลทั้งหมด

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร ระบุชื่อผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม

ดร. กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา หมายเลขโทรศัพท์ 081-541-8058 หรือ ภก. ชลิตพล ณ นคร หมายเลขโทรศัพท์ 086-692-6162 ซึ่งเป็นผู้ดำเนินการวิจัยของโครงการวิจัยนี้

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการรักษาหรือรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้

ท่านมีสิทธิซักถามแพทย์ได้ในระหว่างการรักษา หากการกระทำและคำชี้แจงของแพทย์ผู้รักษายังไม่เป็นที่พอใจ ท่านมีสิทธิแจ้งต่อประธานกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน (คณบดี คณะแพทยศาสตร์ โทร.074-451100) หรือ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (โทร.074-451010) ได้ และหากท่านไม่พอใจในการรักษาท่านมีสิทธิปฏิเสธการรักษาวิธีนี้ได้ทันที โดยไม่เสียสิทธิในการรับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ต่อไป

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ข้อมูลส่วนตัวที่ได้จากโครงการวิจัยนี้ จะนำเสนอข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย เพื่อประโยชน์ทางวิชาการโดยไม่เปิดเผยชื่อนามสกุล ที่อยู่ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย โดยการเก็บข้อมูลในกระดาษและเก็บในที่ที่ปลอดภัย และจะมีการกำจัดข้อมูลเป็นรายบุคคลหลังจากเสร็จสิ้นโครงการวิจัยแล้ว

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านพึงระลึกว่าการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจของท่านทั้งสิ้น และท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ ในการเข้าร่วมการศึกษา ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยเวลาใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องให้เหตุผล การถอนตัวของท่านจากโครงการนี้จะไม่กระทบกับการให้การรักษาพยาบาลตามสิทธิที่ท่านพึงมี นอกจากนี้ แพทย์ผู้ร่วมวิจัยอาจถอนตัวท่านออกจากโครงการวิจัย หากเห็นว่าการถอนตัวนั้น จะเป็นประโยชน์สูงสุดต่อตัวท่านเอง

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วมนั้นทันที (ในกรณีที่เป็นการวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา)

ในกรณีที่เป็นการวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการ วิจัย ผู้วิจัยจะแจ้งให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทราบทันที

คณะผู้วิจัย

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย

ดร. กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

ชื่อผู้วิจัยร่วม

ภก. ชลิตพล ณ นคร ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

พันเอกนพ. อำนาจ ชัยประเสริฐ หน่วยไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร

รศ.ดร. ฉวีวรรณ รัตนจามิตร ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

รศ. พญ. รัตนา ลีลาวัฒนา ภาควิชาต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

ภาคผนวก ง

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent Form)
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อโครงการวิจัย เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
วันให้คำยินยอม วันที่ ..... เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว) …….....

ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจและไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ ……..... ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(……..)

…… / เดือน...../ 2553

ลงชื่อ ……..... ผู้วิจัย

(……..)

…… / เดือน...../ 2553

ลงชื่อ ..... พยาน

(……..)

…… / เดือน...../ 2553

ภาคผนวก จ

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลวิจัย หมายเลขอาสาสมัคร

ชื่อโครงการวิจัย

ภาษาไทย : เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาษาอังกฤษ : Pharmacokinetics of alendronate sodium in chronic kidney disease patients

---

1. ข้อมูลทั่วไป

เพศ ..... อายุ ……..... ปี น้ำหนัก ..... ส่วนสูง .....

2. **Primary renal disease**

……

……

3. **Other medical condition**

……....

……

……

……

4. Medication

	Drug regimen	Dosing	Indication
1.	……		
2.	……		
3.	……		
4.	……		
5.	……		
6.	……		
7.	……		
8.	……		
9.	……		
10.	……		

5. Laboratory data **หมายเลขอาสาสมัคร** | | | | |

Lab/ Date	Normal							
Blood Chemistry								
BUN (mg/dL)	5-20							
Cr (mg/dL)	0.5-1.4							
Na (mmol/L)	134-149							
K (mmol/L)	3.5-5.2							
Cl (mmol/L)	95-108							
CO_2 (mmol/L)	23-30							
Ca (mg/dL)	8.6-10.3							
PO_4 (mg/dL)	2.8-4.2							
Mg (mg/dL)	1.5-2.5							
Uric acid	2-8							
iPTH (pg/dL)	150-300							
BMD	-							
Hematology								
Hb/Hct (gm%)	12-16/35-50							
WBC (10^9/ul)	4.5-11.0							
NE (%)	35-66							
Ly (%)	24-44							
Mo (%)	3-6							
Eo (%)	0-3							
Ba (%)	0-1							
Plt (10^9/ul) (cell/cu.mm)	150-450							
T.prot (gm%)	6.5-7.9							
Alb (gm%)	3.0-5							

GFR (ml/min/1.73m^2) = 170 x [SCr]$^{-0.999}$ x [AGE]$^{-0.176}$ x [BUN]$^{-0.17}$ x [Albumin]$^{0.318}$

x [0.762 ถ้าเป็นเพศหญิง] x [1.180 ถ้าเป็น African-American]

5. Laboratory data (cont.) **หมายเลขอาสาสมัคร** | | | | |

Lab/ Date	Normal							
Lipid profile and liver function								
Chol (mg%)	≤ 200							
TG (mg%)	45-155							
HDL (mg%)	40-60							
LDL (mg%)	< 160							
TB/DB (mg%)	0.1-1.2/0-0.3							
AST (U/L)	20-48							
ALT (U/L)	10-35							
Alk phos (U/L)	51-153							
Urine analysis								
Colour								
Clarity								
Specific gravity								
pH								
Sugar								
Protein								
RBC/HPF								
WBC/HPF								
Epithelium/HPE								
Bacteria bacilli&cocci								

6. การเก็บตัวอย่างเลือด **หมายเลขอาสาสมัคร** | | | | |

Starting time ……. **วันที่ .....**

Sample #	Timing (hr)	Theoretical time	Actual time	หมายเหตุ
1	0	7.00-8.00		
Administration		8.00		
2	0.25	8.15		
3	0.5	8.30		
4	1	9.00		
5	1.5	9.30		
6	2	10.00		
Meal				
7	3	11.00		
8	4	12.00		
Meal				
9	6	14.00		
10	8	16.00		
11	10	18.00		

ลายมือชื่อผู้วิจัย ……..

วันที่ .....

7. การเก็บตัวอย่างปัสสาวะ **หมายเลขอาสาสมัคร** | | | | |

Starting time ……. **วันที่ .....**

Timing (hr)	Theoretical Time	Actual time	Urine volume/ pH	หมายเหตุ
0	7.00-8.00			
0-2	8.00-10.00			
2-4	10.00-12.00			
4-8	12.00-16.00			
8-10	16.00-18.00			

ลายมือชื่อผู้วิจัย ……..

วันที่ .....

8. Case Report Form (CRF) **หมายเลขอาสาสมัคร** | | | | |

วันที่ .....

Vital Sign

เวลาหลังรับประทานยา (hr)	**เวลาวัด Vital sign**	**Vital sign**		
		BP (mmHg)	**Pulse rate**	**Temp (°C)**
0	8.00			
2	10.00			
4	12.00			
6	14.00			
8	16.00			
10	18.00			
12	20.00			

ลายมือชื่อผู้วิจัย ……..

วันที่ .....

9. ข้อมูลอื่น ๆ ระหว่างการศึกษา **หมายเลขอาสาสมัคร** | | | | |

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ภาคผนวก ฉ

ตารางที่ A1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนเข้าร่วมการศึกษา

Lab	Reference range	Subject No.							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Chemistry									
BUN (mg/dl)	7-20	20	20.4	18.9	15.2	21	15.6	11	13.3
Cr (mg/dl)	0.5-1.5	1.6	1.0	1.3	1.0	1.1	0.9	0.69	1.07
Na (mmol/L)	134-149	137	139	-	-	-	-	129.4	140
K (mmol/L)	3.5-5.2	4.15	4.75	-	-	-	-	4.32	4.13
Cl (mmol/L)	95-108	102.4	101.5	-	-	-	-	98.5	104.5
CO_2 (mmol/L)	23-30	21.9	28.5	-	-	-	-	23.8	25.1
Ca (mg/dl)	8.6-10.3	9	9.9	-	-	-	-	8.7	9.1
PO_4 (mg/dl)	2.8-4.2	3.6	3.4	-	-	-	-	3.1	3.1
Mg (mg/dl)	1.5-2.5	2.1	2	-	-	-	-	19.05	-
iPTH (pg/dl)	150-300	-	83.02	-	-	-	-	-	-

ตารางที่ A1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนเข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

Lab	Reference range	Subject No.							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Chemistry									
Cholesterol (mg/dl)	< 200	186	204	184	122	-	-	-	-
Triglyceride (mg/dl)	< 150	75	63	65	125	-	-	-	-
HDL-C (mg/dl)	> 40	115	82	64	32	-	-	-	-
LDL-C (mg/dl)	< 100	77	105	112	68	-	-	-	110.7
Total bilirubin (mg/dl)	0-1.5	-	-	-	0.7	-	-	-	0.26
SGOT/AST (U/L)	0-40	19	-	33	43	-	18	-	28
SGPT/ALT (U/L)	0-40	18	12	28	37	-	17	-	24
ALP (U/L)	18-126	-	51	76	50	-	41	-	89
Albumin (g/dl)	3.0-5	4	4.6	4.8	4.9	3.5	4.0	3.8	4.3

ตารางที่ A1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนเข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

Lab	Reference range	Subject No.							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Hematology									
WBC ($x10^3/mm^3$)	4.60-10.60	7.7	5.2	6.2	5.5	-	3.9	4.58	9.49
Neutrophil (%)	35-66	71.8	54.4	51.1	52.1	-	56.9	70.1	69.4
Lymphocyte (%)	24-44	18.3	30	36.5	35.7	-	-	-	-
Monocyte (%)	3-6	9	9.9	8.7	9.3	-	-	-	-
Eosinophil (%)	0-3	0.5	4.3	2.8	2	-	3.3	0.7	2.1
Hb (g/dl)	13.0-16.7	11.1	11.6	13.8	15.8	-	11.0	10.1	10.2
Hct (%)	40.5-50.8	31.7	35.6	40.7	47.2	-	34.7	30.5	34.4
Platelet ($x10^3/mm^3$)	140,000-400,000	219	255	257	154	-	221	258	275

ภาคผนวก ช

ตารางที่ A2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครสุขภาพดีก่อนเข้าร่วมการศึกษา

Lab	Reference range	Subject No.						
		1	2	3	4	5	6	7
Chemistry								
Glucose (mg/dl)	60-110	74	71	70	81	74	73	89
BUN (mg/dl)	7-20	13	12	12	17	11	13	8
Cr (mg/dl)	0.5-1.5	0.9	1.0	0.9	1.0	1.0	1.0	1.1
Cholesterol (mg/dl)	< 200	155	172	142	152	129	196	-
Triglyceride (mg/dl)	< 150	114	71	97	117	89	84	-
HDL-C (mg/dl)	> 40	57	72	46	53	48	51	-
LDL-C (mg/dl)	< 100	75	87	77	76	63	128	-
Total bilirubin (mg/dl)	0-1.5	1.1	1.2	1.1	1.3	1.2	1.4	0.6
SGOT/AST (U/L)	0-40	33	22	41	32	29	38	26
SGPT/ALT (U/L)	0-40	48	16	37	24	28	57	22
ALP (U/L)	18-126	63	109	83	89	59	57	112

ภาคผนวก ช (ต่อ)

ตารางที่ A2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครสุขภาพดีก่อนเข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

Lab	Reference range	Subject No.						
		1	2	3	4	5	6	7
Hematology								
WBC ($x10^3/mm^3$)	4.60-10.60	7.30	9.50	10.00	7.50	8.80	7.60	7.2
Neutrophil (%)	35-66	38	31	45	51	49	45	-
Lymphocyte (%)	24-44	47	56	48	43	41	47	-
Monocyte (%)	3-6	9	10	7	6	8	7	-
Eosinophil (%)	0-3	6	3	0	0	2	1	-
RBC ($x10^6/mm^3$)	4.50-6.00	5.64	5.21	5.87	4.87	5.38	5.28	5.37
Hb (g/dl)	13.0-16.7	13.5	14.6	15.7	14.1	15.4	14.7	14.1
Hct (%)	40.5-50.8	42.1	45.0	48.1	42.5	46.4	45.5	42.6
Platelet ($x10^3/mm^3$)	140,000-400,000	318	400	353	231	324	314	-

ภาคผนวก ซ

ตารางที่ A3 ข้อมูลระดับยาในพลาสมาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน ที่เวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด

Patient No.	Drug plasma concentration of patients (ng/ml) at time (h)										
	0.00	**0.25**	**0.50**	**1.00**	**1.50**	**2.00**	**3.00**	**4.00**	**6.00**	**8.00**	**10.00**
1	0	13.686	19.491	35.958	40.303	20.662	27.052	17.351	13.972	10.482	7.706
2	0	27.256	53.727	64.430	54.713	36.442	21.141	17.082	13.994	8.376	7.027
3	0	21.341	62.526	85.021	69.745	95.337	49.897	34.757	22.933	21.878	19.133
4	0	7.885	19.343	58.485	42.660	32.810	20.714	11.076	10.616	10.349	7.364
5	0	15.613	36.054	32.583	24.468	12.354	10.498	11.320	9.626	8.943	8.189
6	0	15.534	41.053	24.159	20.418	18.122	17.714	13.082	7.082	6.080	5.401
7	0	6.426	15.082	78.934	73.608	45.444	44.025	43.175	25.250	15.009	6.449
8	0	21.089	53.726	64.638	44.242	41.799	24.520	22.131	21.278	16.292	10.701
Mean	0	16.104	37.625	55.526	46.270	37.871	26.945	21.247	15.594	12.176	8.996
SD	0	7.013	18.221	22.303	19.147	26.022	13.377	11.743	6.734	5.174	4.374
%CV	0	43.55	48.43	40.17	41.38	68.71	49.65	55.27	43.19	42.49	48.62

ภาคผนวก ซ (ต่อ)

ตารางที่ A4 ข้อมูลระดับยาในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน ที่เวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด

Subject No.	Drug plasma concentration of healthy volunteers (ng/ml) at time (h)										
	0.00	**0.25**	**0.50**	**1.00**	**1.50**	**2.00**	**3.00**	**4.00**	**6.00**	**8.00**	**10.00**
1	0	4.166	7.783	31.348	52.294	38.437	13.299	11.719	8.276	5.910	3.920
2	0	1.023	5.615	71.827	53.776	28.006	7.745	8.041	3.917	2.346	0.000
3	0	8.046	37.911	54.496	21.014	19.941	15.615	9.475	4.255	1.449	1.074
4	0	3.784	20.281	73.427	72.917	60.872	40.453	21.943	8.229	4.156	3.308
5	0	2.234	2.405	27.486	34.707	53.440	19.495	11.336	4.558	1.356	1.191
6	0	5.827	12.854	16.586	41.564	18.205	13.075	12.772	11.128	11.039	6.895
7	0	7.213	9.067	49.060	20.705	16.175	5.198	4.026	2.759	2.682	2.014
Mean	0	4.613	13.702	46.319	42.425	33.582	16.411	11.330	6.160	4.134	2.629
SD	0	2.564	12.108	22.071	18.914	17.885	11.617	5.515	3.061	3.442	2.313
%CV	0	55.58	88.36	47.65	44.58	53.26	70.79	48.67	49.70	83.25	87.98

ภาคผนวก ฌ

ตารางที่ A5 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากข้อมูลระดับยาในพลาสมาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 8 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด

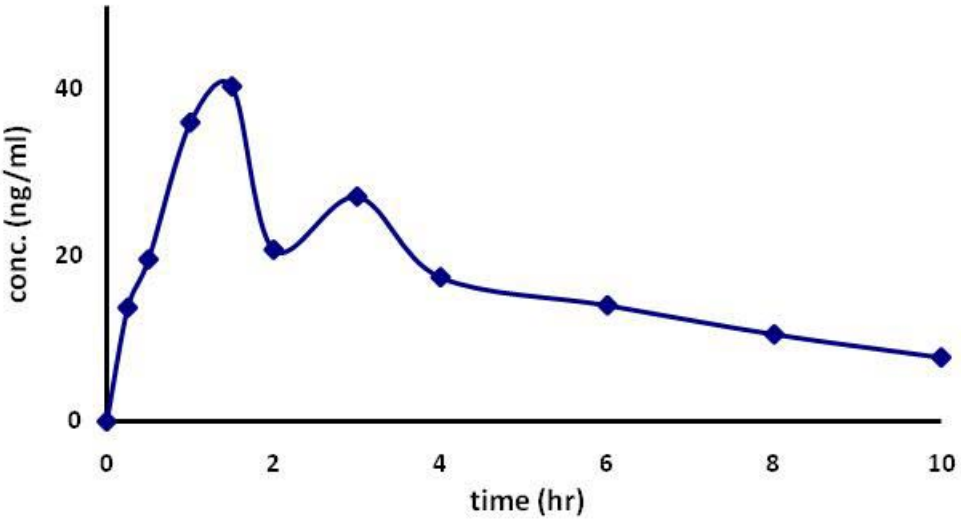
Pharmacokinetic parameters	Patient No.								Mean	SD	%CV
	1	2	3	4	5	6	7	8			
C_{max} (ng/ml)	40.30	64.43	95.34	58.49	36.05	41.05	78.93	64.64	59.904	20.602	34.39
T_{max} (h)	1.5	1.0	2.0	1.0	0.5	0.5	1.0	1.0	1.063	0.496	46.64
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	174.050	212.396	388.456	171.027	128.020	124.220	313.371	254.766	220.788	92.968	42.11
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	225.850	255.879	810.906	205.837	330.622	203.948	334.093	317.041	335.522	199.592	59.49
k_e (h^{-1})	0.149	0.162	0.045	0.212	0.040	0.068	0.311	0.172	0.145	0.093	63.88
$t_{1/2}$ (h)	4.659	4.289	15.304	3.277	17.149	10.232	2.227	4.034	7.646	5.823	76.15
Cl/F (L/h)	309.940	273.566	86.323	340.075	211.722	343.225	209.522	220.791	249.396	85.937	34.46
V/F (L)	2080.136	1692.862	1905.590	1607.921	5240.642	5069.787	673.273	1285.165	2444.422	1727.089	70.65

ภาคผนวก ฌ (ต่อ)

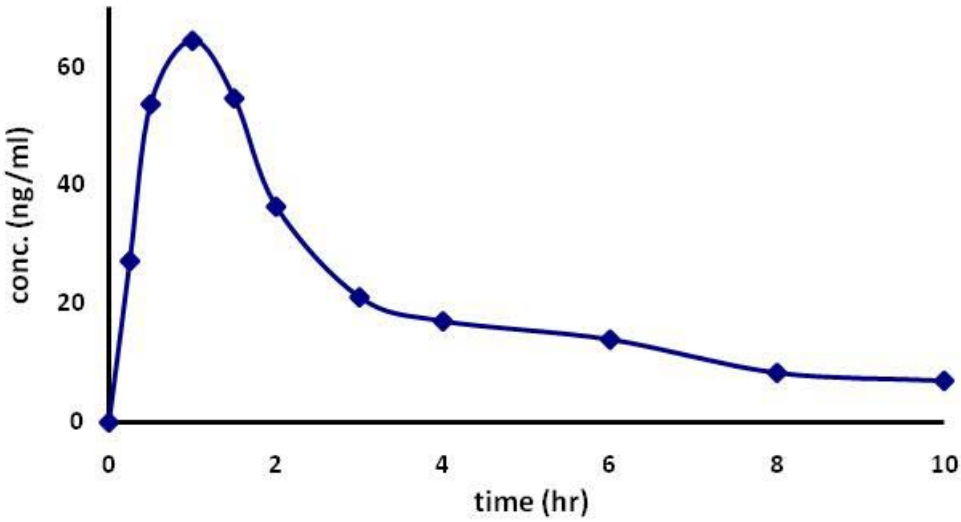
ตารางที่ A6 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากข้อมูลระดับยาในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 7 คน หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด

Pharmacokinetic parameters	**Patient No.**							**Mean**	**SD**	**%CV**
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**			
C_{max} (ng/ml)	52.29	71.83	54.50	73.43	53.44	41.56	49.06	56.587	11.768	20.80
T_{max} (h)	1.5	1.0	1.0	1.0	2.0	1.5	1.0	1.286	0.393	30.60
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	137.778	117.970	111.248	228.823	122.155	132.468	76.350	132.399	46.955	35.46
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	159.423	123.772	114.041	237.337	124.727	205.141	92.441	150.983	52.730	34.92
k_e (h^{-1})	0.181	0.308	0.385	0.389	0.463	0.095	0.125	0.278	0.144	51.94
$t_{1/2}$ (h)	3.827	2.251	1.802	1.784	1.497	7.306	5.538	3.429	2.240	65.32
Cl/F (L/h)	439.082	565.557	613.813	294.939	561.227	341.229	757.236	510.441	161.955	31.73
V/F (L)	2424.530	1836.225	1595.978	759.175	1211.892	3595.673	6048.215	2495.955	1813.994	72.68

ภาคผนวก ญ

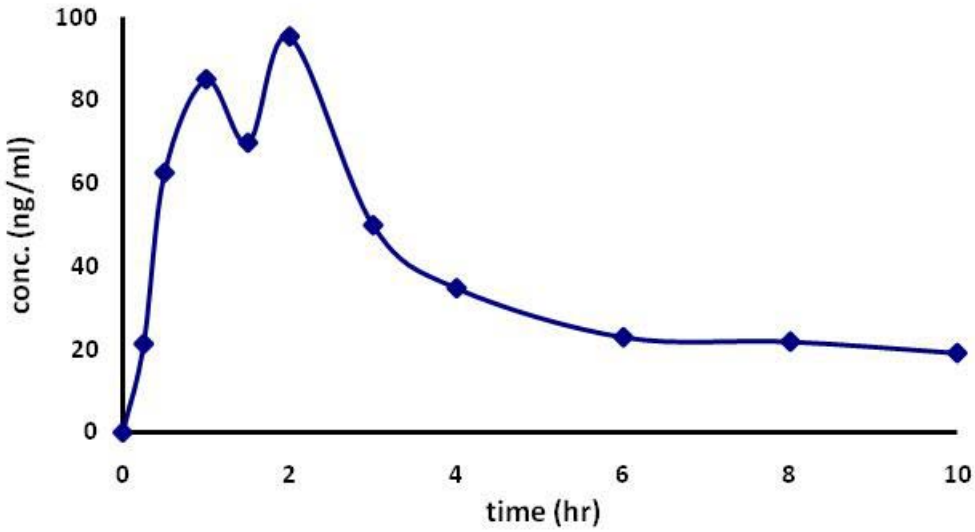


รูปที่ A1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 1 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

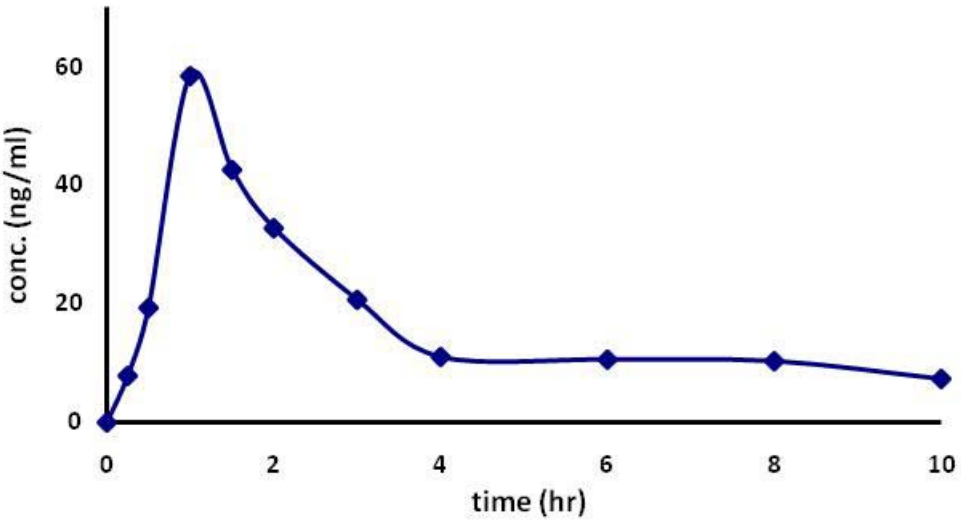


รูปที่ A2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 2 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

ภาคผนวก ญ (ต่อ)

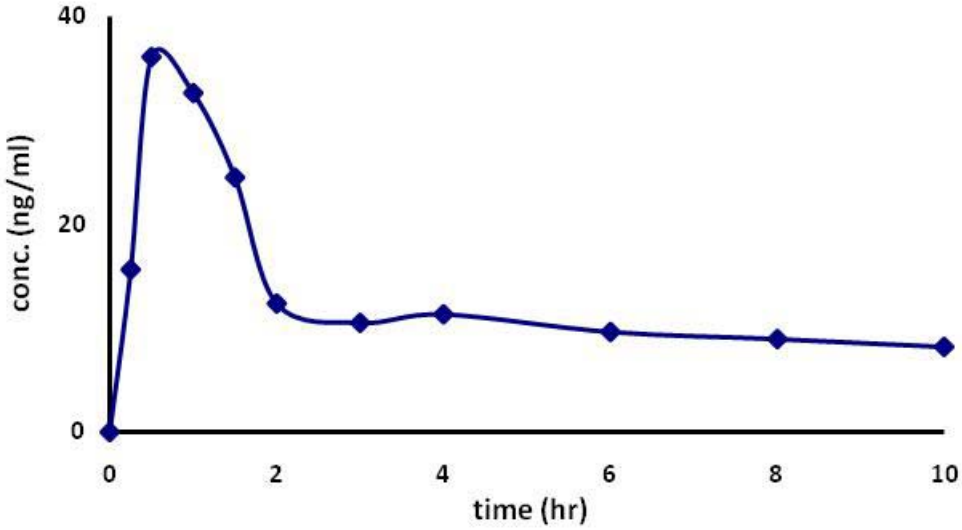


รูปที่ A3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 3 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

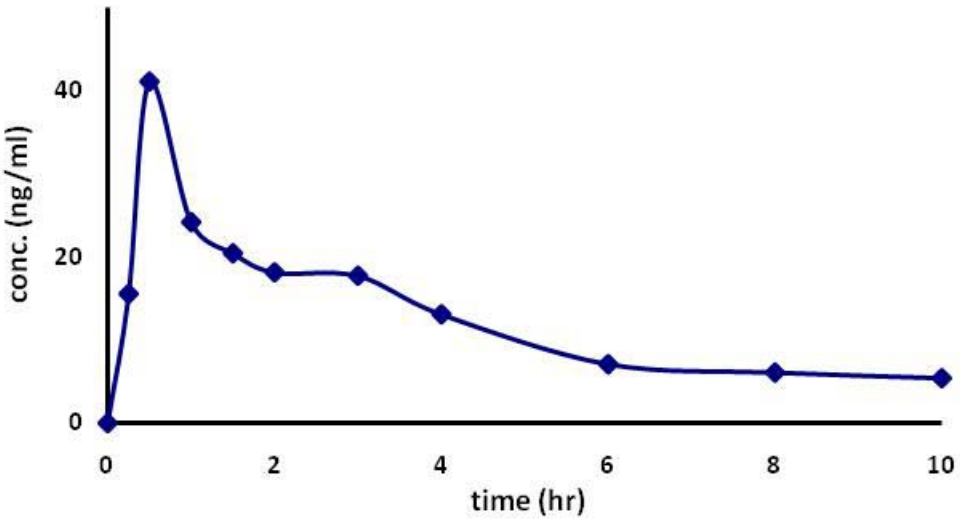


รูปที่ A4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 4 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

ภาคผนวก ญ (ต่อ)

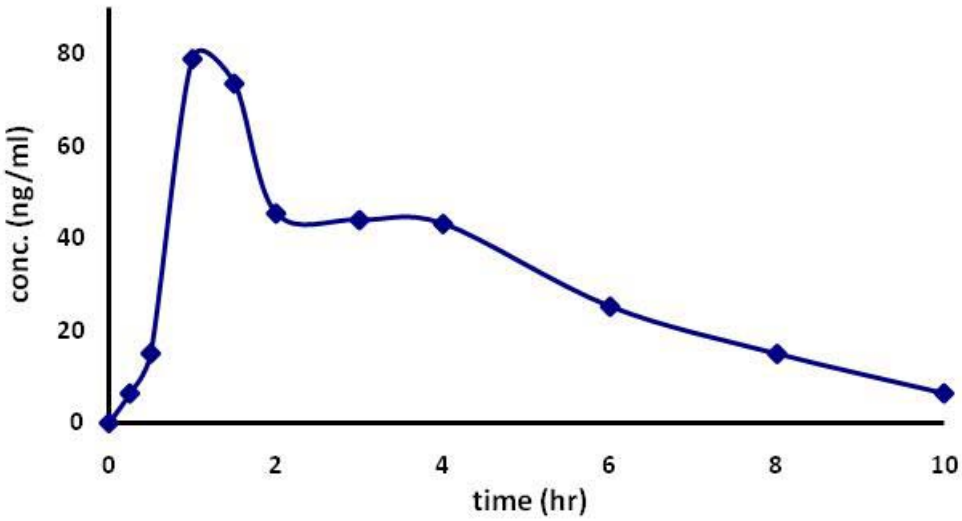


รูปที่ A5 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 5 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

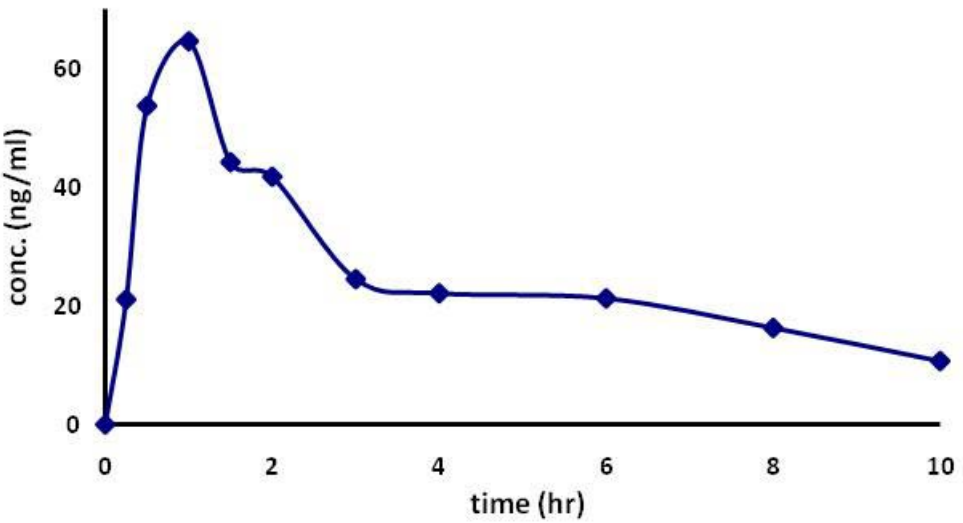


รูปที่ A6 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 6 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

ภาคผนวก ญ (ต่อ)

