



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทินิบ เมื่อบริหาร
ร่วมกับยาเคมีบำบัดซิสพลาติน และไฟว์เอฟยูใน
ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

โดย พญ.ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์และคณะ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) และสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (สกอ.) ที่สนับสนุนแหล่งทุนในการทำงานวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบคุณบริษัท แอสตราเซเนกา จำกัด ที่ให้การสนับสนุนยาเจฟิทิเนบและสารเคมีที่ใช้ในการทำวิจัย ขอขอบคุณ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และบริษัทห้องปฏิบัติการกลางตรวจสอบผลิตภัณฑ์เกษตรและอาหาร จำกัด ที่มีส่วนสนับสนุนในงานวิจัยนี้ และท้ายสุดขอขอบคุณเป็นอย่างสูงแก่ คุณณัฐวัฒน์ สุวรรณเมณี อดีตผู้ช่วยวิจัยฝ่ายห้องปฏิบัติการ คุณหทัยรัตน์ หงษ์พฤษ์ ผู้ช่วยวิจัยฝ่ายห้องปฏิบัติการ ประจำสาขามะเร็งวิทยา อาจารย์สมชาย ศรีวิริยะจันทร์ อดีตนักวิทยาศาสตร์ประจำสาขาเภสัชวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือสำหรับโครงการวิจัยนี้จนสำเร็จ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	1
Abstract	3
บทนำ	5
วิธีดำเนินการวิจัย	7
รูปแบบการวิจัย	7
การวิเคราะห์ระดับยาเจฟีทินิบ ซิสพลาติน และไฟว์เอฟยู ในพลาสมา	8
การหาค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์	10
การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติสำหรับตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์	10
ผลการศึกษา	11
ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา	11
การติดตามอาการไม่พึงประสงค์	12
การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทินิบ ซิสพลาติน และไฟว์เอฟยู ในพลาสมา	12
สรุปผลการทดลอง	18
บทวิจารณ์	19
เอกสารอ้างอิง	21

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดง Gradient elution condition ในการวิเคราะห์ยาเจฟีทินิบ	9
ตารางที่ 2 ลักษณะของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา	11
ตารางที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์	12
ตารางที่ 4 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา Gefitinib ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย	13
ตารางที่ 5 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทินิบในผู้ป่วย 8 ราย	14
ตารางที่ 6 ความเข้มข้นเฉลี่ยของ Platinum ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย	15
ตารางที่ 7 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซิสพลาตินในผู้ป่วย 8 ราย	16
ตารางที่ 8 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา 5-FU ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย	17
ตารางที่ 9 สรุปผลค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของการศึกษาการใช้ยาเจฟีทินิบและซิสพลาติน เมื่อให้ร่วมกันในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร	18

สารบัญรูป

หน้า

- รูปที่ 1 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา Gefitinib ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย
- รูปที่ 2 ความเข้มข้นเฉลี่ยของ Platinum ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย
- รูปที่ 3 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา 5-FU ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย

13

15

17

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ MRG5080013

ชื่อโครงการ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิบเมื่อบริหารร่วมกับยาเคมีบำบัดซิสพลาติน/ไฟว์เอฟยู ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

นักวิจัย ผศ.พญ.ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

E-mail Address spatrapi@medicine.psu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ 1 ธันวาคม 2549 ถึง 30 พฤศจิกายน 2551

ความเป็นมา: โรคมะเร็งหลอดอาหารเป็นมะเร็งที่เป็นปัญหาสำคัญของประชากรภาคใต้ผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งมีโปรตีน Epidermal growth factor receptor (EGFR) เพิ่มขึ้น การใช้ยาต้าน EGFR เช่น เจฟิทิบ (Gefitinib (Iressa®)) ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาจึงอาจให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิบเมื่อบริหารร่วมกับยาเคมีบำบัดซิสพลาตินและไฟว์เอฟยูในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

วัสดุและวิธีการ: ผู้ป่วยจะได้รับยาเจฟิทิบ ต่อเนื่องทุกวัน วันละ 250 มก. ในแต่ละรอบการให้ยาเป็นเวลา 21 วัน โดยผู้ป่วยรับประทานยาเจฟิทิบ 250 มก. พร้อมกับให้ยาซิสพลาติน 65 มก./ตรม. โดยหยดผ่านทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ในวันที่ 1 ของรอบการให้ยา เมื่อให้ยาซิสพลาตินเสร็จแล้วจะให้ยาไฟว์เอฟยู 800 มก./ตรม. โดยหยดผ่านทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมงต่อเนื่องนาน 5 วันในแต่ละรอบการให้ยา ซึ่งจะวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าวในรอบการให้ยาที่ 1 และ 2 โดยการเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยเพื่อตรวจความเข้มข้นของยาเจฟิทิบในวันที่ 21 ของรอบการให้ยาที่ 1, วันที่ 1 และ 5 ของรอบการให้ยาที่ 2 ที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 ชั่วโมงหลังการให้ยา ยาซิสพลาตินเริ่มเก็บในวันที่ 1 ที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 72, 144, 216, 240, 264, 288 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัด และยาไฟว์เอฟยูเริ่มเก็บในวันที่ 1 ที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา), 2, 48, 72, 120 ชั่วโมงหลังได้รับยาของรอบการให้ยาที่ 1 และ 2

ผลการศึกษา: จากการศึกษาในผู้ป่วยทั้ง 8 ราย ค่าเฉลี่ยตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิบในวันที่ 21 ของรอบการให้ยาที่ 1 และวันที่ 1 และ 5 ของรอบการให้ยาที่ 2 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ส่วนค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาซิสพลาตินที่เวลา 0 ถึง 288 ชั่วโมงกับเวลาและค่าเฉลี่ยของการกำจัดยาออกจากร่างกายของยาดังกล่าวมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างรอบการให้ยาที่ 1 และ 2 การศึกษาครั้งนี้ผลตอบสนองที่ดีที่สุดของผู้ป่วยคือมี complete response 1 ราย และ partial response 7 ราย ค่ามัธยฐานของการติดตามผู้ป่วย (median follow-up time) เป็นระยะเวลา 15.3 เดือนจนถึงเดือนกรกฎาคม 2553 พบว่าปัจจุบันผู้ป่วยยังมีชีวิต 1 ราย และเสียชีวิตแล้ว 7 ราย ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรค (median

progression-free survival) ของผู้ป่วยในการศึกษานี้เท่ากับ 7.2 เดือน (95%CI: 3.09, 11.31) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยรวม (median overall survival) ของผู้ป่วยในการศึกษานี้เท่ากับ 11.27 เดือน (95%CI: .00 , 27.76)

