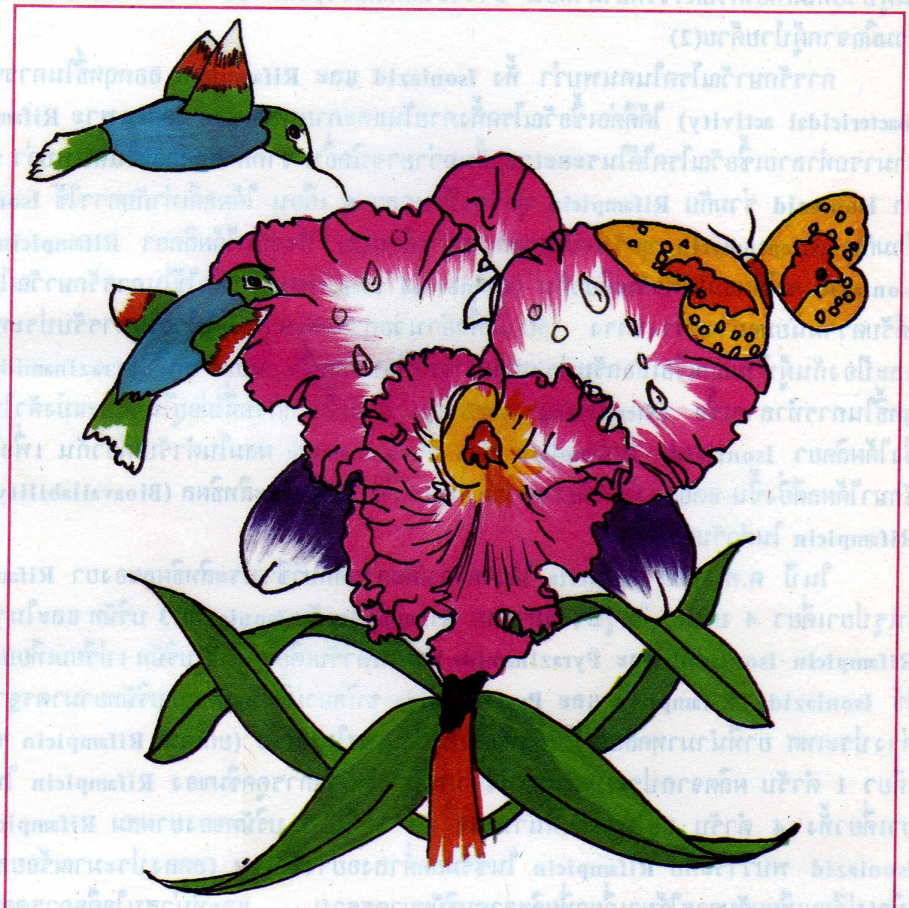
ISSN 0125-7447 VOLUME 23 NUMBER 50 DECEMBER 20, 1992

กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

รายงาน การเฝ้าระวังโรคประจำสัปดาห์

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE REPORT



สวัสดีปีใหม่ 2536

Happy New Year 1993

ชีวประสิทธิผลของ Rifampicin ในตำรับยาผสม

วัณโรคยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของประเทศไทย ดังจะเห็นได้จากอัตราการตายในปี พ.ศ.2529 ซึ่งเท่ากับ 9.8 ต่อประชากร 100,000 คน และอัตราการติดเชื้อในปี พ.ศ.2530 ในเด็กอายุ 0 - 14 ปี มีถึงร้อยละ 5.18 ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์การควบคุมวัณโรคถึง 2 - 3 เท่า(1) สาเหตุสำคัญของความล้มเหลวในการควบคุมวัณโรค ได้แก่ การที่ผู้ป่วยได้รับยาไม่ถูกต้อง, ไม่สม่ำเสมอ, ไม่ครบตามกำหนดเวลาที่สมควร หรือมีการแพ้พิษยาเกิดขึ้น การใช้ยารักษาวัณโรคที่ถูกต้อง ถือว่าเป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการรักษาวัณโรคในปัจจุบัน วิธีการใช้ยาในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน อาจจะได้ผลดีถึงร้อยละ 85 - 100 แต่ต้องได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยด้วย(2)

การรักษาวัณโรคในคนพบว่า ทั้ง **Isoniazid** และ **Rifampicin** ออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ **(Bactericidal activity)** ได้ดีต่อเชื้อวัณโรคทั้งภายในและภายนอกเซลล์ โดยเฉพาะ **Rifampicin** สามารถทำลายเชื้อวัณโรคได้ในระยะเวลาสั้นกว่ายาชนิดอื่น จากการทดลองในคนพบว่า การใช้ยา **Isoniazid** ร่วมกับ **Rifampicin** ทุกวันเป็นเวลา 6 เดือน ได้ผลดีเท่ากับการใช้ **Isoniazid** ร่วมกับ **Streptomycin** ทุกวันเป็นเวลา 18 เดือน(2) ปัจจุบันได้ผลิตยา **Rifampicin** และ **Isoniazid** ชนิดผสมในตำรับเดียวกัน **(Combined preparation)** เพื่อใช้ในการรักษาวัณโรค ซึ่งได้รับความนิยมอย่างกว้างขวาง ทั้งนี้เพื่ออำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วยในการรับประทานยาและป้องกันผู้ป่วยลืมหรือเลือกรับประทานยาชนิดใดชนิดหนึ่ง นอกจากนี้ **Pyrazinamide** ออกฤทธิ์ในการทำลายเชื้อ **(Sterilizing Activity)** ดีต่อเชื้อวัณโรคที่ไม่อยู่ในระยะแบ่งตัวในเซลล์ จึงได้ผลิตยา **Isoniazid, Rifampicin** และ **Pyrazinamide** ผสมในตำรับเดียวกัน เพื่อให้การรักษาได้ผลดียิ่งขึ้น แต่อย่างไรก็ดียังพบว่ามีปัญหาเกี่ยวกับชีวประสิทธิผล **(Bioavailability)** ของ **Rifampicin** ในตำรับยาผสม(3)

ในปี ค.ศ.1989 **Acocella** ได้รายงานผลการศึกษาชีวประสิทธิผลของยา **Rifampicin** ในรูปยาเดี่ยว 4 บริษัท, ในรูปของยาผสม **Rifampicin** กับ **Isoniazid** 3 บริษัท และในรูปของ **Rifampicin Isoniazid** และ **Pyrazinamide** ผสมในตำรับเดียวกัน 4 บริษัท เปรียบเทียบกับการใช้ **Isoniazid, Rifampicin** และ **Pyrazinamide** ชนิดยาเดี่ยวผลิตจากบริษัทยามาตรฐานของต่างประเทศ ยาที่นำมาทดสอบเป็นยาที่ผลิตในประเทศในเอเชีย (ยกเว้น **Rifampicin** ชนิดยาเดี่ยว 1 ตำรับ ผลิตจากประเทศในอาฟริกาเหนือ) พบว่าการดูดซึมของ **Rifampicin** ในตำรับยาเดี่ยวทั้ง 4 ตำรับ อยู่ในระดับที่น่าพอใจ แต่ 1 ใน 3 บริษัทของยาผสม **Rifampicin** กับ **Isoniazid** พบว่าระดับ **Rifampicin** ในซีรั่มลดต่ำลงอย่างชัดเจน (ลดลงประมาณร้อยละ 50) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาเดี่ยวที่ผลิตจากบริษัทมาตรฐาน และที่น่าสนใจคือการดูดซึมของ **Rifampicin** ของบริษัทที่ผลิตยาที่มี **Rifampicin, Isoniazid** และ **Pyrazinamide** ผสมในตำรับเดียวกันทั้ง 4 บริษัท มีปริมาณของยาในซีรั่มลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน(4) สาเหตุสำคัญที่มีต่อการดูดซึมของ **Rifampicin** ได้แก่ ขนาดของอนุภาค **(Particle size)**, ลักษณะผงผลึก **(Crystalline Form)** ของตัวยา **Rifampicin**, ขบวนการผลิตและส่วนประกอบอื่นๆ ที่ใช้ในการผลิต **(Excipient)** ถ้าไม่มีการควบคุมอย่างเข้มงวดอาจมีผลทำให้การดูดซึมของ **Rifampicin**

ลดลงได้(5) ปัญหาการดูดซึมยา **Rifampicin** ลดลงในตำรับยาผสม จึงเป็นปัญหาที่น่าเป็นห่วง เนื่องจากในการทำ **Clinical Trial** ในสหรัฐอเมริกาพบว่า หากระดับของ **Rifampicin** ลดต่ำกว่า 9 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะไม่มีฤทธิ์ในการรักษา(6) **Dr.Fox** ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลก ได้แสดงความคิดเห็นว่าควรจะมีการตรวจชีวประสิทธิผลของ **Rifampicin** ในตำรับยาผสมทุกรุ่นผลิตก่อนจำหน่าย(3)

