รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Pharmacokinetics of Alendronate Sodium in Chronic Kidney Disease Patients

โดย

ดร.กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา

รองศาสตราจารย์ ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร

พันเอก นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

6.A43

โครงการนี้ได้รับสนับสนุนการจากกองทุนวิจัย คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ประเภท ทุนวิจัยสุขภาพ ประจำปีงบประมาณ 2552

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่

บทคัดย่อ

อะเลนโดรเนตเป็นยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต ที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน และโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตที่มีรายงานส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การศึกษานี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเลนโดรเนตจากระดับยาในพลาสมาและปัสสาวะ โดยมีเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาคือ เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 $ม^2$ และได้รับยาอะเลนโดรเนตในรูปแบบรับประทานขนาด 70 มก. ต่อสัปดาห์มาไม่ต่ำกว่า 6 เดือน ทำเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะที่เวลาต่างๆ จนถึงเวลา 10 ชั่วโมงหลังรับประทานยาและวิเคราะห์หาปริมาณโดยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงที่ตรวจวัดด้วยฟลูออเรสเซนส์ ตัวอย่างปัสสาวะที่ได้จะผ่านกระบวนการสกัดโดยการตกตะกอนด้วยแคลเซียมในสภาวะด่าง ส่วนตัวอย่างพลาสมาที่ได้จะทำการตกตะกอนโปรตีนด้วยสารละลายกรด trichloroacetic ก่อนการตกตะกอนด้วยแคลเซียม จากนั้นทำตัวอย่างให้สะอาดขึ้นด้วยเทคนิคการสกัดด้วยตัวดูดซับของแข็งชนิด 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 ทำการตรวจวัดด้วยฟลูออเรสเซนส์ที่ความยาวคลื่น 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. เส้นกราฟมาตรฐานมีความเป็นเส้นตรง($R^2 > 0.99$) 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% (ทดสอบโดยทำการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน) และ 9.93-13.2% (ทดสอบระหว่างวันที่ทำการวิเคราะห์) ความแม่นยำของการทดสอบในปัสสาวะ อยู่ในช่วง 1.54-14.3% (ทดสอบโดยทำการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน) และ 2.58-19.7% (ทดสอบระหว่างวันที่ทำการวิเคราะห์) เมื่อเก็บตัวอย่างไว้ในอุณหภูมิ -20 °ซ เป็นเวลา 45 วันเพื่อทดสอบความคงตัว พบว่าปริมาณยาคงเหลือในพลาสมา มีค่าเท่ากับ 97.0% และ 97.7% ที่ความเข้มข้น 50 และ 150 นก./มล. ตามลำดับ วิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาได้นี้จะถูกนำไปใช้เพื่อทดสอบในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในอาสาสมัครสุขภาพดี ที่ได้รับยาอะเลนโดรเนตในรูปแบบรับประทานขนาด 70 มก.เพียงครั้งเดียว

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 8 คนเข้าร่วมการศึกษา ผลการศึกษาพบว่า อะเลนโดรเนตถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว โดยเวลาที่เกิดระดับยาสูงสุดในพลาสมามีค่าน้อยกว่า 1.5 ชั่วโมง แต่พบการเพิ่มขึ้นของค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในพลาสมากับเวลา ระดับยาสูงสุดในพลาสมา และค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยา ค่าการกำจัดยาที่คำนวณได้เหล่านี้สอดคล้องกับพารามิเตอร์ในปัสสาวะ ซึ่งมีค่าลดลงอย่างชัดเจนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงการดูดซึมยารวมทั้ง ปริมาตรการกระจายตัวของยา ดังนั้น การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จะสามารถอธิบายการปรับขนาดยาอะเลนโดรเนตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้

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°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.

In CKD patients, alendronate was readily absorbed with T_{max} within 1.5 h was observed. Pharmacokinetic parameters showed elevated $AUC_{0-\infty}$ and elimination $t_{1/2}$ when GFR reduced. Estimated clearance as well as urinary excretion profile (including maximum urinary excretion rate and cumulative amount excreted in urine) were significantly reduced in CKD patients. Thus, CKD can have minimal effects on rate of absorption of alendronate from GI tract while renal excretion was unquestionably reduced in these patients. Whether volume of distribution (V/F) is affected remained inconclusive. Further investigation on safety and efficacy can be useful in delineating dosage adjustment in CKD patients.