สรุป: การบริหารยาเจฟีทิโนบร่วมกับยาเคมีบำบัดซิสพลาตินและไฟว์เอฟยูในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารไม่ได้ทำให้ค่าเฉลี่ยตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทิโนบมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

คำหลัก : เภสัชจลนศาสตร์, เจฟีทิโนบ, ไฟว์เอฟยู, ซิสพลาติน, มะเร็งหลอดอาหาร

Abstract

Project Code : MRG5080013

Project Title : The study of pharmacokinetics of gefitinib coadministered with cisplatin/5-FU chemotherapy in esophageal cancer patients

Investigator : Patrapim Sunpaweravong, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

E-mail Address : spatrapi@medicine.psu.ac.th

Project Period : December 1, 2006 – November 30, 2008

Background : Esophageal carcinoma remains a problematic cancer among population in the Southern Thailand. Approximately half of the patients overexpress epidermal growth factor receptor (EGFR) protein, therefore using anti-EGFR inhibitor such as gefitinib (Iressa®) with chemoradiation may improve treatment outcome. The purpose of this study was to examine pharmacokinetics of gefitinib when giving with cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) for stage II-IV carcinoma of the esophagus.

Method : Patients received gefitinib 250 mg/day added to cisplatin 65 mg/m^2 as a 1 hour infusion on day 1, and 5-FU $800 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ infused continuously on day 1-5. Cycles were repeated every 3 weeks for up to six cycles. A Pharmacokinetic analysis was performed during cycles 1 and 2. Blood sample were collected to measure plasma concentration of gefitinib on day 21 of cycle 1, days 1 and 5 of cycle 2 at pre-dose and 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hours after gefitinib administration. Cisplatin concentration was measured at pre-dose, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 72, 144, 216, 240, 264 and 288 hours whereas concentration of 5-FU was measured at pre-dose, 2, 48, 72 and 120 hours of each cycle.

Results : Eight patients completed pharmacokinetic data evaluation. Mean pharmacokinetic parameters of gefitinib were not significantly different between day 21 of cycle 1 and days 1 and 5 of cycle 2. Mean AUC_{0-1} and clearance of cisplatin were significantly different for cycles 1 and 2, except for C_{max} and $t_{1/2}$ which were similar. One patient achieved complete response and seven partial responses. Median follow-up time of the patients in this study until July 2010 was 15.3 months. One patient was alive and remained disease-free whereas seven were dead. The median progression-free survival time was 7.2 months (95%CI: 3.09, 11.31) and the median overall survival was 11.27 months (95%CI: .00 , 27.76).

Conclusions : Administration of gefitinib with cisplatin and 5-FU did not alter pharmacokinetics parameters of gefitinib significantly in patients with stage II-IV esophageal carcinomas.

Key Words : Pharmacokinetics, Gefitinib, 5-fluorouracil, Cisplatin, Esophageal cancer

บทนำ

โรคมะเร็งหลอดอาหารยังคงเป็นปัญหาสำคัญของประชากรภาคใต้ของประเทศไทย เนื่องจากมีอุบัติการณ์ที่สูงกว่าภูมิภาคอื่นโดยจังหวัดสงขลาพบผู้ป่วย 9.3 ต่อประชากร 100,000 คน¹ และสำหรับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มีผู้ป่วยใหม่โรคมะเร็งหลอดอาหารที่มารับการรักษา ประมาณ 100 ราย/ปี² การพยากรณ์โรคของมะเร็งหลอดอาหารยังไม่ดีนักด้วยวิธีการรักษาที่มีอยู่ จึงเป็นมะเร็งที่สมควรมีการพัฒนาผลการรักษาให้ดีขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกในระยะที่โรคเป็นมาก ยากต่อการรักษาด้วยการผ่าตัด เพื่อให้โรคหายขาด ปัจจุบันการใช้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาได้รับการยอมรับให้ใช้เป็นการรักษาที่มาตรฐานแนวทางหนึ่งในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารที่มี performance status ดี โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดได้ยาก หรือในกรณีที่ผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด³ ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นมาตรฐานสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารได้แก่ ซิสพลาตินและไฟว์เอฟยู เนื่องจากแสดงผลการตอบสนองของมะเร็งต่อยาสูตรนี้ได้ดี เมื่อเปรียบเทียบกับยารชนิดอื่นๆ โดยพบ pathological complete response ต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซิสพลาตินและไฟว์เอฟยู ร่วมกับรังสีรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารถึงร้อยละ 43⁴ การพัฒนายาที่มีคุณสมบัติยับยั้งจำเพาะต่อโมเลกุลหรือกระบวนการภายในเซลล์ ที่ควบคุมการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็งโดยเป็นการรักษามุ่งเป้าระดับโมเลกุล หรือ molecularly targeted therapy มาใช้ร่วมกับการรักษาที่มีอยู่มีความสำคัญมากเพื่อให้ประสิทธิผลในการควบคุมโรคมะเร็งได้ดี และทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเหล่านี้มีชีวิตที่ยืนยาวขึ้นอย่างมีคุณภาพ⁵

Epidermal growth factor receptor (EGFR) เป็น receptor protein ที่อยู่บนผิวเซลล์ และเป็น molecular target หนึ่งที่มีความสำคัญต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิด solid tumor หลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งบริเวณหน้าและลำคอ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น โดยเมื่อถูกกระตุ้นจะเกิดการ ทำงานของ signal transduction ภายในเซลล์ สู่ภายในนิวเคลียส ซึ่งผลลัพธ์สุดท้ายคือ ทำให้กระบวนการ apoptosis เกิดได้ลดลง และ กระบวนการเติบโต (proliferation) และการลุกลามแพร่กระจาย (invasion and metastasis) ของเซลล์มากขึ้น สุดท้ายทำให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตมากยิ่งขึ้น⁶ การศึกษาที่ผ่านมา พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มี EGFR protein overexpression ร้อยละ 49 และมี EGFR gene amplification ร้อยละ 15⁷ เจฟิทินิบ (gefitinib) เป็นยากลุ่ม molecularly-targeted therapy ชนิดโมเลกุลเล็ก ที่ยับยั้งโปรตีน EGFR โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ส่งผลให้เซลล์มะเร็งหยุดการเติบโตและตายไป รวมถึงยับยั้งการลุกลามและกระจายของเซลล์มะเร็ง⁸ โดยมีการศึกษาถึงการใช้เจฟิทินิบในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิด ทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยว⁸⁻⁹ หรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด¹⁰⁻¹² ในมะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น ปัจจุบันยาเจฟิทินิบได้รับการอนุมัติใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด

ชนิด non-small cell carcinoma (NSCLC) ที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดชนิด platinum-based สำหรับโรคมะเร็งหลอดอาหารนั้น เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์จำนวนเกือบครึ่งหนึ่งมี EGFR protein overexpression⁷ การนำยาเจฟีทินิบซึ่งเป็นยาต้าน EGFR มาใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารจึงน่าสนใจมากที่จะทำให้ทราบว่ายาเจฟีทินิบสามารถทำให้ผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นได้หรือไม่ และสมควรเพิ่มการรักษานี้เข้าไว้ในการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารต่อไปในอนาคตหรือไม่

สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ได้ดำเนินการศึกษาเรื่องการใช้ยาเจฟีทินิบร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดซิสพลาตินและไฟว์เอฟยู เพื่อทดสอบประสิทธิผลของเจฟีทินิบในโรคมะเร็งหลอดอาหาร การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมีความสำคัญในการกำหนดวิธีการบริหารยา และขนาดของยาที่เหมาะสมแต่ละชนิด รวมถึงสามารถให้ข้อมูลเพื่อประกอบการวิเคราะห์ผลการตอบสนองต่อการรักษา หรือผลข้างเคียงที่เกิดจากยาที่ใช้ได้ และเป็นการศึกษาที่สมควรจัดให้มีในการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิผลของยารุ่นใหม่ หรือสูตรยาที่ใช้ร่วมกันสูตรใหม่ โดยเฉพาะในการรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัด หรือยากุ่ม molecularly-targeted therapy ได้มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทินิบในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหลายชนิด พบว่ายาเจฟีทินิบไม่ได้ทำให้ parameter ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเคมีบำบัดเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยยาเจฟีทินิบมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 50.1 ชั่วโมง (27.8-79.7 ชั่วโมง)⁸⁻¹³ และเนื่องจากการใช้ยาเจฟีทินิบร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดซิสพลาตินและไฟว์เอฟยู นั้นยังไม่พบรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าวในโรคมะเร็งหลอดอาหารจึงมีความสำคัญ เพื่อประเมิน parameter ต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการศึกษา และเพื่อให้ข้อมูลประกอบการวิเคราะห์ผลการตอบสนองต่อการรักษา หรือผลข้างเคียงที่เกิดจากการศึกษาทางคลินิكدังกล่าวได้ และสามารถนำไปปรับปรุงวิธีการบริหารยาและขนาดยาที่เหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทินิบ ซิสพลาติน และไฟว์เอฟยู ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่ได้รับยาดังกล่าวและเพื่อนำผลการวิจัยไปประยุกต์กับผลการวิจัยจากโครงการศึกษาการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารต่อไป

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการศึกษานี้จะทำให้ทราบข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทิโนบ ชิสพลาติน และไฟว์เอฟยู เมื่อให้ร่วมกันในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร และทำให้สามารถอธิบายปัจจัยด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าวที่มีต่อผลการตอบสนองต่อการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา

1. วิธีดำเนินการวิจัย

1.1 รูปแบบการวิจัย

1.1.1 ประชากรที่เข้ารับการรักษา

ศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารระยะ 2-4 จำนวน 8 ราย โดยผู้ป่วยแต่ละรายมีจำนวนตัวอย่างเลือดที่นำไปวิเคราะห์ทั้งหมด 68 ตัวอย่าง

1.1.2 การบริหารยา

ผู้ป่วยจะได้รับยาเจฟีทิโนบต่อเนื่องทุกวัน วันละ 250 มก. ในแต่ละรอบการให้ยาเป็นเวลา 21 วัน โดยผู้ป่วยรับประทานยาเจฟีทิโนบ 250 มก. พร้อมกับให้ยาซิสพลาติน 65 มก./ตรม. โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ในวันที่ 1 ของรอบการให้ยา เมื่อให้ยาซิสพลาตินเสร็จแล้วจะให้ยาไฟว์เอฟยู 800 มก./ตรม. โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมงต่อเนื่องนาน 5 วันในแต่ละรอบการให้ยา

1.1.3 ขั้นตอนการเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วย

เก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำที่แขน ดังนี้

- สำหรับยาเจฟีทิโนบเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วย ในวันที่ 21 ของรอบการให้ยาที่ 1 และวันที่ 1 และ 5 ของรอบการให้ยาที่ 2 ครั้งละ 5 มล. ที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา) และที่เวลา 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 ชั่วโมงหลังการให้ยา
- สำหรับยาซิสพลาตินเริ่มเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วย ในวันที่ 1 ของรอบการให้ยาที่ 1 และ 2 ครั้งละ 10 มล. ที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา) และที่เวลา 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 72, 144, 216, 240, 264, 288 ชั่วโมงหลังได้รับยาเคมีบำบัด
- สำหรับยาไฟว์เอฟยูเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วย ในวันที่ 1, 3, 4, 6 ของรอบการให้ยาที่ 1 และ 2 ครั้งละ 5 มล. ที่เวลา 0 (ก่อนให้ยา) และที่เวลา 2, 48, 72, 120 ชั่วโมงหลังได้รับยา

1.2 การวิเคราะห์ระดับยาเจฟิทีนิบ ซิสพลาติน และไฟว์เอพยู ในพลาสมา

1.2.1 การเตรียมตัวอย่างพลาสมาสำหรับวิเคราะห์ยาเจฟิทีนิบ

ตัวอย่างเลือดที่ได้จะนำมาปั่นแยกพลาสมาที่ 1,000 g 10 นาที ภายใน 30-60 นาที หลังจากการเก็บเลือด และนำไปเก็บที่อุณหภูมิ -80°C เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาต่อไป⁹

นำพลาสมาของผู้ป่วยปริมาณตัวอย่างละ 0.5 ml ผสมกับ Sodium hydroxide (1M aqueous solution จำนวน 0.5 ml) และ methyl-t-butyl ether (MTBE: 13 ml) แล้ว vortex mix ให้เข้ากันนาน 2 นาที จากนั้นนำไปปั่นนาน 30 วินาที แล้วแยกส่วน organic layer ไประเหยให้แห้งที่อุณหภูมิ 20°C จากนั้นนำส่วนประกอบที่แห้งแล้วร่วมกับ HPLC eluant จำนวน 500 μl vortex mix แล้วนำตัวอย่างที่ได้ไปใช้ในกระบวนการ HPLC-MS/MS (High performance liquid chromatography with mass spectrometer mass spectrometer) ต่อไป¹⁰

1.2.2 การเตรียมตัวอย่างพลาสมาสำหรับวิเคราะห์ยาซิสพลาติน

ตัวอย่างเลือดที่ได้จะนำมาปั่นแยกพลาสมาทันทีที่ 4°C แล้วนำพลาสมาที่ได้ไปเก็บที่อุณหภูมิ -80°C สำหรับวิเคราะห์ total platinum

1.2.3 การเตรียมตัวอย่างพลาสมาสำหรับวิเคราะห์ยาไฟว์เอพยู

ตัวอย่างเลือดที่ได้จะนำมาปั่นแยกพลาสมาทันทีที่ 4°C 10 นาที แล้วนำพลาสมาไปเก็บที่อุณหภูมิ -80°C เพื่อรอการวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาต่อไป

นำ plasma 0.5 ml จากนั้นเติม 100 μl internal standard (5-BrU ; 5-Bromouracil, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) , เติม 40 μl orthophosphoric acid (5%) นำมา Vigorously mixed เป็นเวลา 5 วินาที , เติม 12 ml n-propanol:ether (16:84,V/V), นำมา vortex อีกครั้ง เป็นเวลา 5 นาที และนำมา centrifuge ที่ 2,500 g เป็นเวลา 20 นาที จากนั้น นำส่วนของ organic layer มา dried ด้วยก๊าซไนโตรเจน และ reconstituted ด้วย 200 μl ของ mobile phase (KH_2PO_4 salt solution 0.05 M + 0.1% TEA) นำสารละลายฉีดเข้าเครื่อง HPLC (High performance liquid chromatography)¹¹⁻¹²

การวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาแต่ละชนิดจะทำการทดสอบด้วยเครื่องมือดังต่อไปนี้

การวิเคราะห์ยาเจฟีทินิบ

ด้วยเครื่อง LC-MS/MS

สภาวะของเครื่อง HPLC สำหรับการวิเคราะห์

HPLC : Model water 2695

Column : Zorbax Eclipse XDB-C18 2.1x150 mm 5-micron

Flow rate : 0.20 ml/min

Runtime : 12.5 min •

Colum temperature : 35 °C

Mobile phase : A : 10 mM ammonium acetate

B : acetonitrile

ตารางที่ 1 แสดง Gradient elution condition ในการวิเคราะห์ยาเจฟีทินิบ

Time (min)	A (%)	B (%)
0	30	70
3.5	30	70
3.6	0	100
6	0	100
6.1	30	70
12.5	30	70

สภาวะของเครื่อง MS/MS สำหรับการวิเคราะห์ยาเจฟีทินิบ

MS/MS : model Quattro Ultima FS

Mode : ES+

Source temp : 120 °C

Desolvation temp : 350 °C

Cone(L/H) : 50

Desolvation (L/H) : 600

Collision cell : 3.0×10^{-3}

การวิเคราะห์ยาซิสพลาติน

ด้วยเครื่อง ICP-OES (Inductively coupled plasma optical emission spectrometer)

นำตัวอย่างพลาสมาที่ได้ปริมาณครั้งละ 3-5 ml ฉีดเข้าเครื่องโดยตรง ที่ความยาวคลื่น

Pt = 265.945 nm และทำการวิเคราะห์ผล

การวิเคราะห์ยาไฟว์เอพยู

ด้วยเครื่อง HPLC

สภาวะของเครื่อง HPLC สำหรับการวิเคราะห์

HPLC : Agilent 1100 series HPLC

Column : Lichrospher RP-18 4.0*250 mm, 5 μ m

Flow rate : 0.40 ml/min

Run time : 45 min

Colum temperature : room temperature

Mobile phase : A : 0.05 M KH_2PO_4 + 0.1 % TEA

Detector : Variable Wavelength Detector at 254 nm.

1.3 การหาค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ นำข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์ตัวอย่าง มาสร้างกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาที่เก็บตัวอย่างเลือดโดยใช้ โปรแกรม WinNonlin (version 1.1) ซึ่งโปรแกรมจะทำการคำนวณหาค่า:

พื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่เวลาที่ 0 จนถึงเวลาที่สามารวัดปริมาณความเข้มข้นได้ (AUC_{0-t})

ค่าพื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่เวลาที่ 0- ∞ ($\text{AUC}_{0-\infty}$)

ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (C_{max})

เวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (t_{max})

ค่าอายุครึ่งชีวิตของ ($t_{1/2}$)

ค่า clearance ของยา (Cl)

1.4 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติสำหรับตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์

หาค่าเฉลี่ยทางเลขคณิต (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ของตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น C_{max} , AUC_{0-t} และ $\text{AUC}_{0-\infty}$ แล้วนำผลการวิเคราะห์ยาซิสพลาตินจาก Paired Sample Test และยาเจฟิทีนิบ จาก One-Way ANOVA มาอธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าวที่มีต่อผลการตอบสนองต่อการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา

2. ผลการศึกษา

2.1 ลักษณะของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ

ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการจำนวน 8 ราย อายุเฉลี่ย 60 ปี เพศหญิง 1 ราย และเพศชาย 7 ราย ผู้ป่วยทั้ง 8 ราย เป็นมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous Cell Carcinoma ระยะของโรคพบว่ามีระยะ 2 1 ราย ระยะ 3 3 ราย ระยะ 4a 2 ราย และระยะ 4b 2 ราย

ตารางที่ 2 ลักษณะของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ

ผู้ป่วย	อายุ	เพศ	Performance Status	ชนิดของมะเร็งหลอดอาหาร	ระยะของโรค	จำนวนรอบทั้งหมดของการให้ยา
1	55	ชาย	2	Squamous cell	4b	3
2	69	ชาย	0	Squamous cell	3	3
3	71	ชาย	1	Squamous cell	3	2
4	59	ชาย	0	Squamous cell	4b	4
5	43	ชาย	0	Squamous cell	4a	4
6	64	ชาย	2	Squamous cell	2	2
7	53	หญิง	0	Squamous cell	3	6
8	64	ชาย	2	Squamous cell	4a	6

