

การศึกษายาซัลฟาโมโนเมททอกซีนในปลาสาวย โดยการฉีดยาเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ และให้กินยา

Study of Sulfamonomethoxine in Catfish (*Pangasius pangasius*)

Following the Intravenous, Intramuscular and Oral Drug Administration

มาลินี ลิ้มโกคา¹, พิบูล ไชยอนันต์¹, สมุทร สิริเวชพันธุ์¹, ,
รุ่งเจริญ กาญจนมัย¹, องอาจ เลหาวิณี¹, เวียง เชื้อโพธิ์หัก² และ อุทัยรัตน์ ณ นคร²

M. Limpoka, P. Chai-anan, S. Sirivejapandu,

R. Kanchanomai, O. Lawhavinit, W. Chuapoe huk and U. Na Nakorn

ABSTRACT

The disposition of sulfamonomethoxine was studied in *Pangasius pangasius* following the intravenous, intramuscular and oral drug administration. The drug was administered as 20% solution at the dosage of 200 mg/kg. body weight. Blood samples were collected at specific times via the caudal blood vessels and determined by the Direct and Total method of Bratton and Marshall.

Following intravenous administration, the drug was excreted within 108 hours. The maximum plasma concentration reached 32.72 mg % and 28.4 mg % following the intravenous and intramuscular dosing and maintained above 5 mg % for 24 hours. The drug was incompletely absorbed after oral administration. Approximately 70.57% and 16.63% of the given dose were absorbed following intramuscular and oral administration, respectively. The biphasic shape of the plasma disappearance curve suggested that a two compartment model would be used to describe the behavior of the drug in catfish.

บทคัดย่อ

จากการศึกษายาซัลฟาโมโนเมททอกซีนในปลาสาวยพบว่า การให้ปลาสาวยกินยาในขนาดเดียวกับที่ใช้ฉีด คือ 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม ปริมาณของยาที่ดูดซึมจากกระเพาะอาหารเข้าสู่กระแสโลหิตนั้นค่อนข้างต่ำ ประมาณ 16.63% ของยาที่ให้กินที่มีการดูดซึม ระดับของยาสูงสุดที่ตรวจพบในเลือด คือ 7.57 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ในชั่วโมงที่ 12 หลังจากให้กินยา หลังจากชั่วโมงที่ 12 ไปแล้ว ระดับของยาในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็ว

ถ้าฉีดยาซัลฟาโมโนเมททอกซีนเข้ากล้ามเนื้อในปลาสาวย ยามีการดูดซึมดีจากตำแหน่งที่ฉีดยาประมาณ 70.57% ของยาที่ฉีดที่มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต ระดับของยาสูงสุดในเลือดที่ตรวจพบ คือ 28.4 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ในชั่วโมงที่ 3 หลังจากฉีดยา ระดับยาจะลดลงจนต่ำกว่า 5 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ หลังจากชั่วโมงที่ 24 ไปแล้ว

คำนำ

จากการศึกษาซัลฟาไดออกไซด์และยาซัลฟาไดเมททิลพีริมีดีน (ซัลฟาเมททอกซีน) ในปลาสาวย

1 คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

2 คณะประมง มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

พบว่ายาซัลฟาทั้ง 2 ตัวมีการดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่ายยาออกจากร่างกายแตกต่างกันในปลาซวาย (มาลินี ลิ้มโกคา และคณะ, 2527; รุ่งเจริญ กาญจนมัย และคณะ, 2527)

การทดลองนี้เป็นการศึกษาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีน (ไดเม็ทอน) ในปลาซวาย โดยการฉีดยาเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ และให้กินยาในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม

อุปกรณ์และวิธีการ

ปลาทดลอง

ปลาซวายขนาดน้ำหนัก 0.5 กิโลกรัม โดยเฉลี่ย จำนวน 250 ตัว เลี้ยงในบ่อเลี้ยงปลา ณ ภาควิชาเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ คณะประมง มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ขนาดกว้าง 1.5 เมตร ยาว 3 เมตร ลึก 30 เซนติเมตร บ่อละ 20 ตัว

ก่อนทำการทดลองได้ทำการเจาะเลือดจากปลา 10 ตัว เพื่อเป็น control ตามวิธีการที่ได้รายงานโดยมาลินี ลิ้มโกคา และคณะ (2527)

ยาที่ใช้และการเก็บตัวอย่างเลือด

ยาที่ใช้ศึกษา คือ sulfamonomethoxine 20% solution (DAIMETON, Lot No. 1040, Charoen Pokphand Enterprise C. Thailand) ให้ในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม โดยการฉีดยาเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ และให้กินยาในขนาดที่เท่ากัน นอกจากนี้ ได้ให้ยาในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดด้วยโดยใช้ปลาทดลองกลุ่มละ 60 ตัว ให้ยาดังกล่าว 0.5 ซีซี หลังจากให้ยาได้ทำการเจาะเลือดครั้งละ 6 ตัว จากปลาซวายแต่ละกลุ่มตามระยะเวลาต่อไปนี้ คือ 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง เช่นเดียวกับการเจาะเลือดในกลุ่ม control ตัวอย่างเลือดนำไปปั่น แล้วเก็บชั้นพลาสมาแช่ตู้เย็นเพื่อทำการตรวจวิเคราะห์หาตัวยาต่อไป

การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด

ทำการตรวจวิเคราะห์หาตัวยาและเมตาโบไลต์

ของยา โดยวิธีที่ดัดแปลงมาจากรายงานของ Annino (1961)

ความเข้มข้นของยาที่หาได้จากการตรวจวิเคราะห์ในเวลาต่าง ๆ หลังจากให้ยานำมา plot บนกระดาษ semilog เพื่อคำนวณหาค่า parameter ตลอดจนสร้าง model ขึ้นเพื่ออธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในปลาซวาย

ผลและวิจารณ์

ฉีดยาเข้าหลอดเลือด

ผลจากการฉีดยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนเข้าหลอดเลือดในปลาซวาย ในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักปลา 1 กิโลกรัม พบว่าระดับของยาในเลือดในช่วงวันที่ 1 หลังจากให้ยาสูงมากเท่ากับ 32.72 mg % และยาในเลือดคงอยู่ในระดับที่สูงกว่า 20 mg % เป็นระยะเวลานาน 12 ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยปกติแล้วความเข้มข้นของยาซัลฟาในเลือดขนาด 5–15 mg % เป็นระดับความเข้มข้นของยาในกลุ่มซัลฟาที่ให้ผลดีในการรักษาโรคติดเชื้อที่มีความไวต่อยา (มาลินี ลิ้มโกคา, 2525) ยาในเลือดไม่ควรอยู่ในระดับที่สูงเกินกว่า 20 mg % ซึ่งในการทดลองนี้พบว่าสูงถึง 32.72 mg % ทั้งนี้อาจเป็นไปได้ที่ขนาดของยาที่ให้สูงเกินไป ดังนั้น จึงได้ทำการทดลองให้ยาในขนาดที่ลดลงครึ่งหนึ่ง คือ 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักปลา 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม แสดงในตารางที่ 1

จากการลดขนาดของยาลงครึ่งหนึ่ง พบว่าความเข้มข้นของยาในเลือดหลังจากให้ยาอยู่ในระดับที่เหมาะสม ความเข้มข้นของยาในเลือดใน 1 ชั่วโมงหลังให้ยาเท่ากับ 21.81 mg % และลดลงเหลือ 12.15 mg % ภายใน 6 ชั่วโมงหลังให้ยา อย่างไรก็ตาม ยายู่เหนือระดับ 5 mg % นานเพียง 12 ชั่วโมง หลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักปลา 1 กิโลกรัม ยาชับถ่ายออกจากร่างกายหมดภายใน 120 ชั่วโมงหลังจากให้ยา

ตารางที่ 1 ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของยา ในพลาสมา ปลาสรวยหลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือด ในขนาด 100 และ 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก ปลาสรวย 1 กิโลกรัม

