

รายการอ้างอิง



ภาษาไทย

คเชนทร์ วงศ์สถาพรชัย , สุภานันท์ แจ่มสว่าง, พิสิษฐ์ ศิริสัตยะวงศ์, ธงชัย เฉลิมชัยกิจ ,

วรา พานิชเกรียงไกร, มีนา สาริกะภูมิ และชัยยศ ธารรัตน์. 2541. การศึกษา

เภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในสุนัขโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง. ประมวลเรื่องการประชุมวิชาการทางสัตวแพทย์ ครั้งที่ 24 วันที่ 5-7 สิงหาคม 2541. กรุงเทพฯ หน้า 318-336.

สัมฤทธิ์ สิงหาษา . กัญชวยทยา-อะคาโรวุทยาการแพทยและสัตวแพทย.กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2538 .หน้า 329-332.

อัศวิน กิ่งแก้ว และคณะ. ประสิทธิภาพร่วมของยาอะมิทราซ(Amitraz)กับไอเวอร์เมคติน

(Ivermectin) ในการรักษาโรคขี้เรื้อนชุมชนในสุนัข. ประชุมวิชาการของมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ครั้งที่ 32.สาขาสัตว สัตวแพทยศาสตร์ ประมง ระหว่าง 3-5 กุมภาพันธ์. 2537.หน้า 335-345

อาคม สังข์วานนท์.กัญชวยทยาทางการแพทยและสัตวแพทย.โครงการตำรานิติคดีคณะ

สัตวแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ปีการศึกษา 2529-2530.หน้า 350-353.

ภาษาอังกฤษ

Baggot,O. and Mckellar, Q.A. The absorption, distribution and elimination of

anthelmintic drugs : the rule of pharmacokinetics. Veterinary Pharmacology and Therapeutics 17 (1994) : 409-419.

Barragry,T.B. A review of pharmacology and clinical uses of ivermectin. Canadian

Veterinary Journal 28 (1987) : 512-517.

Benjamin,M.M. Outline of veterinary clinical pathology. USA : Iowa State University

Press,1961. pp .35-60.

- Bennett,D.G. Clinical pharmacology of ivermectin. Journal American Veterinary Medicine Association 189 (1986) :100-104.
- Benz,G.W.,Roncalli,R.A.,and Gross,S.J. Use of ivermectin in cattle, sheep, goat and swine. In W.C. Campbell (ed.) , Ivermectin and abamectin. New York : Springe-Verlag,1989. pp. 73-86.
- Bressolle,F.,Bromet-Petit,M. and Audran,M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods applications to pharmacokinetics. Journal of Chromatography B 686 (1996) : 3-10.
- Campbell,W.C. Mode of action of ivermectin. In W.C. Campbell (ed.), Ivermectin and abamectin. New York : Springe-Verlag ,1989. pp.73-86,245-249.
- Campbell,W.C.and Benz,G.W. Ivermectin: a review of efficacy and safety. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 7(1984) :11-16.
- Chiu. et.al. Absorption, tissue distribution and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep and rat. Journal Agriculture Food and Chemistry 38 (1990) : 2072-2078.
- Clark,J.N.,Daurio,C.P.,Skelly B.J.,Cheung,E.N. and Jeffcoat,A.R. Pharmacokinetics of [³ H] ivermectin in the dog following oral administration of a beef-based chewable formulation containing ivermectin alone or in combination with pyrantel pamoate.Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 15 (1992) : 217-220.
- Daurio,C.P,Cheung,E.N.,Jeffcoat,A.r. and Skelly,B.J. Bioavailability of ivermectin administered orally to dogs. Veterinary Research Communication 16 (1992) : 125-130.
- Dawning,G. The determinative method for assay ivermectin residues in tissue and plasma. In W.C. Campbell (ed.) , Ivermectin and abamectin.. New York : Springe-Verlag,1989 pp. 324-335.

- Dickinson,C.M. Improved high-performance liquid chromatographic method for quantitative of ivermectin in whole blood, serum or muscle tissue. Journal of chromatography 528 (1990) : 250-257.
- Dipiro,J.,Blouin,R.A.,Pruemmer,J.M.,Spruij,W.J. Concepts in clinical pharmacokinetics. a self-instruction course. USA : American Society of Health System Pharmacists, 1996. pp. 66-72.
- Evan,D.V.,Rohrer,S.P.Binding characteristics of ivermectin in plasma from collie dogs. Veterinary Research Communication 14 (1990) :157-165.
- Fink,D.W. Ivermectin.Klaus.Florey (ed.) Analytic profiles of drug substance Vol .17. California: Academic Press.,1988 pp 155-184
- Fink,D.W. and Porras,A.G. Pharmacokinetic of ivermectin in animals and humans. In W.C. Campbell (ed.), Ivermectin and abamectin. New York : Springe-Verlag,1989. pp.113-130.
- Fisher,M.H. and Mrozik,H. Chemistry. In W.C. Campbell (ed.), Ivermectin and abamectin. New York : Springe-Verlag,1989. pp.1-23.
- Greene,M.B.,Brown,K.R. and Taylor,H.R. Use of ivermectin in humans. In W.C. Campbell (ed.), Ivermectin and abamectin. New York : Springe-Verlag,1989. pp.311-321.
- Hopkins,K.D.,Marcella,K.L. and Strecker,A.F. Ivermectin toxicosis in dog. Journal American Veterinary Medicine Association 97 (1990) : 93-94.
- Lankas,G.R. and Gordon,L.R. Toxicology. In W.C. Campbell (ed.), Ivermectin and abamectin. New York : Springe-Verlag,1989. pp. 89-112.
- Mckellar,Q.A and Benchaoui,H.A. Avermectin and milbemycin. Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics 19 (1996) : 331-351.
- Medleau,I. Using ivermectin to treat parasitic dermatoses in small animals. Veterinary Medicine (August1994) : 770-774.
- Muller,G.H.,Kirk,R.W. and Scott,D.W .Cutaneous parasitology .In Small animal

dermatology Forth edition , Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1989.

pp. 376-394.

Oehler,D and Miller,J.A. Liquid chromatographic determination of ivermectin in bovine serum. Journal Association Analytic Chemistry 72 (1989) : 1989.

Paradis,M. and Laperriere,E. Efficacy of daily ivermectin in dog with amitraz-resistant generalised demodicosis. Veterinary Dermatology 3 (1992) : 85-88.

Paul,A.J., Todal,K.S.and Acre,K.E .Efficacy of ivermectin chewable tablets and two new ivermectin tablet formulations against *Dirofilaria immitis* larvae in dogs. American Journal of Veterinary Research 53(1991) :1922-1923.

Paul,A.J.,Tranquilli,W.J.,Seward,R.L.,Todd,K.K. and Dipietro,J.A. Clinical observation in collies given ivermectin orally. American Journal of Veterinary Research 46 (1987) : 684-685.

Plumb,D.C., Veterinary drug handbook .(2nd ed) .USA :Iowa State University Press,1994
pp.340-344

Prichard,R.K.,Steel,J.W.,Lacey and Hennessy,D.R. Pharmacokinetic of ivermectin in sheep follow intravenous, intra-abomasal or intraruminal administration. Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics 8 (1985) : 88-94.

Rew, R.S. and Mckenzie. Anthelmintic chemotherapy. In F. Prescott. and B.J. Desmond (eds.), Antimicrobial therapy in veterinary medicine.U.S.A : Iowa. State University Press,1993. pp.393-395.

Robinson,E.L. Antinematodal drugs. In E. Lesies and Mcdonald (eds), Veterinary phamacology and therapeutic. USA : Iowa State University Press , 1988.

pp. 916-918

Roder,J.D.,An overview of ivermectin toxicosis . Veterinary Human Toxicology 6 (1998) : 369-370.

