

บทที่ 4

วิจารณ์ผลการทดลอง

การศึกษานี้ตรวจวิเคราะห์หาปริมาณของ acyclovir ในพลาสมาโดยวิธี High pressure liquid chromatography และใช้ UV detector เป็นเครื่องตรวจวัด สำหรับการสกัด acyclovir จากพลาสมา คัดแปลงมาจากวิธีของ Bouquet et al., 1985; Smith and Walk, 1985; Cronqvist and Nilsson-Ehle, 1988; Fowles and Pierce, 1989; Molokhia et al., 1990 โดยจะใช้ perchloric acid ตกตะกอนโปรตีน วิธีวิเคราะห์ให้ผลภายในเวลาประมาณ 10 นาที ใช้ปริมาณตัวอย่างในการวิเคราะห์น้อย มีความเที่ยงตรง (precision) คิดเป็น %CV ทั้ง intra-day และ inter-day น้อยกว่า 10% ค่าความถูกต้อง คิดเป็น %recovery อยู่ในช่วง 95-100% ระดับของยาต่ำสุดที่สามารถวิเคราะห์ได้ (limit of detection) 0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งเป็นระดับยาที่ใช้ในการรักษา คือ 0.1-6 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (Sullender et al., 1983; Petty et al., 1987) โดยทั่วไปค่านี้ยอมรับได้ในระดับ 0.5 ไมโครกรัม (Petty et al., 1987) และมีความสัมพันธ์ระหว่าง peak area กับความเข้มข้นเป็นเส้นตรงในช่วงความเข้มข้น 0-3.0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร การหาความเข้มข้นของยา acyclovir จะหาโดยผ่านสมการถดถอยเชิงเส้นตรงที่สร้างขึ้น

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาค่างๆ พิจารณาจากอัตราเร็ว และปริมาณยาที่ถูกดูดซึม จากการวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ด acyclovir 2 บริษัท กับยาค้นตำรับ โดยอัตราเร็วของการดูดซึมพิจารณาจากค่าพารามิเตอร์เหล่านี้คือ ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึมยา (K_a) เวลาที่ความเข้มข้นของ acyclovir สูงสุดในพลาสมา (T_{max}) ความเข้มข้นสูงสุดของ acyclovir ในพลาสมา (C_{pmax}) ส่วนตัวที่บ่งชี้ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต คือ ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาที่ 0 ถึง ชั่วขณะ ($AUC_{0-\infty}$) และนอกจากนี้ได้ศึกษาเพิ่มเติมข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา acyclovir ในคนไทย คือ ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา (K_{el}) ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) และปริมาตรการกระจายตัว (V_d)

การศึกษาครั้งนี้ ศึกษาในอาสาสมัครทั้งเพศชายและเพศหญิง เพราะมีรายงานเสมอว่า การรายงานข้อมูลการ ژیอประฤษชนของยาในร่างกาย และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยศึกษาเฉพาะ เพศใดเพศหนึ่งจะไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรได้ จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา acyclovir ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง เพศชายและเพศหญิง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P > 0.05$ ดังนั้นในการคำนวณต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ เปรียบเทียบระหว่างบริษัท A,B,C จะเป็นการรวมข้อมูลของทั้ง 2 เพศเข้าด้วยกัน .

ผลของการศึกษา ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึม(K_a)ของยา acyclovir(ตารางที่ 12) ในอาสาสมัคร 10 คน พบว่าค่าเฉลี่ย K_a ของยา acyclovir ที่ผลิตจากบริษัท B สูงกว่า A และ C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($P < 0.05$) จากผลนี้อาจเกิดเนื่องจากความแตกต่างในด้านของการแตกตัว (disintegration) และการละลายของยา (dissolution)เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้มีงบประมาณและจำนวนยาจำกัด จึงยกเว้นการทดสอบเรื่องการแตกตัว การละลาย ของยาก่อนที่จะทดลองในอาสาสมัคร ดังนั้นความแตกต่างของค่า K_a อาจเกิดเนื่องจากยา acyclovir ของแต่ละบริษัทมีความแตกต่างในเรื่องของการแตกตัวของยา (disintegration) และ การละลายของยา (dissolution) จึงส่งผลต่ออัตราเร็วการดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสโลหิต

พิจารณาระหว่างค่า K_a กับ T_{max} ของยา ถ้ายาใดมีอัตราเร็วการดูดซึม ยาสูง ยานั้นย่อมเข้าสู่กระแสโลหิตได้รวดเร็ว ทำให้ยาถึง C_{pmax} ได้อย่างรวดเร็ว นั่นคือ เวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดของยา acyclovir ในพลาสมา(T_{max})จะสั้นลง ผลการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าความสัมพันธ์ของค่า K_a (ตารางที่ 12) และค่า T_{max} (ตารางที่ 14) ของยา acyclovir เป็นไปตามหลักการดังกล่าว คือ ค่า K_a ของยา acyclovir ของบริษัท $B > A > C$ ($2.28 > 1.57 > 1.43$ ชั่วโมง⁻¹) แต่ค่า T_{max} ของบริษัท $C > A > B$ ($1.65 > 1.52 > 1.01$ ชั่วโมง)

ค่า T_{max} จากตารางที่ 14 พบว่าค่าเฉลี่ย T_{max} หลังจากอาสาสมัครได้รับยา acyclovir 800 มิลลิกรัมครั้งเดียว อยู่ในช่วง 1.01-1.65 ชั่วโมง ค่าที่ได้จากการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ ที่พบระดับยาในเลือดสูงสุดเมื่อเวลาผ่านไป 1.7 ชั่วโมง (Authority of the United States Pharmacopeial Convention, 1992)

ตารางที่ 16 แสดงค่าเฉลี่ย C_{pmax} ของยา acyclovir จากบริษัท A,B,C พบว่า C_{pmax} ของยา acyclovir จากบริษัท C มีค่าเฉลี่ย C_{pmax} สูงกว่าบริษัท B และ A เล็กน้อย คือ $C>B>A$ ($1.33>1.26>1.18$ ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) แต่อย่างไรก็ตามจากการทดสอบทางสถิติของค่า C_{pmax} ของยา acyclovir ระหว่างบริษัท A,B,C ไม่พบที่มีความแตกต่างทางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$)

ตารางที่ 18 แสดงค่า $AUC_{0-\infty}$ ของยา acyclovir พบว่าค่า $AUC_{0-\infty}$ ของยา acyclovir ของบริษัท $C>A>B$ ($6.32>5.72>5.16$ ไมโครกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร) แต่เมื่อทดสอบทางสถิติของค่า $AUC_{0-\infty}$ ระหว่างบริษัท A,B,C ไม่พบที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$)

ตารางที่ 20 และ ตารางที่ 22 แสดงค่า Kel ของยา acyclovir ของบริษัท A,B, C พบว่า ค่า Kel ของบริษัท $C>B>A$ ($0.40>0.24>0.20$ ชั่วโมง⁻¹) ขณะที่ค่า $t_{1/2}$ ของยา acyclovir จากบริษัท $A>B>C$ ($4.27>3.46>2.78$ ชั่วโมง) แสดงให้เห็นว่าเมื่อยา acyclovir มีอัตราเร็วการกำจัดยาช้า ค่าครึ่งชีวิตจะยาว ทำให้ยาอยู่ในกระแสเลือดนานขึ้น สำหรับค่าเฉลี่ยของค่า $t_{1/2}$ ของยา acyclovir ที่ได้จากการศึกษาในอาสาสมัครคนไทยครั้งนี้ มีค่า เท่ากับ 3.50 ± 0.35 ชั่วโมง (ตารางที่ 26) ผลที่ได้นี้สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ มีค่าเท่ากับ 2.5-3 ชั่วโมง (de Miranda and Blum, 1983; True and Carter, 1984; King and Madera, 1988)

ตารางที่ 24 แสดงค่าปริมาตรการกระจายตัว (Vd) ของยา acyclovir พบว่า Vd ของยา acyclovir จากบริษัท $A>B>C$ ($12.63>11.86>11.07$ ลิตร/กิโลกรัม) แต่จากการทดสอบทางสถิติของค่า Vd ระหว่าง 3 บริษัท ไม่พบที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) และเมื่อพิจารณาถึงค่า Vd ที่อยู่ในช่วง 11.07-12.63 ลิตร/กิโลกรัม แสดงให้เห็นว่า ยาตัวนี้มีการกระจายตัวของยาในร่างกายตามปกติ ไม่มีการสะสมของยาในเนื้อเยื่อหรือส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย