

บทที่ 4

วิจารณ์ผลการทดลอง

การตรวจวิเคราะห์หาปริมาณของ propranolol ในพลาสมาโดยวิธี high performance liquid chromatography และ ใช้ spectrofluorometer เป็นเครื่องตรวจวัด เป็นวิธีที่สะดวก ให้ผลรวดเร็ว (ภายใน 7 นาที) ใช้ปริมาณตัวอย่างในการวิเคราะห์น้อย ความน่าเชื่อถือได้ของวิธีนี้ ได้แก่ ค่าความเที่ยงตรง (precision) อยู่ในเกณฑ์ดี โดยดูจากค่าสัมประสิทธิ์แห่งการกระจาย (%coefficient of variation) ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 7% ค่าความถูกต้องอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ค่าวิเคราะห์กลับคืน (recovery) อยู่ระหว่าง 92-105% ระดับของยาต่ำสุดที่สามารถวิเคราะห์ได้ (limit of detection) 6.25 ng/ml ซึ่งเป็นระดับยาที่ต่ำมากเกินกว่าระดับยาที่ใช้ในการรักษา

การใช้ 1-heptane sulfonic acid (pic B7) ใน mobile phase มีผลทำให้ peak ของ propranolol มีลักษณะคมชัด และสมมาตร (sharp and symmetry) (Drummer et al., 1981) การสกัด propranolol จากพลาสมาด้วย organic solvent คือ ether จะให้ sensitivity ที่ดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ organic solvent ตัวอื่นๆ รวมทั้งใช้เวลาในการทำให้แห้งเร็วกว่า organic solvent ตัวอื่น นอกจากนี้การใช้ก๊าซไนโตรเจนช่วยในการระเหยแห้ง ยังทำให้การเรืองแสงเพิ่มขึ้น ดังนั้น จึงเพิ่ม sensitivity ด้วย (ดวงสมร ลิมปิติ, 1989)

เกณฑ์การคัดเลือกยาเม็ด propranolol 3 บริษัท (จากการลุ่มมาทั้งหมด 6 บริษัท) เพื่อนำมาศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายกับบริษัทต้นแบบ ให้รหัสเป็น A พิจารณาจากการศึกษาการกระจายตัว (disintegration) ซึ่งพบว่ายาทุกบริษัทใช้เวลาในการกระจายตัวอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ไม่เกิน 30 นาที (5 วินาที ถึง 16 นาที) และยาทุกบริษัทที่มีค่าการละลายตัวจากการศึกษาเบื้องต้น (บริษัทละ 2-3 เม็ด) อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน USPXXII ไม่แตกต่างกัน จึงเลือกยาเม็ด propranolol ที่มีการกระจายตัวเร็วที่สุด ปานกลาง และช้าที่สุด

(5 วัน, 9 วัน และ 16 วัน ตามลำดับ) เป็นตัวแทนของยาเม็ด propranolol ที่นำมาศึกษาครั้งนี้ โดยให้รหัสเป็น B, C และ D

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาต่างๆ พิจารณาได้จากอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึม จากการวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ด propranolol 4 บริษัท โดยพิจารณาจากค่าพารามิเตอร์ดังนี้ คือ เวลาที่ความเข้มข้นของ propranolol ในพลาสมา (t_{max}) สูงสุด ความเข้มข้นสูงสุดของ propranolol ในพลาสมา ($C_{P_{max}}$) และค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึม (K_u) ซึ่งค่าเหล่านี้บอกถึงอัตราเร็วในการดูดซึมยา ส่วนค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาที่ 0 ถึง 24 ชั่วโมง (AUC_{0-24}) จะบอกถึงปริมาณยาในร่างกาย

จากตารางที่ 3 ถึง 6 เมื่อพิจารณาค่า $C_{P_{max}}$ ในอาสาสมัครทั้ง 10 คน พบว่าในแต่ละคนจะมีค่าแตกต่างกันมาก โดยค่า $C_{P_{max}}$ ของอาสาสมัครคนที่ 4 หลังจากได้รับยาเม็ด propranolol จากบริษัท B จะมีค่า $C_{P_{max}}$ สูงที่สุด เท่ากับ 236.21 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ค่า $C_{P_{max}}$ ต่ำที่สุดในอาสาสมัครคนที่ 6 เท่ากับ เท่ากับ 17.27 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งแตกต่างกัน 14 เท่า การศึกษานี้สอดคล้องกับของ Walle และคณะ (1985) พบว่า ในผู้ป่วย myocardial infarction จำนวน 1,308 ราย หลังได้รับยาเม็ด propranolol 40 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ระดับยา propranolol ในเลือดอาจแตกต่างกันได้ในแต่ละคน 10-20 เท่า ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อระดับยาในเลือดได้แก่ เพศ อายุ เชื้อชาติ การสูบบุหรี่ เป็นต้น Weiner และคณะ (1985) ได้อธิบายถึงความแตกต่างของระดับยา propranolol ระหว่างบุคคลเกิดจากการที่ propranolol มี first pass effect สูงถึง 50-80% ทำให้ระดับยาในเลือดแตกต่างกัน ทั้งขึ้นกับ hepatic blood flow ของแต่ละบุคคล รวมทั้งความแตกต่างด้านพันธุกรรม ซึ่งมีผลต่อ metabolizing enzyme ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาในกลุ่ม β -adrenergic blocking drug เช่น propranolol (Inaba et al., 1984) แต่จากการศึกษานี้ไม่สามารถอธิบายถึงความแตกต่างดังกล่าวได้ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาถึงระดับยา propranolol ในพลาสมาในอาสาสมัครเพียง 10 คน ผลการศึกษาคงจะบ่งบอกเพียงว่ามีความแตกต่างของระดับยาในแต่ละบุคคลค่อนข้างมาก

จากตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ย $C_{P_{max}}$ ของยา propranolol ในอาสาสมัคร 10 คน ของแต่ละบริษัทเมื่อเรียงลำดับค่าเฉลี่ย $C_{P_{max}}$ ของยา propranolol บริษัทต่างๆ จากมากไป น้อย จะได้ $D > B > A > C$ โดยมีค่าเฉลี่ยของแต่ละบริษัทเท่ากับ 96.90 ± 17.14 , 85.96 ± 17.14 , 85.95 ± 15.82 และ 82.34 ± 12.67 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ แต่เมื่อเปรียบเทียบทาง สถิติ พบว่า แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) จากการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ ของยา propranolol ในต่างประเทศ โดยให้อาสาสมัครปกติรับประทานยา propranolol 80 มิลลิกรัม ขนาดเดี่ยว Walle และคณะ (1980) พบว่า $C_{P_{max}}$ ในชาวยุโรปเท่ากับ 49.8 ± 8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งใกล้เคียงกับ Leidholm และคณะ (1990) รายงานค่า $C_{P_{max}}$ ในชาวยุโรปเท่ากับ 55.5 ± 42.1 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาครั้งนี้ ในคนอินเดีย Biswas และคณะ (1989) รายงานค่า $C_{P_{max}}$ มีค่าสูงกว่าการศึกษาครั้งนี้เท่ากับ 138.95 ± 17.60 นาโนกรัม/มิลลิลิตร แต่การศึกษาครั้งนี้ใกล้เคียงกับการศึกษาของ ทัดทอง และคณะ (1986) ค่า $C_{P_{max}}$ เท่ากับ 81.0 ± 13 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งค่า $C_{P_{max}}$ ที่รายงานในแต่ละเชื้อชาติอาจ แตกต่างกันได้จากความแตกต่างกันด้านเชื้อชาติ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา propranolol โดย Zhou และคณะ (1989) พบว่า ในคนจีนจะมีค่า propranolol clearance สูงกว่าในคนยุโรป ดังนั้นคือ ในชาวจีนมีค่า propranolol clearance เท่ากับ 59.8 ± 13.5 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม และในชาวยุโรปมีค่า propranolol clearance เท่ากับ 27.4 ± 3.8 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า เพศหญิงจะมีระดับยาในเลือดสูงสุด ($C_{P_{max}}$) สูงกว่า และค่า $AUC_{0 \rightarrow 24}$ มากกว่าเพศชาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 14 $C_{P_{max}}$ ในเพศหญิงเมื่อเรียงลำดับค่าเฉลี่ย $C_{P_{max}}$ ของยา propranolol ของบริษัทต่างๆ จากมากไปน้อย จะได้ $B > D > A > C$ โดยมีค่าเฉลี่ยของแต่ละบริษัท เท่ากับ 133.08 ± 23.85 , 126.15 ± 18.93 , 109.56 ± 16.72 และ 97.47 ± 10.01 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ และ ค่า $AUC_{0 \rightarrow 24}$ ในเพศหญิง เมื่อเรียงลำดับค่าเฉลี่ย $AUC_{0 \rightarrow 24}$ ของยา propranolol ของ บริษัทต่างๆ จากมากไปน้อย จะได้เช่นเดียวกับค่า $C_{P_{max}}$ ในเพศหญิง คือ $B > D > A > C$ โดยมีค่า ดังนี้ 752.31 ± 92.08 , 746.24 ± 95.85 , 737.35 ± 56.31 , และ 516.09 ± 78.76 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร ตามลำดับ ในเพศชาย $AUC_{0 \rightarrow 24}$ จะได้ $D > C > B > A$ โดยมีค่า ดังนี้ 368.60 ± 162.57 , 343.66 ± 155.24 , 267.88 ± 88.13 และ 254.06 ± 73.49 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร ตามลำดับ ผลที่ได้นี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Walle และคณะ (1985) ซึ่งพบว่าเพศหญิงจะมีระดับยา propranolol ในเลือดสูงกว่าชาย เมื่อได้

propranolol ในขนาดที่เท่ากัน ทั้งนี้เชื่อว่า สтероโรนเพศชาย androgen มีผลควบคุมการทำงานของ cytochrome P-450 isozyme ทำให้การกำจัดยา propranolol ได้เพิ่มขึ้น ระดับยาในเลือดจึงต่ำกว่าในเพศหญิง

จากการพิจารณาค่า t_{max} ของ propranolol ทั้ง 4 บริษัท ในอาสาสมัคร 10 คน ดังตารางที่ 8 ของแต่ละบริษัท จะมีค่าใกล้เคียงกันมาก ยา B จะมีค่า t_{max} เท่ากับยา D คือ 2.0 ± 0.25 และ 2.0 ± 0.22 ชั่วโมง ตามลำดับ และมีค่าใกล้เคียงกับยา C และ A คือ 1.9 ± 0.22 และ 2.05 ± 0.17 ชั่วโมง ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่าทางสถิติ พบว่า ยาเม็ด propranolol ทั้ง 4 บริษัท มีค่า t_{max} แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) แต่ค่า t_{max} ในอาสาสมัครทั้ง 10 คน มีค่าแตกต่างกันอยู่ในช่วง 1.0 ถึง 3.0 ชั่วโมง ซึ่งค่า t_{max} อาจแตกต่างกันได้ในแต่ละคน จากผลทางสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน เช่น การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร การไหลเวียนของกระแสโลหิต และของเหลวที่หลังในทางเดินอาหาร เป็นต้น สิ่งเหล่านี้มีผลต่ออัตราเร็วของการดูดซึมยา

ข้อมูลจากตารางที่ 10 แสดงถึงค่า K_u ซึ่งได้จากโปรแกรม CSTRIP จะเห็นว่าค่า K_u ในอาสาสมัครทั้ง 10 คน มีค่าแตกต่างกันอยู่ในช่วง 0.5318 ถึง 1.2662 ชั่วโมง⁻¹ ซึ่งอัตราเร็วการดูดซึมยาอาจแตกต่างกันได้ในแต่ละคน เนื่องจากผลทางสรีรวิทยาที่แตกต่างกันดังกล่าว และเมื่อเรียงลำดับค่า K_u ของยา propranolol บริษัทต่างๆ จากมากไปน้อยจะได้ $D > A > B > C$ โดยมีค่าเฉลี่ยแต่ละบริษัทเท่ากับ 1.10 ± 0.05 , 1.06 ± 0.06 , 1.04 ± 0.06 และ 0.98 ± 0.08 ชั่วโมง⁻¹ ตามลำดับ แต่เมื่อนำมาเปรียบเทียบทั้ง 4 บริษัท พบว่า ค่า K_u แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

ค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมา กับเวลาที่ 0 ถึง 24 ชั่วโมง ซึ่งจะบอกถึงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จากตารางที่ 9 ซึ่งคำนวณโดยกฎพื้นที่สี่เหลี่ยมคางหมู เมื่อนำค่าเฉลี่ย $AUC_{0 \rightarrow 24}$ ที่ได้จากแต่ละบริษัท นำมาเรียงลำดับจากมากไปน้อยจะได้ $D > B > A > C$ โดยมีค่า 557.42 ± 17.85 , 510.10 ± 105.10 , 495.71 ± 94.22 และ 429.83 ± 96.30 นาโนกรัม. ชั่วโมง/มิลลิลิตร ตามลำดับ แต่เมื่อนำมาเปรียบเทียบค่าทางสถิติ พบว่า ค่า $AUC_{0 \rightarrow 24}$ ในแต่ละบริษัทแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) จากค่า $AUC_{0 \rightarrow 24}$ ที่เรียงลำดับจากมากไปน้อยนี้ จะเหมือนกับลำดับที่เรียงของค่า $C_{p_{max}}$ และจากค่า

เบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าคาดประมาณ พบว่ามีค่ามาก แสดงถึงความแตกต่างของการดูดซึมในแต่ละคนมีมากเช่นเดียวกับค่า C_{pmax}

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ค่า C_{pmax} , t_{max} และ K_{el} ของยา propranolol ทั้ง 4 บริษัทแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) ซึ่งให้เห็นว่ายา propranolol ทั้ง 4 บริษัทมีอัตราเร็วในการดูดซึมยาไม่แตกต่างกัน และค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยา propranolol ในพลาสมาที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ซึ่งบอกถึงปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายก็ไม่แตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่าการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ด propranolol ทั้ง 4 บริษัท เท่าเทียมกัน

ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา (K_{el}) ของยา propranolol ในอาสาสมัคร 10 คนของแต่ละบริษัท ดังตารางที่ 11 เมื่อเรียงลำดับจากมากไปน้อยจะได้ $C>D>B>A$ โดยมีค่าเฉลี่ยของแต่ละบริษัทเท่ากับ 0.32 ± 0.02 , 0.28 ± 0.04 , 0.27 ± 0.03 และ 0.23 ± 0.02 ชั่วโมง⁻¹ ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่าทางสถิติ พบว่า แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$)

ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของยา propranolol ในอาสาสมัคร 10 คนของแต่ละบริษัท ดังตารางที่ 12 เมื่อเรียงลำดับจากมากไปน้อย จะได้ $A>D>B>C$ โดยมีค่าเฉลี่ยของแต่ละบริษัทเท่ากับ 3.14 ± 0.20 , 2.87 ± 0.40 , 2.86 ± 0.38 และ 2.27 ± 0.21 ชั่วโมง ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่าทางสถิติ พบว่า แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) ค่า $t_{1/2}$ ที่ได้ในรายงานนี้ใกล้เคียงกับที่รายงานในคนอินเดีย คือ 2.41 ± 0.65 ชั่วโมง (Biswas et al., 1989) และคนในยุโรป Walle และคณะ (1980) รายงานค่า $t_{1/2}$ ในคนยุโรป เท่ากับ 2.91 ± 0.05 ชั่วโมง ในคนจีน Zhou และคณะ (1989) รายงานค่า $t_{1/2}$ มีค่าสูง เท่ากับ 4.0 ± 0.3 ชั่วโมง ค่า $t_{1/2}$ ที่แตกต่างกันนี้ อาจเกิดจากความแตกต่างทางกรรมพันธุ์และเชื้อชาติที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาดังกล่าวข้างต้น

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า การให้อาสาสมัครรับประทานยา propranolol 80 มิลลิกรัม ทำให้อัตราการเต้นของชีพจร และความดันโลหิตทั้ง systolic และ diastolic ลดลงอย่างชัดเจน แต่ความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างความสูงของระดับยา propranolol ใน

ผลสัมพันธ์กับเปอร์เซ็นต์การลดลงของอัตราการเต้นของชีพจร และเปอร์เซ็นต์การลดลงของความดันโลหิตยังไม่ชัดเจน จากข้อมูลในกราฟรูปที่ 25 ถึงรูปที่ 27 และตารางในภาคผนวก ตารางที่ 20 ถึงตารางที่ 31 เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาผลของยา propranolol เพียงเบื้องต้น และเป็นรายงานแรก que แสดงผลของยา propranolol ในคนไทยปกติ เพื่อเป็นแนวทางการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับยา propranolol ในเลือดกับการลดอัตราการเต้นของชีพจร และความดันโลหิตในคนไทยปกติต่อไป และไม่ได้วิเคราะห์หา 4-hydroxypropranolol ซึ่งเป็น metabolite ของ propranolol ซึ่งมีฤทธิ์เป็น β -blocker ได้เท่ากับ propranolol แต่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า (Paterson et al., 1970) ดังนั้นจึงยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจนว่าทำไมเพศหญิง และเพศชาย ซึ่งมีความแตกต่างของระดับยา propranolol ในเลือดหลายเท่าตัว จึงให้ผลในการลดอัตราการเต้นของชีพจร และความดันโลหิตได้ไม่ต่างกัน ระดับยาที่ต่ำลงมากในเพศชายนี้ อาจเปลี่ยนแปลงไปเป็น 4-hydroxypropranolol ซึ่งเป็น active metabolite ก็ได้

การวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศอินเดีย Biswas และคณะ (1989) ศึกษาในอาสาสมัครเพศชาย 8 คน ซึ่งได้ propranolol 80 มิลลิกรัม ครั้งเดียว โดยรับประทาน พบว่า ทำให้อัตราการเต้นของชีพจรลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่ผลจากการลดความดันโลหิตยังไม่ชัดเจน ซึ่งอธิบายได้จาก propranolol ที่นำมาศึกษานี้ในรูป racemic form ซึ่งมีทั้ง dextro-isomer และ levo-isomer และเนื่องจาก propranolol มี first pass effect สูง ดังนั้น การศึกษาฤทธิ์ของ propranolol จึงน่าจะศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ levo-isomer จึงสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ได้ดีกว่า racemic form

นอกจากนี้ Hager และคณะ (1981) ยังพบว่า การตอบสนองของยา propranolol ในการลดอัตราการเต้นของหัวใจ มีความสัมพันธ์กับระดับยา แต่ผลการลดความดันโลหิตยังไม่ชัดเจน แต่ Zhou และคณะ (1989) ได้อธิบายถึงการตอบสนองของยา propranolol ต่อการลดอัตราการเต้นของหัวใจในแต่ละคนจะแตกต่างกัน ดังนั้น การศึกษาผลของยา propranolol ในคนไทยจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อเป็นประโยชน์ในทางการแพทย์ต่อไป