- Tranquilli,W.J.,Paul, A.J. and Seward R.L. Ivermectin plasma concentration in collies sensitive to ivermectin-induced toxicosis. American Journal of Veterinary Research 50 (1989) : 769-770.
- Tranquilli,W.J., Paul, A.J. and Todd, K.S. Assessment of toxicosis induced by high-dose administration of milbemycin oxime in collies. American Journal of Veterinary Research 52 (1991) : 1170-1172.
- Scott,E.W.,Kinabo,L.D. and Mckellar,Q.A. Pharmacokinetic of ivermectin after oral or percutaneous administration to adult milking goats. Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics 13 (1990) : 432-435.
- Scott,E.W. and Mckellar,Q.A. The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs. Veterinary Research Communication 16 (1992) : 139-146.
- Shargel,L.YU ABC ,editors.Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 3rd ed. Connecticut: Prentice-Hall International Inc.; 1993.
- Sosna, C.B. and Medleau ,L. Treating parasitic skin conditions. Veterinary Medicine 87 (1992) : 573-586.
- Vaughn,D.M. et al. Determination of homovanillic acid , 5-hydroxyindoleacetic acid and pressure in the cerebrospinal fluid of collie dogs following administration of ivermectin. Veterinary Research Communication 13(1989):47-55.
- Wagner,J.G .Fundamental of clinical pharmacokinetic. .USA:The Hamilton Press .Inc, 1975. pp 129-145.
- Welling,P.G.Pharmacokinetics processs and mathematics.USA. : American Chemical Society,1986. pp.229-235.
- Wilkinson,G.T. and Harvey,R.G. Color atlas of small animal dermatology -a guide to diagnosis. Spain : Mosby-Wofe an Imprint of Times Mirror International Publishers,1994. pp. 73-76.

ภาคผนวก

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้ model independent

พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the concentration – time curve from time 0 to infinity, $AUC_{0,\infty}$) คำนวณโดยใช้ trapezoidal rule