ผลการตอบสนองต่อการรักษ

ผลการตอบสนองที่ดีที่สุดในการรักษาของผู้ป่วย มี complete response 1 ราย และ partial response 7 ราย โดยมี 2 รายที่ได้รับการผ่าตัดหลอดอาหาร ค่ามัธยฐานของการติดตามผู้ป่วย (median follow-up time) เป็นระยะเวลา 15.3 เดือนจนถึงเดือนกรกฎาคม 2553 พบว่าปัจจุบันมีผู้ป่วยที่ยังมีชีวิต 1 ราย และเสียชีวิตแล้ว 7 ราย ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรค (median progression-free survival) ของผู้ป่วยในการศึกษานี้เท่ากับ 7.2 เดือน (95%CI: 3.09, 11.31) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยรวม (median overall survival) ของผู้ป่วยในการศึกษานี้เท่ากับ 11.27 เดือน (95%CI: .00, 27.76)

2.2 อาการไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์

Adverse Events	Total	G1	G2	G3	G4
Hematological					
Anemia	8	1	3	4	0
Leucopenia	7	5	1	1	0
Neutropenia	3	2	0	1	0
Digestive					
Vomiting	1	1	0	0	0
Diarrhea	6	2	3	1	0
Anorexia	1	1	0	0	0
Dysphagia	8	0	3	4	1
Skin					
Dry skin	6	6	0	0	0
Acne-like rash	3	3	0	0	0
Rash	5	5	0	0	0
Dermatitis	1	1	0	0	0
Metabolic and nutritional					
Weight loss	2	0	2	0	0
Other					
Infection	1	0	1	0	0
Esophagitis/ Mucositis	5	0	3	2	0
Renal failure	2	2	0	0	0

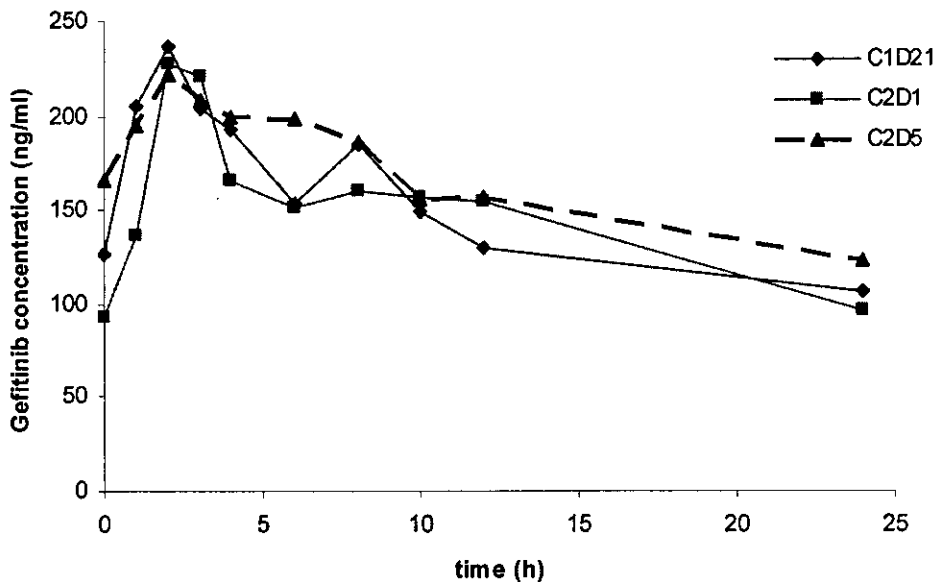
2.3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Analyses)

2.3.1 ผลการหาความเข้มข้นของยาเจฟิทิบในพลาสมา

ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา Gefitinib (ng/ml) ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย ได้แสดงไว้ดังตารางที่ 4 และรูปที่ 1 ดังนี้

ตารางที่ 4 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา Gefitinib (ng/ml) ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย

Time (h)	Mean Gefitinib (ng/ml)		
	Cycle 1 Day 21	Cycle 2 Day 1	Cycle 2 Day 5
0	126.37	93.33	166.16
1	204.82	136.40	195.16
2	237.09	227.15	221.49
3	203.65	221.26	208.94
4	192.76	166.10	199.79
6	153.91	150.81	198.12
8	184.42	159.80	185.59
10	149.08	156.46	155.46
12	130.19	154.35	157.31
24	106.50	96.95	122.87



รูปที่ 1 แสดงความเข้มข้นเฉลี่ยของยา Gefitinib (ng/ml) ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย

ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับยาเจฟิทิเนียม

ตารางที่ 5 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิเนียมในผู้ป่วย 8 ราย ที่ได้รับยาเจฟิทิเนียม 250 มก.

Subject	C _{max} (ng/ml)			AUC _{0-t} (ng.h/ml)			AUC _{0-∞} (ng.h/ml)			t _{1/2} (h)			T _{max} (h)			C _i (ml/h)			
	D21	D1	D5	D21	D1	D5	D21	D1	D5	D21	D1	D5	D21	D1	D5	D21	D1	D5	D21
1	35.09	96.52	107.8	291.15	833.77	1,028.51	451.65	1,069.08	1,400.00	6.86	11.34	14.16	1.00	1.00	4.00	0.55	0.23	0.18	0.18
2	170.13	133.67	310.25	1,581.18	2,157.46	3,997.37	6,300.47	2,484.00	5,604.31	26.29	7.17	13.24	2.00	3.00	2.00	0.04	0.10	0.04	0.04
3	927.82	775.3	580.34	5,914.66	7,736.84	8,199.37	7,473.39	15,967.13	14,532.79	4.17	24.08	18.72	2.00	2.00	1.00	0.03	0.02	0.02	0.02
4	89.49	191.57	167.87	1,497.73	2,688.05	3,073.50	8,382.82	6,357.80	9,142.30	74.13	32.07	40.96	8.00	4.00	6.00	0.03	0.04	0.03	0.03
5	120.46	215.11	166.33	2,440.46	4,403.49	3,141.80	6,113.88	9,649.86	9,431.57	32.02	25.18	41.02	4.00	10.00	2.00	0.04	0.03	0.03	0.03
6	142.73	78.98	225.98	2,262.00	1,423.75	4,552.73	3,069.70	3,587.83	14,002.33	11.49	33.50	39.10	3.00	2.00	8.00	0.08	0.07	0.02	0.02
7	144.60	180.29	196.05	2,937.53	2,988.49	2,301.53	15,667.15	3,989.66	16,482.80	75.97	11.13	122.69	2.00	2.00	4.00	0.02	0.06	0.02	0.02
8	364.03	317.36	277.53	6,945.70	5,583.10	5,105.59	16,073.37	11,112.87	15,674.18	28.28	23.69	38.65	6.00	4.00	2.00	0.02	0.02	0.02	0.02
Mean	249.29	248.00	254.02	2,983.80	3,476.87	3,925.05	7,941.55	6,777.28	10,783.78	32.40	21.02	41.07	3.50	3.50	3.63	0.10	0.07	0.04	0.04
SD	290.36	225.61	146.79	2,284.45	2,306.67	2,152.31	5,504.44	5,079.90	5,348.09	28.24	9.96	35.19	2.39	2.83	2.39	0.18	0.07	0.06	0.06

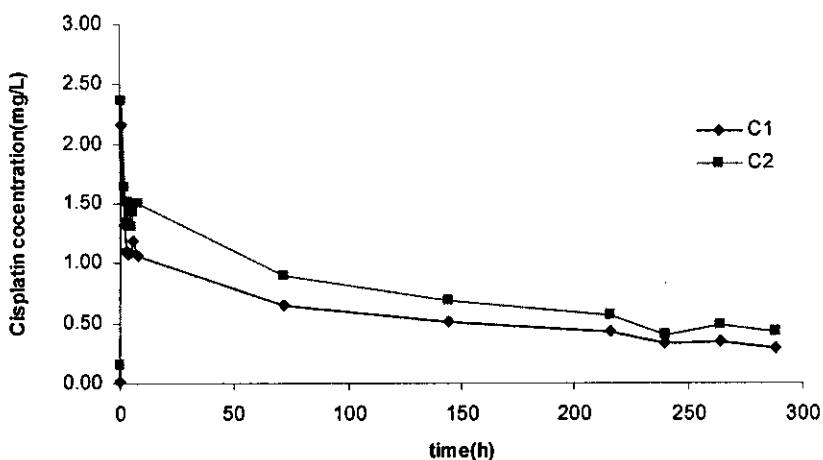
จากการวิเคราะห์หาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิเนียมโดยใช้ One-Way ANOVA พบว่าค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิเนียมในวันที่ D21 ของ Cycle 1, D1 และ D5 ของ Cycle 2 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p > 0.05)

2.3.2 ผลการหาความเข้มข้นของยาซิสพลาตินในพลาสมา

ความเข้มข้นเฉลี่ยของ Platinum (Pt) (mg/L) ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย แสดงไว้ดังตารางที่ 6 และรูปที่ 2 ดังนี้

ตารางที่ 6 ความเข้มข้นเฉลี่ยของ Platinum (mg/L) ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย

Time(h)	Mean Platinum (mg/L)	
	Cycle 1	Cycle 2
0	0.01	0.16
1	2.16	2.37
2	1.33	1.64
3	1.10	1.34
4	1.07	1.51
5	1.09	1.30
6	1.18	1.43
8	1.06	1.49
72	0.64	0.90
144	0.51	0.69
216	0.42	0.56
240	0.33	0.40
264	0.34	0.49
288	0.29	0.42



รูปที่ 2 แสดงความเข้มข้นเฉลี่ยของ Platinum (mg/L) ในพลาสมา ณ เวลาต่าง ๆ ของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย

ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซิสพลาติน

ตารางที่ 7 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาซิสพลาตินในผู้ป่วย 8 ราย ที่ได้รับ
ยาซิสพลาติน 65 มก./ตรม

Subject	C _{max} (mg/L)		AUC _{0-t} (mg.h/L)		AUC _{0-∞} (mg.h/L)		t _{1/2} (h)		T _{max} (h)		Cl (L/h)	
	C1	C2	C1	C2	C1	C2	C1	C2	C1	C2	C1	C2
1	0.76	1.88	79.95	105.24	123.91	268.22	169.29	171.17	1	1	0.56	0.26
2	1.10	1.18	70.60	64.76	91.45	100.44	144.51	164.90	1	1	0.77	0.70
3	1.87	2.72	124.32	252.42	177.02	353.72	152.21	140.43	1	2	0.40	0.20
4	1.78	3.42	120.75	206.60	211.13	407.76	116.02	139.43	1	1	0.57	0.29
5	4.84	3.14	307.98	302.50	401.70	374.64	141.22	111.12	1	1	0.19	0.20
6	1.84	1.76	163.32	233.89	231.02	326.03	161.84	155.77	1	1	0.30	0.21
7	2.49	2.40	196.87	213.87	347.37	317.00	248.38	162.46	1	1	0.20	0.22
8	2.56	2.44	183.93	225.14	252.50	281.48	132.03	130.17	1	1	0.26	0.23
Mean	2.16	2.37	155.96	200.55	229.51	303.66	158.19	146.93	1	1.13	0.41	0.29
SD	1.25	0.74	76.46	77.95	105.14	94.19	40.08	20.32	0	0.35	0.21	0.17

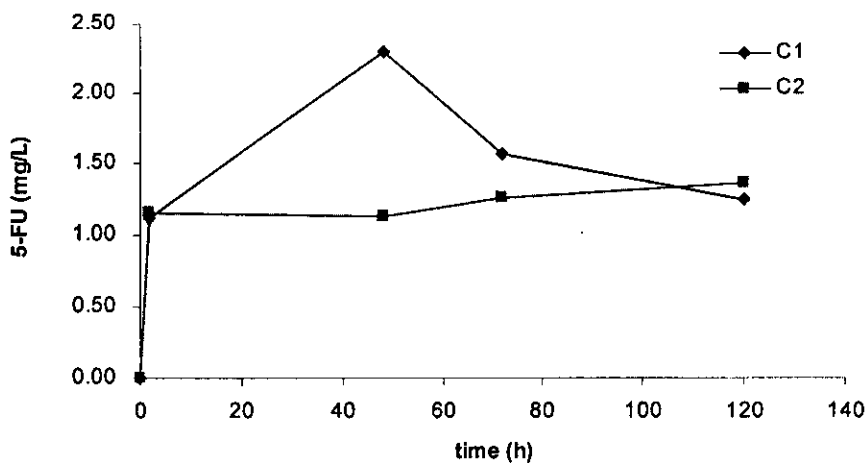
จากการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาซิสพลาตินโดยใช้ Paired Sample Test พบว่า AUC_{0-t} และ Cl มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยค่า AUC_{0-t} ใน Cycle 2 มีค่าสูงกว่าใน Cycle 1 และ Cl ใน Cycle 2 มีค่าน้อยกว่า Cycle 1

2.3.3 ผลการหาความเข้มข้นของยาไฟร์อพยูในพลาสมา

ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา 5-FU (mg/L) ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย ที่ดำเนินการวิเคราะห์ผลเสร็จเรียบร้อยแล้วแสดงไว้ดังตารางที่ 8 และรูปที่ 3 ดังนี้

ตารางที่ 8 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา 5-FU (mg/L) ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย

Time(h)	Mean 5-FU (mg/L)	
	Cycle 1	Cycle 2
0	0.00	0.00
2	1.12	1.15
48	2.30	1.13
72	1.56	1.26
120	1.25	1.36



รูปที่ 3 แสดงความเข้มข้นเฉลี่ยของยา 5-FU (mg/L) ในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย

ในผู้ป่วยทั้ง 8 รายพบว่าข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้งสามชนิดไม่ได้มีความสัมพันธ์ต่อผลการตอบสนองของการรักษาหรือผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ

สรุปผลการศึกษา

สรุปผลค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของการศึกษาการใช้ยาเจฟีทิโนบ ซิสพลาติน และไฟว์เอฟยู เมื่อให้ร่วมกันในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร ในตารางที่ 5 ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทิโนบในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ค่า C_{max} ในแต่ละวันของการศึกษามีค่าไม่แตกต่างกัน AUC_{0-t} ในวันที่ 5 ของรอบการให้ยาที่ 2 เพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ไม่แตกต่างกันมาก ส่วนการศึกษายาซิสพลาตินค่า C_{max} จากการวิเคราะห์ทั้งสองรอบการให้ยามีค่าไม่แตกต่างกัน แต่พบความแตกต่างใน AUC_{0-t} โดยค่า AUC_{0-t} ในรอบการให้ยาที่ 2 มีค่าเพิ่มขึ้น (AUC_{0-t} รอบการให้ยาที่ 1 มีค่า 155.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{0-t} ในรอบการให้ยาที่ 2 มีค่า 200.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$) และค่า CI ในรอบการให้ยาที่ 2 มีค่าน้อยกว่ารอบการให้ยาที่ 1 (CI รอบการให้ยาที่ 1 มีค่า 0.41 mL/h, CL รอบการให้ยาที่ 2 มีค่า 0.29 mL/h) ซึ่งทำให้ทราบว่าในรอบการให้ยาที่ 2 มีการกำจัดยาออกจากร่างกายน้อยกว่าในรอบการให้ยาที่ 1 ดังนั้นความเข้มข้นยาซิสพลาตินในเลือดของรอบการให้ยาที่ 2 จึงเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยทั้ง 8 รายพบว่าข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้งสามชนิดไม่ได้มีความสัมพันธ์ต่อผลการตอบสนองของการรักษาหรือผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 9 สรุปผลค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของการศึกษาการใช้ยาเจฟีทิโนบ และซิสพลาติน เมื่อให้ร่วมกันในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

Dose	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	CI (mL/h)
Gefitinib 250 mg						
Cycle1 Day 21	0.25	2.98	7.94	32.40	3.50	0.10
Cycle2 Day 1	0.25	3.48	6.78	21.02	3.50	0.07
Cycle2 Day 5	0.25	3.93	10.78	41.07	3.63	0.04
Cisplatin 65 mg/m^2						
Cycle1	2.16	155.96	229.51	158.19	1	0.41
Cycle2	2.37	200.55	303.66	145.93	1.13	0.29

บทวิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่รายงานข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิบิซีสฟลาติน และไฟว์เอฟยู เมื่อบริหารยาร่วมกันในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell เพื่อศึกษาปัจจัยด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าวที่มีผลต่อการตอบสนองการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา

จากการศึกษาค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า AUC_{0-4} และ CI ของยาซิสฟลาตินมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า AUC_{0-4} ในรอบการให้ยาที่ 2 มีค่าเพิ่มขึ้นซึ่งสอดคล้องกับการที่ค่า CI ในรอบการให้ยาที่ 2 มีค่าน้อยกว่ารอบการให้ยาที่ 1 คือมีการขับยาออกจากร่างกายน้อยลง ทำให้มีความเข้มข้นของยาซิสฟลาตินในเลือดเพิ่มขึ้น

Bergman และคณะ ทำการศึกษาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินในอาสาสมัครปกติพบว่ามีค่า C_{max} 130 (SD=45.9) ng/ml, T_{max} 5.42 h, $t_{1/2}$ 26.9(SD=5.16) h, $AUC_{0-\infty}$ 3,850 (SD=1,690) ng.h/ml¹⁴ เมื่อพิจารณาถึงการดูดซึมของยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินโดยทั่วไปนั้น ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดที่เวลา 3 ถึง 7 ชม. โดยค่าเฉลี่ยของการดูดซึมของยาอย่างสมบูรณ์ในผู้ป่วยมะเร็งเท่ากับ 59% และการดูดซึมของยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินจะไม่ถูกรบกวนโดยอาหารอย่างมีนัยสำคัญ¹⁵ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 รายอยู่ในช่วงเวลาดังกล่าว (ตารางที่ 4)

นอกจากนี้การกระจายตัวของยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินจะมีปริมาตรการกระจายยาเฉลี่ยที่สภาวะคงที่ (steady state) ของยาเท่ากับ 1,400 ลิตร แสดงให้เห็นว่ายามีการกระจายตัวสู่เนื้อเยื่อของร่างกายอย่างกว้างขวาง การจับตัวของยากับโปรตีนในพลาสมามีประมาณ 90 % ยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินมีการจับตัวกับอัลบูมินในซีรัมและ α 1-acid glycoprotein ยาซิสฟลาตินเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำยาจะถูกกระจายตัวเข้าไปอย่างรวดเร็วในเนื้อเยื่อโดยจะมีความเข้มข้นของยาสูงในไต ตับ มดลูก รังไข่ และปอด ส่วนยาไฟว์เอฟยูมีการกระจายตัว 22% ในร่างกายส่วนที่เป็นน้ำสามารถซึมผ่านเข้าไปใน extracellular fluid และ CSF

การศึกษาของ Giaccone และคณะ¹⁶ แสดงให้เห็นว่าไม่มีการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านระหว่างยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินหรือเจมิซิทาบิน เมื่อให้ยาร่วมกัน ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma ให้ผลการศึกษาที่ดำเนินการในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma ให้ผลการศึกษาคล้ายคลึงกันนั่นคือไม่พบการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินและไฟว์เอฟยู เมื่อบริหารยาร่วมกัน แต่การศึกษาของ Veronesse และคณะในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่เมื่อให้ยาเคมีบำบัดไฟว์เอฟยู ลิวโคโวริน และไอริโนทีแคน ร่วมกับยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินพบว่า เกิดพิษของยามากกว่าที่คาดไว้¹⁷

ในส่วนของการเมแทบอลิซึมของยาที่ศึกษาในครั้งนี้นั้น ยาเจฟิทิบิซีสฟลาตินมีการเกิดเมแทบอลิซึมผ่านตับโดย Cytochrome P-450, isoenzyme 3A4 (CYP3A4) ส่วนยาซิสฟลาตินไม่ใช่

เอนไซม์ในการเมแทบอลิซึมยา แต่ถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้โดย sulfhydryl groups ไปจับแบบพันธะโควาเลนต์ กับ glutathione และ thiosulfate ส่วนของยาไฟร์เอพยูมีเมแทบอลิซึมเกิดขึ้นที่ตับ 90% โดยผ่านเอนไซม์ dehydrogenase ดังนั้นยาเจฟิทีนิบอาจมีโอกาสดเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interaction) กับยาอื่นๆ ได้มาก เนื่องจากมีการเมแทบอลิซึมผ่าน Cytochrome P-450 เช่น warfarin, phenytoin เป็นต้น

ยาเจฟิทีนิบ, ซิสพลาติน, และไฟร์เอพยู มีการขับยาออกจากร่างกายในส่วนที่ต่างกัน โดยการขจัดยาเจฟิทีนิบในพลาสมามีค่าประมาณ 500 มล./นาที การขับยาออกจากร่างกายส่วนใหญ่ขับออกทางอุจจาระ และน้อยกว่า 4% ของยาที่รับประทานจะถูกขับออกทางไต ส่วนยาซิสพลาตินนั้นร่างกายส่วนใหญ่จะขับออกทางไตประมาณ 90% และขับออกทางอุจจาระ 10% ส่วนของยาไฟร์เอพยูมีการขับจากออกจากร่างกายภายในเวลา 6 ชั่วโมงทางปอดในรูปของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ และทางไตในสภาพยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงอีก 5% ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่องอาจต้องมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสม

อาการข้างเคียงของยาเจฟิทีนิบที่พบบ่อยแต่ไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง (ระดับ 1 หรือ 2) ได้แก่ อาการทางระบบผิวหนังโดยอาจเกิด ผื่นคัน ผิวแห้ง และอาการในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการท้องเสีย คลื่นไส้อาเจียน นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนเพลียเล็กน้อย หรือ มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ของตับ¹⁸⁻²⁰ การศึกษานี้พบว่าข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้งสามชนิดไม่ได้มีความสัมพันธ์ต่อผลการตอบสนองการรักษาหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents (volume VIII). Lyon: IARC scientific publications; 1999.
2. Prechavittayakul, P (Editor). Tumor registry. Statistical report 2001. Songkhla: Songklanagarind Hospital; 2001.
3. Urba S. Esophageal cancer: preoperative or definitive chemoradiation. *Ann Oncol* 2004; 15 (Suppl 4); iv 93- 6.
4. Scheithauer W. Esophageal cancer: chemotherapy as palliative therapy. *Ann Oncol* 2004; 15 (Suppl 4); iv 97-100.
5. Ross JS, Schenkein DP, Pietrusko R, et al. Targeted therapies in cancer 2004. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 122 : 598-609.
6. Slichenmyer WJ, Fry DW. Anticancer therapy targeting the erbB family of receptor tyrosine kinases. *Semin Oncol* 2001; 28: 67-79.
7. Sunpaweravong P, Sunpaweravong S, Puttawibul P, et al. Epidermal growth factor receptor and cyclinD1 are independently amplified and overexpressed in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004. Oct 19; (Epub ahead of print)
8. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, et al. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib (Iressa, ZD 1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Annals of Oncology* 2003; 14: 922-30.
9. Goss G, Hirte H, Miller WH Jr, Lorimer IAJ, Stewart D, Batist G, et al. A phase I study of oral ZD 1839 given daily in patients with solid tumors: IND 122, a study of the investigational new drug program of the national cancer institute of Canada clinical trials group. *Investigational New Drugs* 2005; 23: 147-55.
10. Veronese ML, Sun W, Giantonio B, Berlin J, Shults J, Davis L, et al. A phase II trial of gefitinib with 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1846-9.
11. Giaccone G, Gonzalez-Larriba JL, van Oosterom AT, Alfonso R, Smit EF, Martens M, et al. Combination therapy with gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, gemcitabine and cisplatin in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology* 2004; 15: 831-8.

12. Miller VA, Johnson DH, Krug LM, Pizzo B, Tyson L, Perez W, et al. Pilot trial of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib plus carboplatin and paclitaxel in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2094-100.
13. Jones HK, Stafford LE, Swaisland HC, Payne R. A sensitive assay for ZD 1839 (Iressa) in human plasma by liquid-liquid extraction and high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection: validation and use in Phase I clinical trials. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 29: 221-8.
14. Bergman E, Forsell P, Persson EM, Knutson L, Dickinson P, Smith R, et al. Pharmacokinetics of gefitinib in humans: the influence of gastrointestinal factors. *Int J Pharm.* 2007 Aug 16; 341(1-2):134-42. Epub 2007 Apr 6.
15. Swaisland H, Laight A, Stafford L, Jones H, Morris C, Dane A, et al. Pharmacokinetics and tolerability of the orally active selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(4): 297-306.
16. Giaccone G, González-Larriba JL, van Oosterom AT, Alfonso R, Smit EF, Martens M, et al. Combination therapy with gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, gemcitabine and cisplatin in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2004 May; 15(5): 831-8.
17. Veronese ML, Sun W, Giantonio B, Berlin J, Shults J, Davis L, et al. A phase II trial of gefitinib with 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2005 May 23; 92(10): 1846-9.
18. Baselga J, Rischin D, Ranson M, Calvert H, Raymond E, Kieback DG, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol.* 2002 Nov 1;20 (21): 4292-302.
19. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, et al. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol.* 2003 Jun; 14(6):922-30.
20. Blackledge G, Averbuch S. Gefitinib ('Iressa', ZD1839) and new epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Cancer.* 2004 Feb 9; 90(3): 566-72.