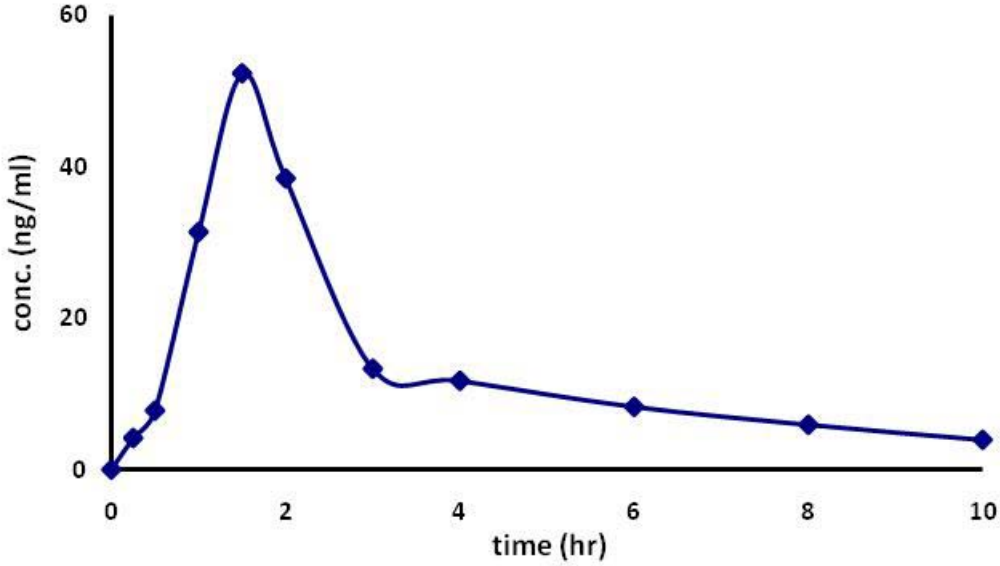


รูปที่ A7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 7 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

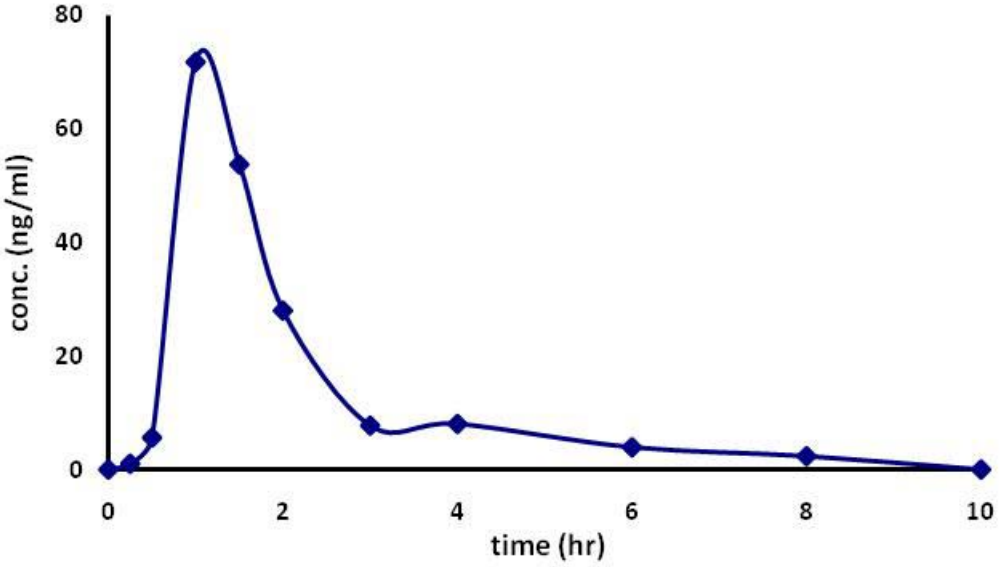


รูปที่ A8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คนที่ 8 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

ภาคผนวก ญ (ต่อ)

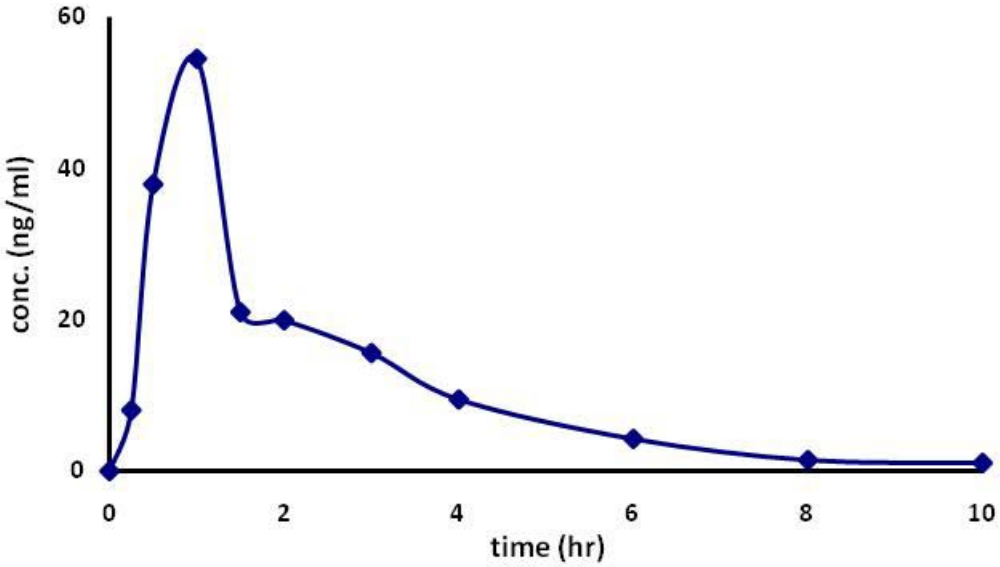


รูปที่ A9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 1 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

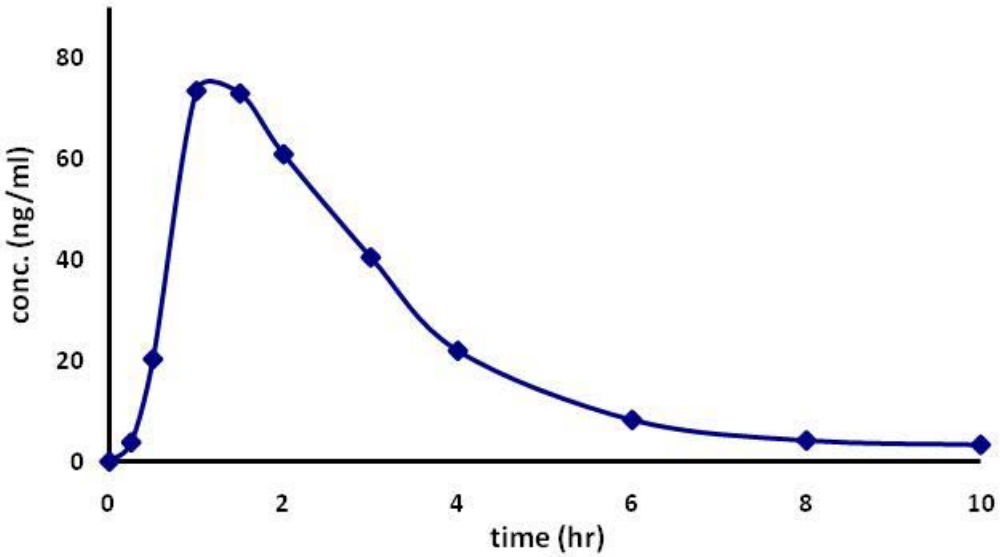


รูปที่ A10 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 2 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