$$AUC_{0,\infty} = AUC_{0-c} + AUC_{c-\infty}$$

$$AUC = \sum (C_2 + C_1) / 2 \times (t_2 - t_1)$$

$$AUC_{c-\infty} = C_{last} / \beta$$

AUC = พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา

$AUC_{0,\infty}$ = พื้นที่ใต้กราฟจากความเข้มข้น ที่เวลา 0 ถึง ∞

$AUC_{c-\infty}$ = พื้นที่ใต้กราฟจากความเข้มข้นสุดท้ายถึง ∞

C = ความเข้มข้นที่เวลาใดๆ

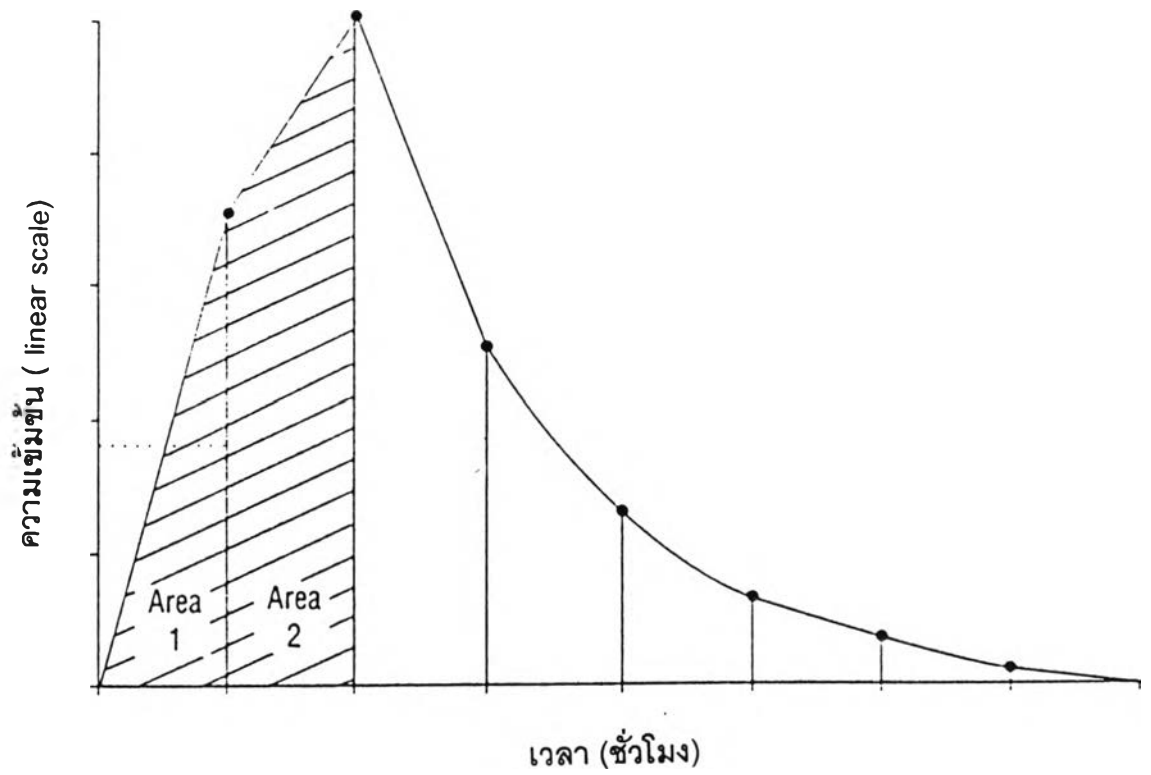
C_{last} = ความเข้มข้นสุดท้ายที่วัดได้

β = อัตราการกำจัดยา (Terminal rate constant)

t = เวลา

เวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (time to peak, T_{max}) หน่วยเป็นชั่วโมง หาได้จากข้อมูลระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลาในสุนัขแต่ละตัว

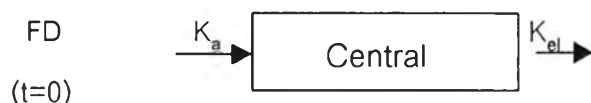
ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในร่างกาย (peak concentration, C_{max}) หาได้จากข้อมูลระหว่างความเข้มข้นของยาในซีรัมกับเวลา ในสุนัขแต่ละตัว หน่วยเป็น นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร



รูปที่ 1 การคำนวณพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาโดย Trapezoidal rule

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้ model dependent

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ใน one- compartmental model first -order adsorption และ first – order elimination



รูปที่ 2 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายแบบ one-compartmental model

อัตราคงที่ของการขจัดยา (elimination rate constant, K_{el}) คือ% ของยาที่กำลังจัดออกในแต่ละชั่วโมง หน่วยเป็น ชั่วโมง⁻¹ หาได้จากความชันส่วนปลายของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา

$$K_{el} = \text{Ln} (C_1/C_0) / t_1-t_0$$

ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา(elimination half life, $T_{1/2}$) ระยะเวลาที่ยาลดระดับลงครึ่งหนึ่ง หน่วยเป็น ชั่วโมง

$$T_{1/2} = 0.693 / K_{el}$$

ปริมาตรปรากฏของการกระจายตัว (apparent volume of distribution, V_d) หน่วยเป็น ลิตรต่อกิโลกรัม

$$V_d = CL / K_{el}$$

$$CL = \text{เคลียร์รังก์}$$

เคลียร์ร่านซ์ (clearance ,CL) หน่วยเป็น ลิตรต่อชั่วโมง

$$CL = F \cdot \text{Dose} / AUC_{0-\infty}$$

Dose = ปริมาณยาที่บริหาร

อัตราเร็วคงที่ของการดูดซึม (absorption rate constant, K_a) คำนวณได้จาก residual method มีหน่วยเป็นชั่วโมง⁻¹

การคำนวณค่าพื้นที่ใต้กราฟ (area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, $AUC_{0-\infty}$) พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา คำนวณโดยใช้ residual method (feathering หรือ peeling method)

การคำนวณค่าพื้นที่ใต้กราฟ และค่า K_a โดย residual method (Shargel, 1993).

1. plot ข้อมูลระหว่างความเข้มข้น กับเวลา ลงในกระดาษ semilog
2. หาค่า β จากความชันของเส้นกราฟส่วนปลาย terminal phase และ B จาก

Y – intercept

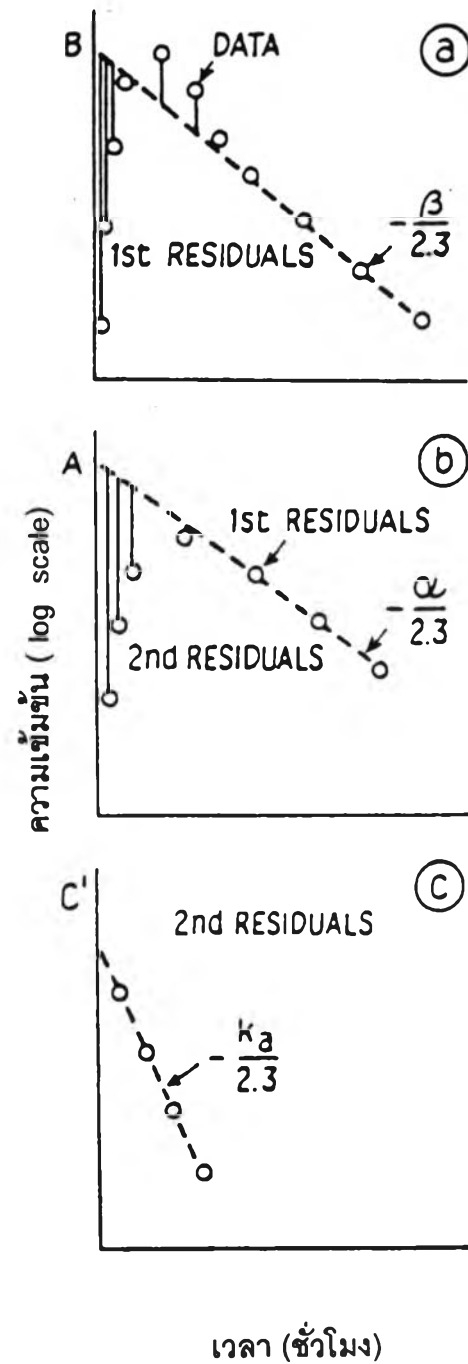
3. หาค่า first residual ($C - C^{\wedge}$) โดยการลบกันระหว่างความเข้มข้นจริง (C) กับค่าประมาณจากการลากเส้นตัดกับแกน Y ที่เวลาเดียวกัน (C^{\wedge})

4. เลือก จุดที่เป็นเส้นตรงเรียงกันอย่างน้อย 3 จุดมาลากเป็นเส้นตรง หาค่า k_a จากความชันที่ได้จาก first residual และ A จากจุดตัดแกน Y (A มีค่าเท่ากับ $FDk_a/V(k_a - k_{el})$)

5. พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลามีค่าเท่ากับ

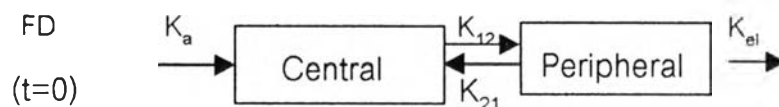
$$AUC_{0-\infty} = FD/Vk_{el}$$

$$\text{หรือ } AUC_{0-\infty} = A(k_a - k_{el}) / k_a k_{el}$$



รูปที่ 3 แสดงการคำนวณพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาและอัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมของยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายเป็นแบบ one compartmental model โดยใช้ residual method

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ใน two- compartmental model first -order adsorption และ first – order elimination



ภาพที่ 4 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายเป็นแบบ two -compartmental model

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ระดับความเข้มข้นของยาที่เวลาใด ๆ

$$C_{pt} = A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t) + C \exp(-k_a t)$$