TIME (hours)	MEAN PLASMA CONCENTRATION (mg%)			
	100 mg/kg		200 mg/kg	
1	21.81 (a) ± 8.05		32.72 (a) ± 2.42 (b)	
3	17.88 ± 7.61		28.47 ± 1.21	
6	12.15 ± 0.64		23.55 ± 0.07	
12	6.57 ± 0.1		21.81 ± 0.61	
24	2.83 ± 0.25		8.48 ± 0	
36	1.84 (c) ± 0.04		4.39 ± 0.15	
48	1.16 ± 0		2.39 ± 0.33	
72	0.54 ± 0		1.41 ± 0.39	
78	—		0.8 ± 0	
96	0.35 ± .04		0	
108	0.23 ± .02		0	

a. mean values obtained from six fishes

b. standard deviation

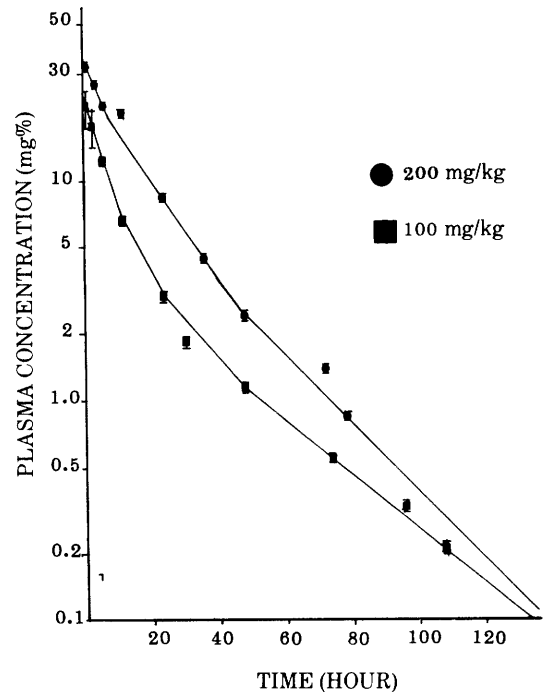
c. plasma obtained at 30th hour

ภาพที่ 1 แสดง disappearance plasma curve หลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดในขนาด 100 มิลลิกรัม และ 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม

จากการตรวจวิเคราะห์หาอาซีติลเมตาโบไลต์ของยาโดยวิธี Total assay ไม่พบยาในรูปของอาซีติลในเลือดปลาสรวยหลังจากได้รับยา

ฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ

ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของยาในเลือด หลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อในขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัม แสดงในตารางที่ 2 ความเข้มข้นสูงสุด พบได้ภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากให้ยา เท่ากับ 28.48 mg % หลังจากชั่วโมงที่ 24 ไปแล้วยาจะอยู่ต่ำกว่า 5 mg % ผลที่ได้แสดงว่ายามีการดูดซึมได้ดีและเร็ว หลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อในขนาด 200 มิลลิกรัม



ภาพที่ 1 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาซัลฟาโมโนเมททอกซิน ในพลาสมาปลาสรวยภายหลังฉีดยาเข้าหลอดเลือดในขนาด 100 และ 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักปลาสรวย 1 กิโลกรัม

ต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม ดังแสดงในภาพที่ 2 หลังจากฉีดยาในขนาดดังกล่าวแล้วไม่ต้องให้ยาซ้ำอีกภายใน 24 ชั่วโมง

ให้กินยา

ระดับความเข้มข้นของยาซัลฟาโมโนเมททอกซินหลังจากให้กินยาในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม แสดงในตารางที่ 3 ความเข้มข้นสูงสุดพบได้ภายใน 12 ชั่วโมงหลังให้ยาเท่ากับ 7.57 mg % หลังจาก 12 ชั่วโมงไปแล้วยาในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว ดังแสดงในภาพที่ 3 ตรวจไม่พบยาในเลือดภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากให้กินยา

