เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) และ เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

รองศาสตราจารย์ ดร. ศศิมา กุสุมา ณ.อยุธยา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์รัตนาภรณ์ คงคา
ลิขิตโดย อาจารย์นาตยา แสงวิชัยภัทร

ปฏิกิริยาระหว่างยาและร่างกาย (Drug-Body Interactions) เป็นพื้นฐานความรู้ของพยาบาล ที่จะนำใช้ในการบริหารยาให้กับผู้ป่วย เพราะจะมีผลต่อการตัดสินใจในการให้ยาที่ถูกต้องหรือเมื่อมีเหตุต้องตัดสินใจในการจัดการกับการให้ยาแก่ผู้ป่วย บ่อยครั้งที่ต้องมีการตัดสินใจว่าควรจะให้ยาอะไรก่อนหรือหลัง หรือควรรอได้ เพื่อช่วยให้การใช้ยานั้นเป็นไปตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้และเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ พยาบาลจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยา เช่น มีความรู้เกี่ยวกับฤทธิ์ของยาทั้งด้านที่พึงประสงค์และไม่พึงประสงค์ การแพ้ยา มีความเข้าใจเหตุผลในการให้ยาผู้ป่วยครบตามจำนวนและเวลาที่กำหนด รวมถึงมีความรู้เพื่อสังเกตผลที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา เพื่อรายงานความผิดปรกติได้ เป็นต้น ภาควิชาการพยาบาลอายุรศาสตร์ เล็งเห็นความสำคัญดังกล่าว จึงได้จัดการเสวนา เรื่อง การบริหารยาอย่างมีประสิทธิภาพ โดย เริ่มจากการเสวนาแลกเปลี่ยนเรียนรู้ เรื่อง เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) โดย รองศาสตราจารย์ ดร.ศศิมา กุสุมา ณ อยุธยา ผู้มีความเชี่ยวชาญด้านเภสัชวิทยา และผู้ช่วยศาสตราจารย์รัตนาภรณ์ คงคา ซึ่งเนื้อหาสรุปได้ดังนี้

1. ความหมาย เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)
2. การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย (absorption)
3. การกระจายตัวของยา (distribution)
4. การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism)
5. การขับถ่ายยาออกจากร่างกาย (excretion)

1. ความหมาย เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodymamics) หมายถึง การออกฤทธิ์ของยาต่อร่างกาย (what drug does to the body) หรือการที่ยามีผลต่อร่างกาย ซึ่งเกี่ยวข้องทั้งผลทางด้านชีวเคมีและสรีรวิทยาของยา กลไกที่ทำให้เกิดผลทั้งด้านที่พึงประสงค์คือฤทธิ์ในการรักษา และผลที่ไม่พึงประสงค์คืออาการข้าง เคียงและพิษของยา การจับของยาเข้ากับโมเลกุลของร่างกายที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับ (drug target) รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ใช้กับการตอบสนองที่เกิดขึ้นในร่างกาย (dose-response relationship)

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) หมายถึง การเป็นไปของยาเมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย หรือหมายถึงการที่ร่างกายจัดการกับยาที่ได้รับ (what the body does to the drug) ซึ่งได้แก่ การ

ดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย (absorption), การกระจายตัวของยา (distribution), การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism), และการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย (excretion) ซึ่งองค์ประกอบเหล่านี้รวมกับขนาดยาที่ให้จะเป็นสิ่งที่กำหนดถึงความเข้มข้นของยาในบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์และเป็นผลต่อเนื่องไปถึงความแรงของฤทธิ์ยาที่เกิดขึ้น เวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาในร่างกาย (duration of action)

2. การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย (Drug Absorption) หมายถึง การดูดซึมยาจากบริเวณที่ให้ยา (site of administration) เข้าสู่ plasma ดังนั้น การดูดซึมยาจึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการให้ยา ในทุก ๆ ทางยกเว้นโดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (intravenous injection) ดังนี้

2.1 การให้ยาทางปาก (Oral administration) เป็นวิธีการให้ยาที่ใช้มากที่สุด ยาจะถูกดูดซึมมากที่สุดที่ “ลำไส้เล็ก” ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมในทางเดินอาหาร ได้แก่

- Gastrointestinal motility : การทำงานของระบบทางเดินอาหาร หากยาเดินทางจากกระเพาะอาหารมายังลำไส้ได้เร็วการดูดซึมยาจะเกิดขึ้นได้เร็ว เช่น การได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของระบบทางเดินอาหารก็อาจลดหรือเพิ่มการดูดซึมยาได้