A, B, C = จุดตัดแกน Y ของกราฟเส้นตรงที่ร่างบนกระดาษ semilog

α = absorption rate constant ความชันของ residual line

β = elimination rate constant ความชันของเส้นกราฟส่วนปลาย

k_a = first order absorption rate constant

ปริมาตรปรากฏของการกระจายตัว (apparent volume of distribution, V_d) หน่วยเป็น ลิตรต่อ กิโลกรัม

$$V_d = F \cdot D / (A+B)$$

F = bioavailability

ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดออก (elimination half life, $T_{1/2}$) ระยะเวลาที่ยาลดระดับลงครึ่งหนึ่ง หน่วยเป็น ชั่วโมง

$$T_{1/2} = 0.693 / \beta$$

เคลียร์รันซ์ (clearance, CL) หน่วยเป็น ปริมาตร / เวลา เช่น ลิตรต่อชั่วโมง หรือ มิลลิลิตรต่อนาที

$$CL = F \cdot D / AUC_{0,\infty}$$

อัตราเร็วคงที่ของการดูดซึม(absorption rate constant, K_a) คำนวณได้จาก residual method มีหน่วยเป็นชั่วโมง⁻¹

พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา(area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, $AUC_{0,\infty}$) คำนวณโดยใช้ residual method (feathering หรือ peeling method)

การคำนวณค่าพื้นที่ใต้กราฟ และค่า K_a โดย residual method (Welling,1986)

หลักการ การดูดซึมยาจากบริเวณที่บริหารต้องเป็นแบบ first order ขณะที่มีการดูดซึมยา จะมีการกระจายไปจากเลือด(central compartment)ไปยังเนื้อเยื่อ(peripheral compartment)ไปพร้อม ๆ กัน เมื่อถึงจุดสมดุลจะค่อย ๆ กำจัดออก และสมมติ $K_a \gg K_e$

1. plot ข้อมูลระหว่างความเข้มข้น กับเวลา ลงในกระดาษ semilog
2. หาค่า β จาก terminal phase และ B จาก Y – intercept
3. first residual ($C - C^*$) โดยการลบกันระหว่างความเข้มข้นจริง (C)กับค่าประมาณจากการลากเส้นตัดกับแกน Y ที่เวลาเดียวกัน (C^*)

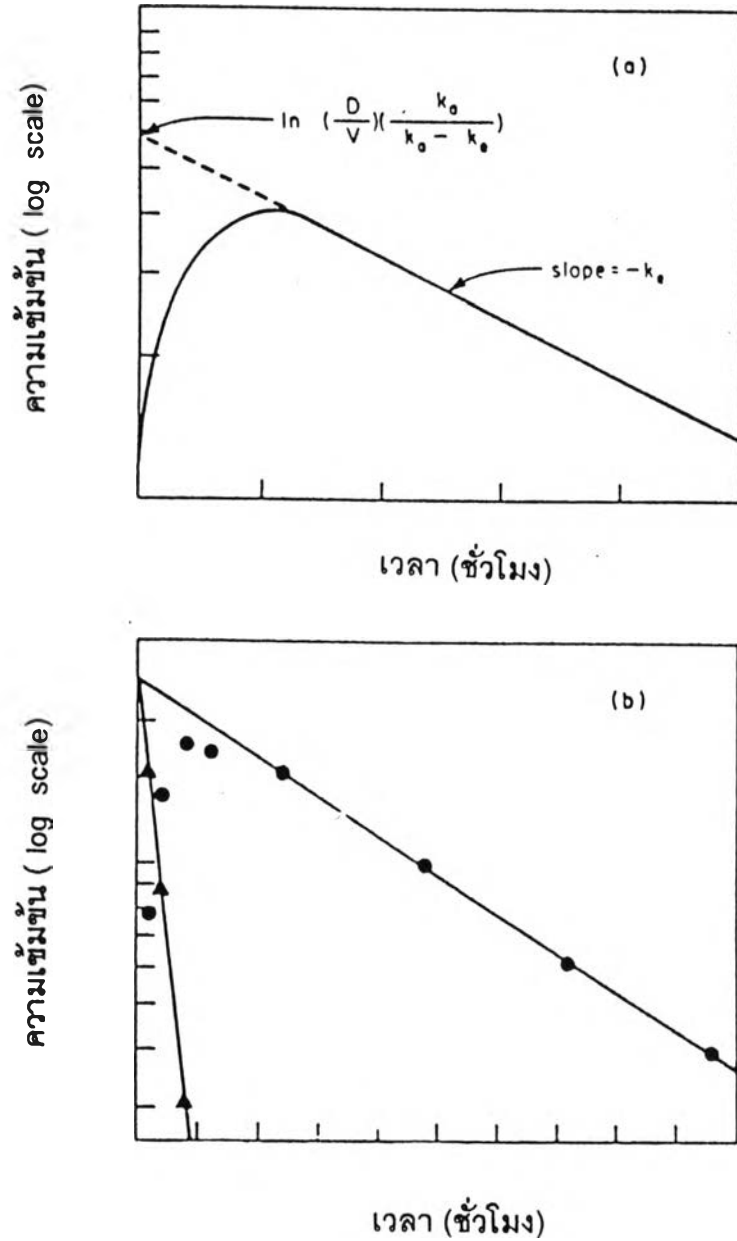
$$\text{residual} = A e^{-\alpha t} = C_{pt} - B e^{-\beta t}$$