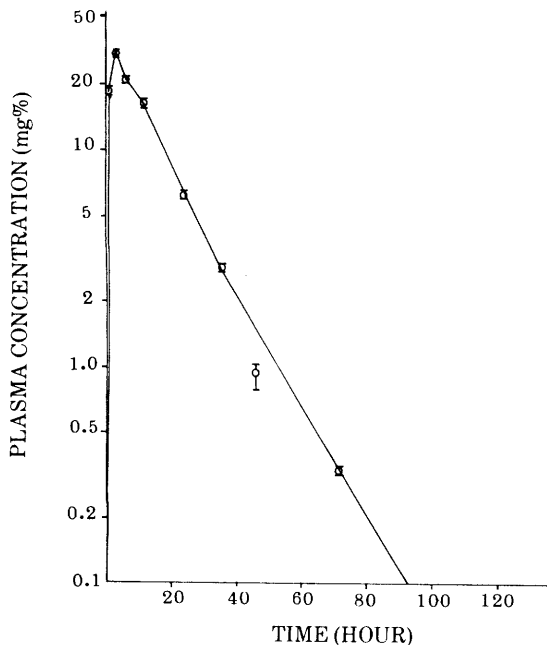
ภาพที่ 4 แสดง plasma curve เปรียบเทียบ หลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ และให้กินยาซัลฟาโมโนเมททอกซิน ในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวปลา 1 กิโลกรัม ในปลาสรวย

ตารางที่ 2 ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของยาในพลาสมาปลาซวาย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หลังจากฉีดยาซัลฟาโมโนเมททอกซินเข้าหลอดเลือด เข้ากล้ามเนื้อ และให้กินในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักปลาซวาย 1 กิโลกรัม

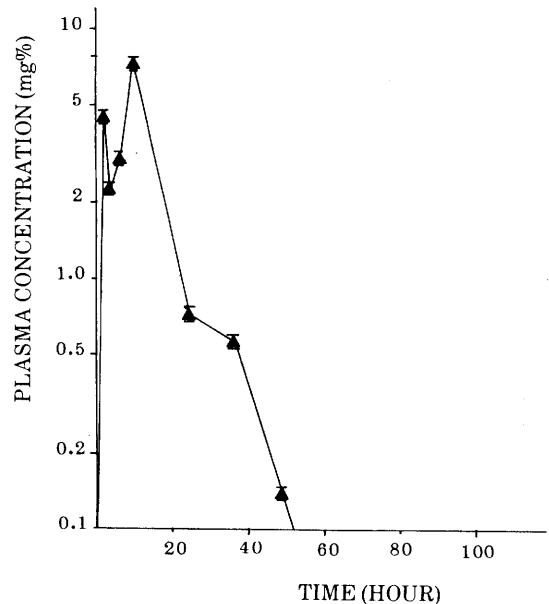
TIME (hours)	MEAN PLASMA CONCENTRATION (mg%)		
	INTRAVENOUS	INTRAMUSCULAR	ORAL
1	32.72 $\pm$ 2.42 ^(b)	18.48 ^(a) $\pm$ 1.93 ^(b)	4.73 ^(a) $\pm$ 1.27 ^(b)
3	28.47 $\pm$ 1.21	28.48 $\pm$ 1.82	2.25 $\pm$ 0.72
6	23.55 $\pm$ 0.07	20.75 $\pm$ 0.15	3.07 $\pm$ 0.65
12	21.81 $\pm$ 0.61	16.73 $\pm$ 2.37	7.57 $\pm$ 0.04
24	8.48 $\pm$ 0	6.27 $\pm$ 0.39	0.73 $\pm$ 0.04
36	4.39 $\pm$ 0.15	2.92 $\pm$ 0.35	0.57 $\pm$ 0.01
48	2.39 $\pm$ 0.33	0.96 $\pm$ 0.29	0.14 $\pm$ 0
72	1.41 $\pm$ 0.39	0.34 $\pm$ 0.05	0
78	0.84 $\pm$ 0	0	0
96	0	0	0

a. mean values obtained from four fishes

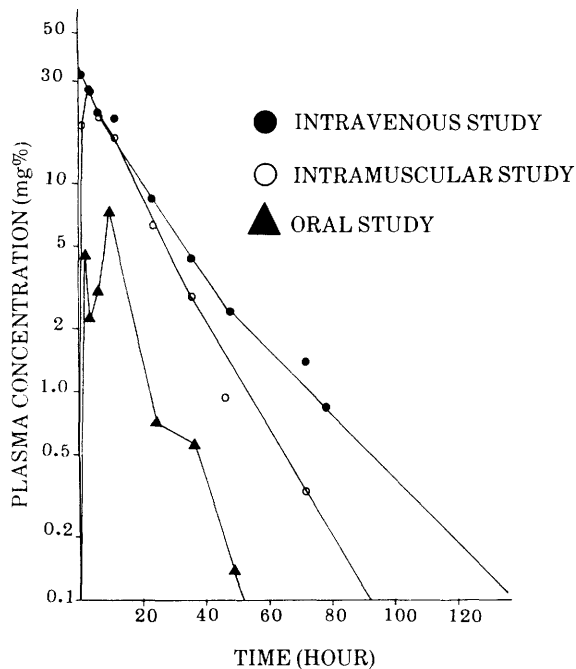
b. standard deviation



ภาพที่ 2 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาซัลฟาโมโนเมททอกซิน ในพลาสมาปลาซวายภายหลังฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักปลาซวาย 1 กิโลกรัม



ภาพที่ 3 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาซัลฟาโมโนเมททอกซิน ในพลาสมาปลาซวายภายหลังการให้กินยาในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักปลาซวาย 1 กิโลกรัม



ภาพที่ 4 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีน ในพลาสมาพลาสมาภายหลังการฉีดเข้าหลอดเลือด เข้ากล้ามเนื้อ และให้กิน ในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักพลาสมา 1 กิโลกรัม

หลังจากให้พลาสมากินยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีน พบว่าระดับของยาในเลือดอยู่ในระดับที่ต่ำกว่า 5 mg % ยกเว้นในช่วงเวลาที่สั้นมากหลังจาก 12 ชั่วโมงไปแล้ว ระดับยาในเลือดลดลงรวดเร็วมากจนเหลือ 0.73 mg % ในช่วงเวลาที่ 24 ดังนั้น ควรให้ยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนซ้ำในครั้งที่ 2 ภายใน 12 ชั่วโมง หลังจากให้ยาครั้งแรก

เภสัชจลนศาสตร์ของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในพลาสมา

Disappearance plasma curve ที่ได้จากการ plot บนกระดาษ semilog ของยาซัลฟาโมโนเม็ท-

ตารางที่ 3 Parameters ที่ใช้อธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในพลาสมาโดย Two Compartment Model

Parameter	Intravenous Study ^a
α	0.1732 hours ⁻¹
β	0.0288 hours ⁻¹
Kel	0.0537 hours ⁻¹
K ₁₂	0.0929 hours ⁻¹
K ₂₁	0.0554 hours ⁻¹

a. all K values are first order rate constant (hours⁻¹)

ทอกซีน มีลักษณะเป็น biphasic curve เช่นเดียวกับยาซัลฟาไรอาโซล (มาลินี ลิ้มโกคา และคณะ, 2527) ดังนั้น จึงอาจกล่าวได้ว่าควรใช้ Two compartment model เป็น Pharmacokinetic model เพื่ออธิบายพฤติกรรมของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนในพลาสมา ค่า parameters ต่าง ๆ ที่คำนวณได้แสดงในตารางที่ 3

ปริมาณของยาที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต

ปริมาณของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต หลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และให้กินยาโดยวิธี area under the curve เท่ากับ 0.7057 และ 0.1663 ตามลำดับ

หรืออาจกล่าวได้ว่า bioavailability ของยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และให้กินยาในพลาสมาเท่ากับ 70.57% และ 16.63% ตามลำดับ

ผลจากการทดลองแสดงว่า ยาซัลฟาโมโนเม็ททอกซีนมีการดูดซึมดีพอสมควร หลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อในพลาสมา ประมาณ 70.57% ของยา ที่ให้มีการดูดซึมจากตำแหน่งที่ฉีดเข้าสู่กระแสโลหิต แต่ถ้าให้กินยาในขนาดเดียวกันพบว่าเพียง 16.63% ของยาที่ทำให้เท่ากันที่มีการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต

สรุป

จากการศึกษาชาซัลฟาในปลาซวาย พบว่า การให้ปลาซวายกินยาซัลฟาในขนาดเดียวกับที่แนะนำให้ใช้ฉีด ปริมาณของยาที่ดูดซึมจากกระเพาะอาหาร เข้าสู่กระแสโลหิตนั้นค่อนข้างต่ำ ประมาณ 16.63% ของยาซัลฟาโมโนเมททอกซินที่ให้กินที่มีการดูดซึม และประมาณ 17.4% และ 12.36% ของยาซัลฟาไรโอโซลและซัลฟาไดเมททิลฟิริมิดีนที่ให้ที่มีการดูดซึม นอกจากนี้ ระดับของยาในเลือดอยู่ต่ำกว่าระดับที่จะมีผลต่อเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ (minimum effective concentration) คือ 5 mg % ตลอดระยะเวลาหลังจากให้กินยา ยกเว้นยาซัลฟาโมโนเมททอกซินเพียงตัวเดียว ซึ่งพบว่าระดับของยาสูงสุดที่ตรวจพบคือ 7.57 mg % ในชั่วโมงที่ 12 หลังจากให้กินยา แต่หลังจากชั่วโมงที่ 12 ไปแล้วระดับของยาในเลือดจะลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว

ถึงแม้ว่าจะทดลองให้ปลาซวายกินยาซัลฟาไรโอโซลขนาด 2 เท่า ผลจากการศึกษาพบว่าการเพิ่มขนาดของยาที่ให้กินให้สูงขึ้น ยาก็ให้ผลในการรักษาโรคได้ไม่ดีเท่าที่ควร พบระดับสูงสุดของยาในเลือดเท่ากับ 5.11 mg % ในชั่วโมงที่ 12 หลังจากกินยา หลังจากนั้นยาในเลือดจะลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว ดังนั้น ต้องให้กินยาซ้ำครั้งที่สองภายใน 12 ชั่วโมง หลังจากให้ยาครั้งแรก

ผลจากการทดลองสรุปได้ว่า การให้ปลาซวายกินยาซัลฟาที่ทำการศึกษามีการดูดซึมไม่ดี ระดับของยาในเลือดอยู่ในระดับที่ไม่เพียงพอที่จะมีผลต่อเชื้อแบคทีเรียเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้น ถ้าให้ปลาซวายกินยาซัลฟาในระหว่างที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อแล้วจะไม่ให้ผลดีในการรักษาโรค

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณภาควิชาเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ คณะประมง มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์และความสะดวกในการใช้บ่อปลาสถานที่ และอุปกรณ์ต่าง ๆ ในการทดลอง

โครงการนี้ได้รับความสนับสนุน จากคณะกรรมการดำเนินการแก้ไขปัญหาระบาดของโรคระบาดสัตว์น้ำ ระยะสั้นและระยะยาวปี 2526

เอกสารอ้างอิง

- มาลินี ลิ้มโกคา. 2525. การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์. โรงพิมพ์จรัสสินทวงศ์, กรุงเทพมหานคร. 442 น.
- มาลินี ลิ้มโกคา, รุ่งเจริญ กาญจนมัย, พิบูล ไชยอนันต์, สมุทร สิริเวชพันธุ์, เวียง เชื้อโพธิ์หัก, อุทัยรัตน์ ณ นครและองอาจ เลหาวินิจ. 2527. การศึกษาชาซัลฟาไรโอโซลในปลาซวาย โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อและให้กินยา. ว. เกษตรศาสตร์ (วทยา.). 18 (1) : 27-32.
- รุ่งเจริญ กาญจนมัย, สมุทร สิริเวชพันธุ์, พิบูล ไชยอนันต์, มาลินี ลิ้มโกคา, เวียง เชื้อโพธิ์หัก, อุทัยรัตน์ ณ นครและองอาจ เลหาวินิจ. 2527. การศึกษาชาซัลฟาไดเมททิลฟิริมิดีนในปลาซวาย โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อและให้กินยา. ว. เกษตรศาสตร์ (วทยา.). 28 (3) : 172-179.
- Annino, J.S. 1961. Sulfonamides, P. 200. In Standard Methods of Clinical Chemistry. Vol. 3. Academic Press, New York.