

บทวิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่รายงานข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทิโนบิซิสฟลาติน และไฟว์เอฟยู เมื่อบริหารยาพร้อมกันในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell เพื่อศึกษาปัจจัยด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าวที่มีผลต่อการตอบสนองการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา

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

Bergman และคณะ ทำการศึกษาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทิโนบิซิสในอาสาสมัครปกติพบว่ามีค่า 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 เมื่อพิจารณาถึงการดูดซึมของยาเจฟีทิโนบิซิสโดยทั่วไปนั้น ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะขึ้นสูงสุดที่เวลา 3 ถึง 7 ชม. โดยค่าเฉลี่ยของการดูดซึมของยาอย่างสมบูรณ์ในผู้ป่วยมะเร็งเท่ากับ 59% และการดูดซึมของยาเจฟีทิโนบิซิสจะไม่ถูกรบกวนโดยอาหารอย่างมีนัยสำคัญ¹⁵ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเจฟีทิโนบิซิสในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 8 รายอยู่ในช่วงเวลาดังกล่าว (ตารางที่ 4)

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

การศึกษาของ Giaccone และคณะ¹⁶ แสดงให้เห็นว่าไม่มีการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านระหว่างยาเจฟีทิโนบิซิสและซิสฟลาตินหรือเจมิซิทาบิน เมื่อให้ยาพร้อมกัน ในผู้ป่วยมะเร็งปอด ส่วนการศึกษานี้ที่ดำเนินการในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma ให้ผลการศึกษาลักษณะคล้ายกันนั่นคือไม่พบการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาเจฟีทิโนบิซิสซิสฟลาตินและไฟว์เอฟยู เมื่อบริหารยาพร้อมกัน แต่การศึกษาของ Veronesse และคณะในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่เมื่อให้ยาเคมีบำบัดไฟว์เอฟยู ลิวโคโวริน และไอริโนทีแคน ร่วมกับยาเจฟีทิโนบิซิสพบว่า เกิดพิษของยามากกว่าที่คาดไว้¹⁷

ในส่วนของการเมแทบอลิซึมของยาที่ศึกษาในครั้งนี้ ยาเจฟีทิโนบิซิสมีการเกิดเมแทบอลิซึมผ่านตับโดย Cytochrome P-450, isoenzyme 3A4 (CYP3A4) ส่วนยาซิสฟลาตินไม่ใช่

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

ยาเจฟิทิบ, ซิสพลาติน, และไฟว์เอพยู มีการขับยาออกจากร่างกายในส่วนที่ต่างกัน โดยการขจัดยาเจฟิทิบในพลาสมามีค่าประมาณ 500 มล./นาที่ การขับยาออกจากร่างกายส่วนใหญ่ขับออกทางอุจจาระ และน้อยกว่า 4% ของยาที่รับประทานจะถูกขับออกทางไต ส่วนยาซิสพลาตินนั้นร่างกายส่วนใหญ่จะขับยาออกทางไตประมาณ 90% และขับออกทางอุจจาระ 10% ส่วนของยาไฟว์เอพยูมีการขับจากออกจากร่างกายภายในเวลา 6 ชั่วโมงทางปอดในรูปของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ และทางไตในสภาพยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงอีก 5% ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่องอาจต้องมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสม

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