ในประเทศไทย ได้สั่งใช้ยาผสมทั้งรูปแบบ **Isoniazid** ผสมกับ **Rifampicin** และตำรับที่มียาผสมของ **Isoniazid, Rifampicin** และ **Pyrazinamide** ทั้งยาที่ผลิตในประเทศและที่สั่งเข้ามาจากต่างประเทศ โดยกรมควบคุมโรคติดต่อดำเนินการและจ่ายยาให้โรงพยาบาลต่างๆ ของรัฐ หากยาไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ จะเป็นผลร้ายต่อทั้งผู้ป่วยวัณโรคเป็นรายบุคคล และต่อแผนงานควบคุมวัณโรคของประเทศไทยเป็นส่วนรวม โรงงานผลิตยาภายในประเทศยังขาดเทคโนโลยีการผลิตที่ทันสมัย รวมทั้งประสบการณ์ในการผลิต ทำให้การผลิตยาแต่ละรุ่นได้ปริมาณน้อย จึงต้องเพิ่มจำนวนครั้งที่ผลิต ทำให้การศึกษาชีวประสิทธิผลของยาผสมดังกล่าวทุกรุ่นผลิตเป็นไปได้ยาก และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายอย่างมาก ดังนั้น การทดสอบการละลายตัว (**dissolution test**) สำหรับ **Rifampicin** ในตำรับยาผสม จึงอาจเป็นแนวทางหนึ่งที่จะแสดงถึงชีวประสิทธิผลของ **Rifampicin** ในขอบเขตที่จำกัดนี้ได้

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ทำการศึกษานำร่อง (**pilot study**) เกี่ยวกับการละลายตัวของ **Rifampicin** ในตำรับที่มี **Rifampicin** ผสมกับ **Isoniazid** ที่ผลิตจากบริษัทผลิตยาในประเทศ 2 รุ่นผลิต แต่เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีตำรายาเล่มใดกำหนดวิธีการและมาตรฐานยาผสมดังกล่าว จึงต้องอาศัยหลักการและมาตรฐานของ **Rifampin Capsules** ตาม **USP XXII** จากผลการทดลองพบว่า การละลายตัวของ **Rifampin** และ **Isoniazid** ผิดมาตรฐานทั้ง 2 รุ่นผลิต นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลของ **Rifampicin** ในตำรับยาผสมที่มี **Rifampicin, Isoniazide** และ **Pyrazinamide** ผสมในเม็ดเดียวกัน ระหว่างตำรับที่ผลิตในโรงงานในประเทศ และบริษัทยาต้นแบบจากต่างประเทศ โดยศึกษาการละลายตัวของ **Rifampicin** ในตำรับยาทั้งสอง โดยอาศัยหลักการและมาตรฐานของ **Rifampin Capsules** ตาม **USP XXII** เช่นกัน พบว่ายาทั้งสองบริษัทมีการละลายตัวของ **Rifampicin** เข้ามาตรฐาน และชีวประสิทธิผลของ **Rifampicin** ของยาทั้ง 2 ตำรับ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากข้อมูลดังกล่าว ในเบื้องต้นการศึกษาทดสอบการละลายตัวของ **Rifampicin** ในตำรับยาผสม จึงเป็นแนวทางที่จะใช้แทนการแสดงถึงชีวประสิทธิผลของ **Rifampicin** ได้ ในขณะเดียวกันควรมีการศึกษาหาวิธีทดสอบการละลายตัวของ **Rifampicin** ในตำรับยาผสมที่เหมาะสม เพื่อยืนยันว่าสามารถใช้วิธีทดสอบการละลายตัวแทนการทดสอบชีวประสิทธิผลสำหรับยา **Rifampicin** ในตำรับผสมได้อย่างเหมาะสมเช่นเดียวกับยาชนิดอื่นๆ การที่จะเลือกซื้อยากลุ่ม **Rifampicin** จึงควรกำหนดให้มีการทดสอบ **Dissolution** หรือผลการศึกษา **Bioavailability** เป็นเครื่องบ่งชี้ถึงคุณภาพและประสิทธิภาพของยาด้วย

รายงานโดย

กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

เอกสารอ้างอิง

1. บัญญัติ ปริชานนท์ และ สงคราม ทรัพย์เจริญ, การใช้ยาป้องกันวัณโรค, วารสารวัณโรค และโรคทรวงอก, 2532: 119-126.

2. บัญญัติ ปริชานนท์ และ สมบุญ ฟองอักษร, วัณโรค (พิมพ์ครั้งที่ 2) สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, 2524: 204-238.

3. Fox W., Drug combination and the bioavailability of rifampicin Tubercle, 1990: 71-245.

4. Acocella G, Human bioavailability studies, Bull IUATLE, 1989: 64: 38-40.

5. Geiter LJ, O'Brien RJ, Combs DL, Snides DE, United States Public Health Survice tuberculosis therapy trial 21: preliminary results of an evaluation of a combination tablets of isoniazid rifampin and pyrazinamide, Tubercle Suppl 1987: 68: 41-46.

6. Long MW, Snider DR, Farer LS, US Public Health Service cooperation trial of three rifampicin - isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis 1979: 119: 879-894.

7. สุรัชนี เศวตศิลา, อาภาพรรณ ทองบุญรอด, ชีวประสิทธิผลของไรแฟมปินในตำรับที่มีไรแฟมปิน, ไอโสไนอาสิด และไพราซินาไมด์ ผสมในเม็ดเดียวกัน, เอกสารการประชุมทางวิชาการ ครั้งที่ 4 กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 12 - 13 ธันวาคม 2534: 47.

##################