- Splanchnic blood flow : การไหลเวียนของเลือดในระบบทางเดินอาหาร หากมีการไหลเวียนดียาจะถูกดูดซึมได้ดี เช่น การให้ยาบางชนิดหลังรับประทานอาหารการดูดซึมยาจะดีขึ้น เนื่องจากการรับประทานอาหารจะเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในระบบทางเดินอาหาร

- Particle size and formulation : Particle size และสูตรการตั้งตำรับยามีความสำคัญต่อ การดูดซึมยา แม้ว่าจะเป็นยาชนิดเดียวกัน และขนาดยา (dose) ที่เท่ากัน เมื่อให้ในผู้ป่วยคนเดียวกันแต่เป็นยาที่มี particle size และสูตรตำรับที่แตกต่างก็อาจทำให้การดูดซึมมีความแตกต่างได้

- Physicochemical factor : อาหารหรือยาบางชนิดมีคุณสมบัติที่อาจรบกวนต่อการดูดซึมยาชนิดอื่น เช่น Tetracycline จะจับกับแคลเซียมมาก หากให้ยานี้ร่วมกับอาหารที่มีแคลเซียมสูง จะทำให้การดูดซึมยาลดลง

2.2 การให้ยาโดยการอมใต้ลิ้น (Sublingual administration) เป็นการดูดซึมยาโดยตรง ใช้ในกรณียาที่ต้องการ “rapid response” หรือยาที่ถูกทำลายได้โดย gastric pH ทำให้ไม่สามารถให้โดยการรับประทาน หรือยาที่ถูก metabolize อย่างรวดเร็วที่ตับ ซึ่งยาที่ถูกดูดซึมผ่านวิธีการนี้จะเข้าสู่ systemic circulation ได้โดยตรงโดยไม่ผ่าน portal circulation จึงไม่มีการผ่านขั้นตอน first pass metabolism ตัวอย่างยาที่ให้โดยวิธีการนี้เช่น Glyceryl trinitrate sublingual

2.3 การให้ยาทางทวารหนัก (Rectal Administration) โดยมากใช้ในกรณีที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ ณ บริเวณนั้นๆ แต่การดูดซึมยาผ่านวิธีการนี้จะไม่แน่นอน

2.4 การให้ยาโดยการทาภายนอก (Application to epithelial surfaces) ใช้กับยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในบริเวณที่ทา ซึ่งโดยทั่วไปการดูดซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่ systemic circulation เกิดขึ้นได้น้อยมาก แต่ก็มียาบางชนิดที่มี lipid solubility สูงๆ จะสามารถดูดซึมเข้าสู่ systemic circulation ผ่านผิวหนังได้ เช่น แผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patch) และยังสามารถหลีกเลี่ยง presystemic หรือ first pass metabolism ได้ด้วย

2.5 การให้ยาโดยการสูดดม (Inhalation) วิธีการนี้ทำให้ได้ plasma concentration ที่รวดเร็ว เพราะปอดมีพื้นที่ผิวมากและมีการไหลเวียนของเลือดมาก นอกจากได้ผลทาง systemic effect แล้ว ยาบางอย่างที่ต้องการผลที่บริเวณหลอดลมหรือปอดโดยตรง เมื่อให้ทางการสูดดมก็จะเป็นผลดีเพราะช่วยลดการเกิด systemic side effect ลงได้ เช่น Bronchodilators (ยาขยายหลอดลม) ที่ให้ในรูปของยาพ่น (aerosol)

2.6 การฉีดยาเข้าทางเส้นเลือดดำ (Intravenous (IV) injection) เป็นวิธีการให้ยาที่ได้ผลรวดเร็วและแน่นอนที่สุด เมื่อยาเข้าสู่เส้นเลือดดำแล้วจะเข้าสู่หัวใจห้องขวาบน-ล่าง ผ่านไปยังปอด และกลับเข้าสู่หัวใจห้องซ้ายบน-ล่าง และสูบฉีดไปยัง systemic circulation ทั่วร่างกาย