ภาคผนวก ญ (ต่อ)

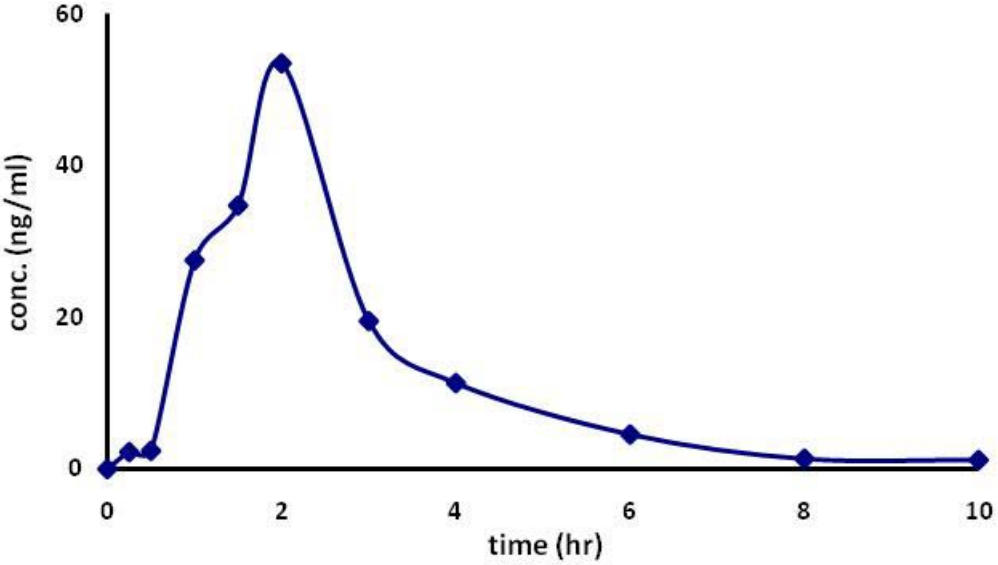


รูปที่ A11 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 3 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

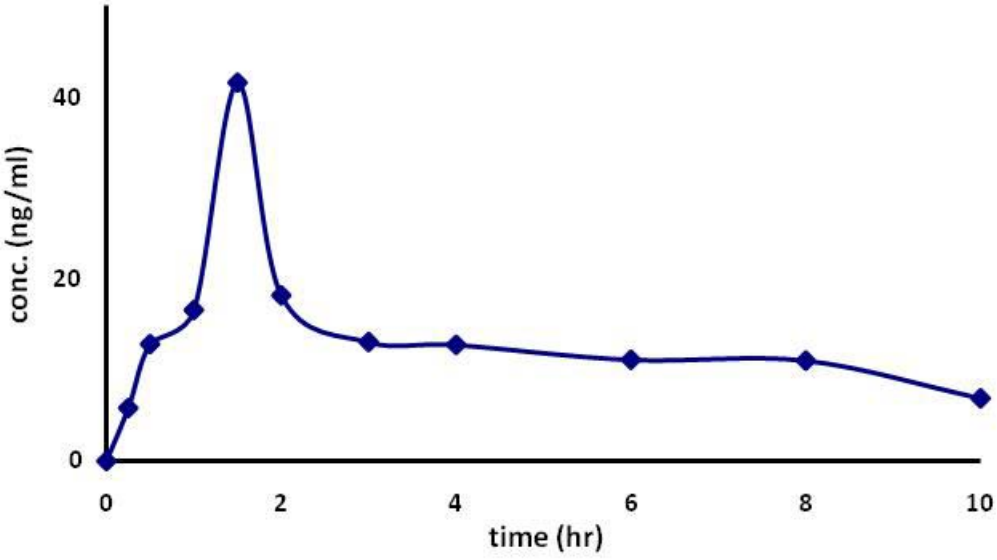


รูปที่ A12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 4 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

ภาคผนวก ญ (ต่อ)

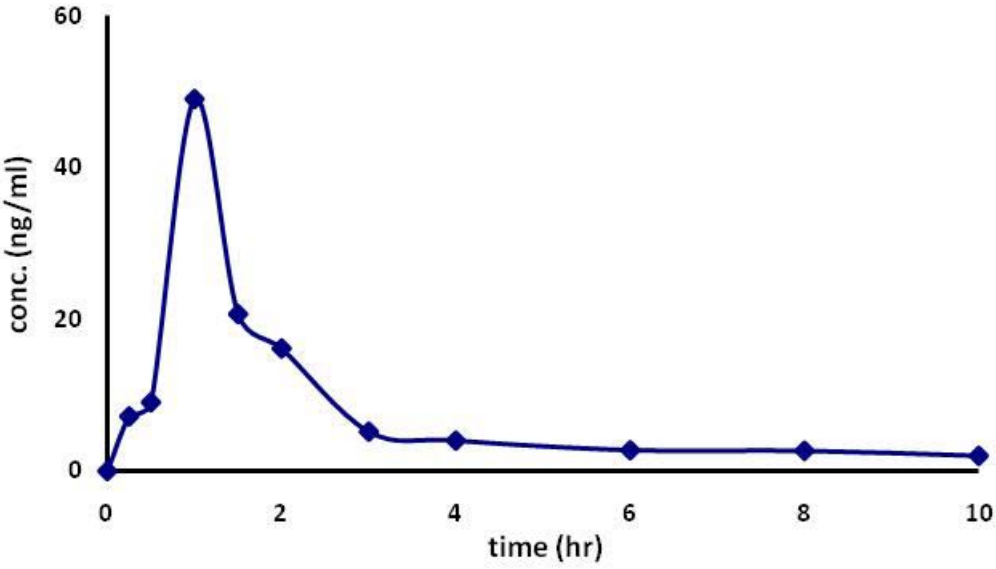


รูปที่ A13 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 5 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด



รูปที่ A14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 6 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

ภาคผนวก ญ (ต่อ)