4. เลือก จุดที่เป็นเส้นตรงเรียงกันอย่างน้อย 3 จุดมาลากเป็นเส้นตรง หาค่า α จากความชันที่ได้จาก first residual และ A จาก Y – intercept

5 second residual ($C - C^{**}$) โดยการลบกันระหว่างความเข้มข้นจริง (C)กับค่าประมาณจากการลากเส้นตัดกับแกน Y ที่เวลาเดียวกันของเส้น first residual(C^{**}) ได้ค่า C_0 จากกราฟ และเลือกจุดนำมาลากเป็นเส้นตรง หาค่าความชันจาก second residual

- 6 พื้นที่ใต้กราฟ มีค่าเท่ากับ

$$AUC_{0,\infty} = A/\alpha + B/\beta + C_0/K_a$$



รูปที่ 5 แสดงการคำนวณพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาและอัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมของยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายเป็นแบบ two compartmental model โดยใช้ residual method

เภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาซ้ำ (Multiple dosing)

การให้ยามากกว่า 1 ครั้ง ถ้าระยะเวลาในการให้ยาแต่ละครั้งสั้นกว่า 3.5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาจะเกิดการสะสมของยาในร่างกายจนระดับยาขึ้นถึง steady state เมื่อเวลาผ่านไป 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต

ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ steady state (average concentration at steady state)

$$C_{av.\infty} = [AUC_{t1-t2}] / \tau$$

อัตราการสะสมของยา (drug accumulation, R) การให้ยาก่อนที่ยาจะขับออกจากร่างกายจนหมด ทำให้มีการสะสมของยาขึ้น

$$R = (C^{\infty})_{max} / (C_{n-1})_{max}$$

$(C^{\infty})_{max}$ = ความเข้มข้นสูงสุดของยาที่ steady state

$(C_{n-1})_{max}$ = ความเข้มข้นสูงสุดของการได้รับยาครั้งแรก

หลักการ superposition (John G., 1975)

หลักการ superposition สามารถใช้ทำนาย ระดับความเข้มข้นของยา หรือประมาณค่า loading dose จากการให้ยาเพียง 1 ครั้ง วิธีการนี้สามารถคำนวณได้จากข้อมูลดิบและให้ค่าที่ถูกต้องเมื่อ