2.7 Bioavailability คือ สัดส่วนของยาที่เข้าสู่ systemic circulation ซึ่งเป็นตัวพาเอายาไปสู่บริเวณที่ยาออกฤทธิ์

หลังจากการให้ยาโดยการรับประทาน ยาที่ดูดซึมได้จะถูกนำเข้าสู่ portal circulation ที่ตับก่อนที่จะเข้าสู่ systemic circulation และที่ตับนี้เองเป็นบริเวณที่มีเอนไซม์ที่สามารถทำลายยา ซึ่งอาจทำให้ปริมาณยาที่จะเข้าสู่ systemic circulation ลดลง นอกจากนี้ในบริเวณของลำไส้เองก็มีเอนไซม์ที่สามารถทำลายยาได้เช่นเดียวกัน ซึ่งการที่ยาถูกทำลายไปก่อนที่จะเข้าสู่ systemic circulation นี้เรียกว่า “**first pass metabolism**” หรือ “**presystemic metabolism**” ดังนั้น bioavailability อาจไม่เท่ากับปริมาณยาที่ดูดซึมได้จากทางเดินอาหารก็ได้

สำหรับการให้ยาโดยการฉีดเข้าสู่เส้นเลือดดำ (Intravenous injection) เป็นการที่ยาเข้าสู่ systemic circulation ได้โดยตรง ดังนั้น Bioavailability จึงเท่ากับปริมาณยาทั้งหมดที่ให้เข้าสู่เส้นเลือดดำ

1. การกระจายตัวของยา (Drug Distribution)

หลังจากที่ยาเข้าสู่หลอดเลือดแล้วยาจะมีการกระจายไปยัง fluid compartment ต่างๆของร่างกาย การกระจายของยานั้นขึ้นกับ physiological factors และ physicochemical properties ของยา ในช่วงแรกของการกระจายจะขึ้นกับปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจและการไหลเวียนเลือด โดยที่อวัยวะที่มีเลือดไปเลี้ยงมาก เช่น ตับ, ไต, สมอง ก็จะได้รับยาก่อน ส่วนอวัยวะอื่นๆเช่น กล้ามเนื้อ, อวัยวะภายใน, ผิวหนัง, ไขมัน ก็จะได้รับยาช้ากว่า ปัจจัยที่มีผลต่อกากระจายตัวของยาได้แก่

1. Permeability across barrier โดยมากการกระจายตัวของยาจากหลอดเลือดเข้าสู่สำไส้เกิดขึ้นได้รวดเร็วเพราะ capillary endothelial membrane ทั่วไปมีความสามารถในการยอมให้สารต่าง ๆ ซึมผ่านได้ง่าย ยกเว้นสารที่เป็น lipid insoluble ซึ่งซึมผ่านได้ยาก ทำให้การกระจายตัวของยาถูกจำกัด

2. Drug binding โมเลกุลของยาในแต่ละโมเลกุลจะอยู่ทั้งในรูปอิสระ(free form) และไม่อิสระ (bound form) ซึ่งเฉพาะโมเลกุลที่อิสระเท่านั้นที่สามารถกระจายตัวไปยังส่วนต่างๆได้ ดังนั้นยาที่อยู่ใน systemic circulation หากมี protein binding สูงจะกระจายตัวไปยังตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ได้ช้า

3. Fat : water partition ยาที่เป็น lipid soluble drugs บางชนิดที่ fat : water partition สูงๆ อาจถูกเก็บสะสมในไขมัน ซึ่งทำหน้าที่เหมือนกับเป็น drug reservoir เช่นยา Thiopental จะกระจายตัวไปสะสมใน ไขมันทั่งร่างกายภายใน 3 ชั่วโมงหลังได้รับยา ไขมันค่อนข้างจะเป็น stable reservoir เนื่องจากมีการไหลเวียนเลือดต่ำ

2. **การเปลี่ยนแปลงยา (Drug Metabolism)** หรือ Biotransformation เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาทางชีวเคมี 2 ปฏิกิริยาได้แก่

1. **Phase I reaction :** ปฏิกิริยา oxidation, reduction, และ hydrolysis ซึ่งมักเป็นการเติม reactive group เข้าไปในโมเลกุล ซึ่งผลที่เกิดขึ้นมักจะมี chemically reactive มากขึ้นและอาจมี toxicity มากขึ้น

2. **Phase II reaction:** ปฏิกิริยา conjugation ซึ่งเป็นการเติม substituent group เข้าไปยังโมเลกุลของยา โดยผลที่เกิดขึ้นมักจะเป็น pharmacologically inactive และมี lipid soluble น้อยลง และทำให้ถูกขับออกทางน้ำดีหรือทางปัสสาวะได้ดีขึ้น

ทั้งสอง Phase เกิดขึ้นเพื่อทำให้ยามี lipid solubility ที่ลดลงและถูกกำจัดออกไปทางไตได้ดีขึ้น Phase I และ Phase II reactions เกิดขึ้นมากที่ “ตับ” สารที่เกิดขึ้นจากกระบวนการ metabolism เรียกว่า “Metabolite”

ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา

1. Enzyme Induction การสังเคราะห์เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาเกิดขึ้นได้เมื่อได้รับสารเคมีต่างๆ จากสิ่งแวดล้อมและยาบางชนิด สารที่สามารถเหนี่ยวนำทำให้เกิดการสร้างเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนแปลงยา (metabolize)ได้เรียกว่า “enzyme inducer” ซึ่งการที่มีเอนไซม์เพิ่มขึ้นจะทำให้อัตราการเปลี่ยนแปลงของยาเพิ่มขึ้นและเร็วขึ้น หากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเป็น active substances ก็อาจทำให้มีโอกาสเกิด toxicity ได้มากขึ้น ขณะเดียวกันการเปลี่ยนแปลงยาที่เพิ่มขึ้นอาจทำให้ระดับยาในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว และทำให้ยาหมดฤทธิ์เร็ว

ยาหลายชนิดมีฤทธิ์เป็น Enzyme inducer เช่น rifampin, ethanol, carbamazepine ส่วนสารเคมีต่างๆที่เป็น enzyme inducer เช่น ควันบุหรี่ เป็นต้น

2. Enzyme Inhibition การยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของยาทำให้ระดับยาเพิ่มสูงขึ้น และทำให้มีฤทธิ์ยาวนานขึ้น ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากตัวยาเองได้มากขึ้น ยาหรือสารที่ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงยา เรียกว่า “enzyme inhibitor” ตัวอย่างยาหรือสารที่มีฤทธิ์เป็น enzyme inhibitor ได้แก่ cimetidine, ketoconazole, clarithromycin, grapefruit juice

3. Genetic polymorphisms ความแตกต่างทางพันธุกรรมเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้แต่ละคน มีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงของยาที่แตกต่างกันไป

4. Disease ความผิดปกติต่างๆ ของตับ อาจทำให้การเปลี่ยนแปลงของยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผิดปรกติได้ เช่น ผู้ป่วยที่เป็น hepatitis, alcoholic liver disease, fatty liver disease, biliary cirrhosis จะมีการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับเกิดขึ้นได้น้อยลง ซึ่งจะลดลงมากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค นอกจากความผิดปกติของตับแล้ว การลดลงของการไหลเวียนเลือดที่ตับ ซึ่งเกิดจากโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือการใช้ยาก็มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยาที่ตับได้เช่นกัน

5. Age ในเด็กแรกเกิดจะสามารถเปลี่ยนแปลงยาโดยเกิดปฏิกิริยาใน phase I reaction ได้แต่ในอัตราที่ช้ากว่าในผู้ใหญ่มาก และยังไม่สามารถเปลี่ยนแปลงยาโดยปฏิกิริยา conjugation (Phase II) ได้ ปฏิกิริยาใน phase I และ phase II จะค่อยๆเกิดขึ้นได้สมบูรณ์หลังจากช่วง 2 สัปดาห์

ในผู้สูงอายุจะมีการไหลเวียนเลือดที่ตับและการทำงานของเอนไซม์จากตับลดลงทำให้ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงยาลดลงกว่าในวัยผู้ใหญ่

3. การขับถ่ายยาออกจากร่างกาย (Drug Excretion) ร่างกายสามารถกำจัดยาออกได้ทาง ไต ตับ น้ำดี และปอด นอกจากนี้ยาอาจถูกกำจัดออกทางน้ำนมและเหงื่อได้ด้วยแต่ในปริมาณที่น้อยมาก ยาอาจถูกกำจัดออกจากร่างกายทั้งในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง หรือ ถูกเปลี่ยนแปลงก็ได้ อวัยวะหลักในการกำจัดยา คือ ไต ซึ่งสารที่เป็น polar compound จะถูกกำจัดออกได้ดีกว่าสารที่มี high lipid solubility ดังนั้น จึงเห็นว่ายาที่เป็น lipid soluble จะถูกเปลี่ยนแปลงยาให้ได้เป็นสาร polar compound ก่อนจึงจะถูกขับออกมาได้ นอกจากการขับออกทางไตโดยปัสสาวะแล้ว ยาบางอย่างอาจขับออกได้ทางอุจจาระ, ทางน้ำนม, และทางปอดได้ โดยทางปอดนั้นโดยมากเป็นทางในการกำจัดยาที่เป็น gas หรือ vapor

****