รูปที่ A15 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของอาสาสมัครสุขภาพดี คนที่ 7 หลังรับประทานยา alendronate sodium 70 mg จำนวน 1 เม็ด

ภาคผนวก ฎ

ตารางที่ A7 ค่า Excretion rate และ ค่า Amount excrete in urine ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 8 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด

Subject	Excretion rate (µg/h) at time interval (h)					Amount excrete in urine (µg) at time interval (h)				
No.	0	0-2	2-4	4-8	8-10	0	0-2	2-4	4-8	8-10
1	0	24.193	32.795	10.658	11.120	0	48.39	65.59	42.63	22.24
2	0	22.790	42.643	5.697	9.566	0	45.58	85.29	22.79	19.13
3	0	23.238	32.910	24.667	36.769	0	46.48	65.82	98.67	73.54
4	0	9.606	94.706	22.035	4.594	0	19.21	189.41	88.14	9.19
5	0	34.038	35.476	9.273	3.128	0	68.08	70.95	37.09	6.26
6	0	54.412	44.517	13.314	2.172	0	108.82	89.03	53.26	8.69
7	0	31.498	17.758	4.895	6.993	0	63.00	35.52	19.58	13.99
8	0	43.582	18.290	5.871	6.594	0	87.16	36.58	23.49	13.19
Mean	0	30.420	39.887	12.051	10.117	0	60.839	79.774	48.205	20.777
SD	0	13.861	24.227	7.558	11.189	0	27.722	48.454	30.231	21.986
%CV	0	45.57	60.74	62.71	110.59	0	45.57	60.74	62.71	105.82

ภาคผนวก ฎ (ต่อ)

ตารางที่ A8 ค่า Excretion rate และ ค่า Amount excrete in urine ของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 7 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด

Subject	Excretion rate (µg/h) at time interval (h)					Amount excrete in urine (µg) at time interval (h)				
No.	0	0-2	2-4	4-8	8-10	0	0-2	2-4	4-8	8-10
1	0	240.599	147.772	39.375	21.910	0	481.199	295.544	157.500	43.819
2	0	187.393	63.187	14.108	6.132	0	374.786	126.373	56.432	12.264
3	0	119.781	104.873	93.512	2.104	0	239.563	209.746	374.047	4.209
4	0	176.059	219.486	7.337	11.380	0	352.118	438.972	29.349	22.760
5	0	81.114	46.003	12.995	4.350	0	162.228	92.006	51.982	8.701
6	0	50.248	30.632	8.712	3.495	0	100.495	61.263	34.850	6.990
7	0	104.615	33.898	7.475	2.993	0	209.230	67.796	29.898	5.987
Mean	0	137.116	92.264	26.216	7.481	0	274.231	184.529	104.865	14.961
SD	0	66.823	70.257	31.721	7.070	0	133.647	140.514	126.883	14.141
%CV	0	48.74	76.15	121.00	94.52	0	48.74	76.15	121.00	94.52

ภาคผนวก ฎ

ตารางที่ A9 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 8 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด

Subject No.	**Total urine vol. (ml)**	**T_{max} (h)**	**Maximum Excretion rate (R_{max}) (µg/h)**	**Total amount excrete (U_{0-10}) (µg)**
1	970	3	32.795	178.85
2	525	3	42.643	172.79
3	840	9	36.769	284.50
4	605	3	94.706	305.95
5	565	3	35.476	182.37
6	1095	1	54.412	259.80
7	335	1	31.498	132.08
8	953	1	43.582	160.42
Mean	736.00	3.00	46.485	209.595
SD	265.46	2.62	20.836	64.237
%CV	36.07	87.29	44.82	30.65

ภาคผนวก ฏ (ต่อ)

ตารางที่ A10 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในปัสสาวะของอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 7 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังรับประทานยา alendronate sodium ขนาด 70 mg จำนวน 1 เม็ด

Subject No.	**Total urine vol. (ml)**	**T_{max} (h)**	**Maximum Excretion rate [R_{max}] (µg/h)**	**Total amount excrete [U_{0-10}] (µg)**
1	638	1	240.599	978.062
2	1335	1	187.393	569.855
3	735	1	119.781	827.565
4	820	3	219.486	843.199
5	1095	1	81.114	314.916
6	950	1	50.248	203.598
7	1285	1	104.615	312.911
Mean	979.71	1.29	143.319	578.587
SD	269.49	0.76	72.791	308.866
%CV	27.51	58.79	50.79	53.383

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล นายชลิตพล ณ นคร

รหัสประจำตัวนักศึกษา 5010720007

วุฒิการศึกษา

วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
เภสัชศาสตรบัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2549

ทุนการศึกษา (ที่ได้รับในระหว่างการศึกษา)

1. ทุนโครงการสร้างความเข้มแข็งสู่ความเป็นเลิศทางวิชาการ สาขาเภสัชศาสตร์ ประเภทค่าธรรมเนียมการศึกษา ประจำปีการศึกษา 2550-2551 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
2. ทุนสนับสนุนการศึกษา โครงการสร้างความเข้มแข็งสู่ความเป็นเลิศทางวิชาการ ประจำปีการศึกษา 2550 ประเภททุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
3. ทุนสนับสนุนการวิจัย จากกองทุนวิจัยคณะเภสัชศาสตร์ ประเภททุนวิจัยสุขภาพ ประจำปี 2552 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
4. ทุนสนับสนุนการทำวิจัย จากทุนอุดหนุนการวิจัย จากเงินรายได้มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประจำปี 2553 มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

1. Na nakorn C, Chaiprasert A, Ratanajamit C, Chuchome T, and Wiwattanawongsa K. Pharmacokinetics of alendronate in patients with chronic kidney disease: A preliminary study. Proceeding of the 36th Congress on Science and Technology of Thailand (STT 36); 2010 Oct 26-28; Bangkok International Trade and Exhibition Center (BITEC), Bangkok, Thailand.

2. Na nakorn C and Wiwattanawongsa K. Development of an analytical method for determination of alendronate sodium in urine by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. Abstract for Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 (AFPS 2009); 2009 Oct 15-18; Centennial Hall Kyushu University School of Medicine, Fukuoka, Japan.
3. Na nakorn C, Chaiprasert A, Chuchome T, and Wiwattanawongsa K. A high-performance liquid chromatography-fluorescence method for determining alendronate in urine obtain from patient with chronic kidney disease. Abstract for the 1st Current Drug Development International Conference (CDD 2010); 2010 May 6-8; Woraburi Phuket Resort & Spa, Phuket, Thailand.