1. ยาที่มีการขจัดออกแบบ first order

2. ขนาดยาและระยะห่างของการให้ยามีค่าคงที่

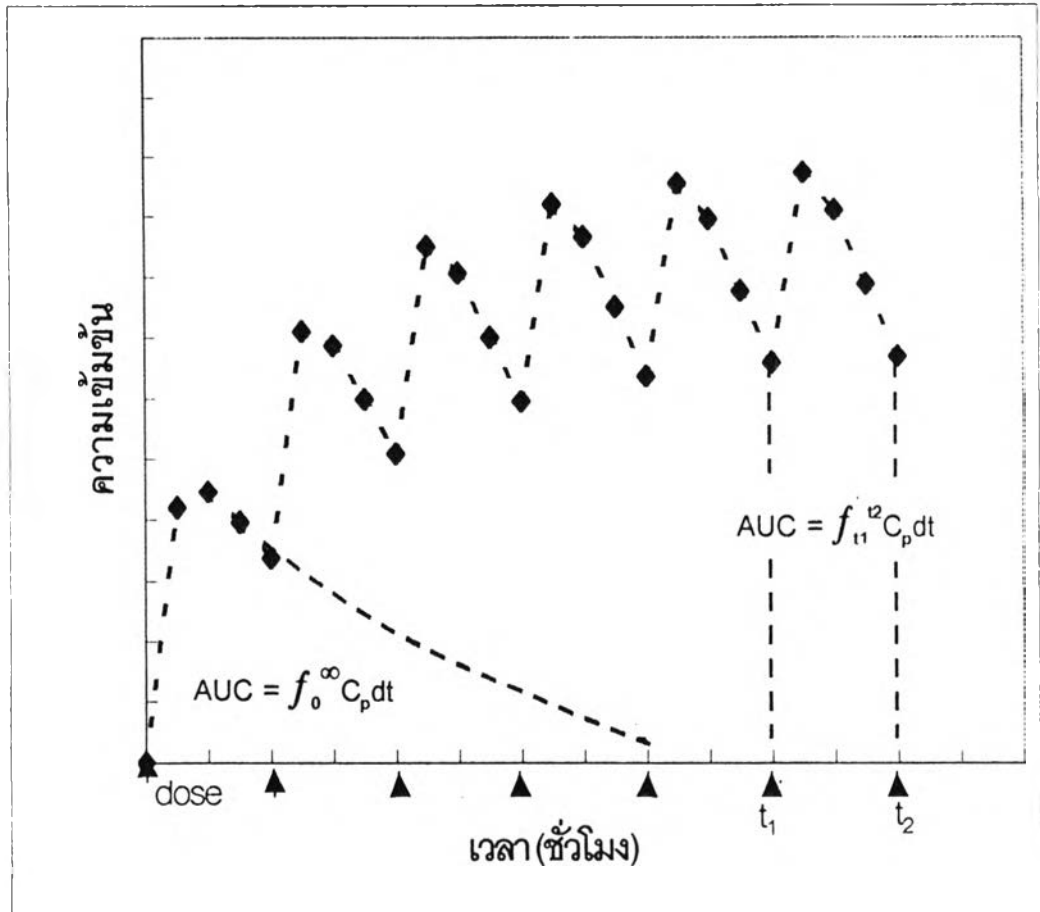
3. ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ภายหลังให้ยาครั้งแรกไม่มีผลกระทบต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ภายหลัง

4. สิ่งที่ทำให้ไม่เป็นไปตามหลักการได้แก่ การเปลี่ยนแปลงพยาธิสรีระวิทยาของร่างกาย สภาวะอิมมิตัวของ drug carrier ในร่างกาย enzyme induction และ enzyme inhibition

หลักการ

พื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่ 0 ถึง ∞ ($AUC_{0,\infty}$) เมื่อให้ยาเพียงครั้งเดียวมีค่าเท่ากับ AUC ของ Dose ต่างๆ ที่ steady state

$$AUC(\int_0^{\infty} C_p dt) = AUC(\int_{t1}^{t2} C_p dt)$$



รูปที่ 6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาภายหลังการให้ยาเพียงครั้งเดียวและ การให้ยาซ้ำหลาย ๆ ครั้งจนระดับยาถึง steady state

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวอรทัย เต็กบุญตาม เกิดเมื่อวันที่ 28 มีนาคม พ.ศ. 2516 ที่อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี สำเร็จการศึกษาปริญญา พยาบาลศาสตรบัณฑิต การพยาบาลและผดุงครรภ์ชั้นหนึ่ง มหาวิทยาลัยบูรพาในปีการศึกษา 2538 และ เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ พ.ศ. 2539 ปัจจุบันทำงานเป็นพยาบาล ที่โรงพยาบาลสินแพทย์ เขตบึงกุ่ม กรุงเทพมหานคร

