

## บทที่ 5

### อภิปรายผล

#### 1. การวิเคราะห์หาปริมาณไอเวอร์เมคตินโดย HPLC และความน่าเชื่อถือของวิธีการวิเคราะห์

การวิเคราะห์หาปริมาณไอเวอร์เมคตินในซีรัมที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้เป็นวิธีที่ทำได้ง่าย อุปกรณ์และสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์หาได้ง่าย ราคาไม่แพง จากการทดสอบความน่าเชื่อถือของวิธีการวิเคราะห์ การวิเคราะห์มีความถูกต้องและมีความแม่นยำสูง สามารถวิเคราะห์ได้ถึงระดับนาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แสดงในค่าของ % การคืนกลับมีค่าเท่ากับ 95% ความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ภายในวันเดียวกันมีค่าสัมประสิทธิ์ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2-13% ความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ต่างวันกันค่าสัมประสิทธิ์ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1-16% ซึ่งอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ ความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงระหว่างความเข้มข้นกับพื้นที่ใต้กราฟอยู่ระหว่างความเข้มข้น 50 – 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร สัมประสิทธิ์ความถดถอยมีค่า 0.996 ทำให้สามารถนำมาคำนวณหาค่าความเข้มข้นของยาจาก calibration curve ได้ แต่ในการทดลองจะมีบางครั้งที่วัดความเข้มข้นสูงกว่า calibration curve จึงต้องทำการเจือจางตัวอย่างลงมาอยู่ในช่วงที่สามารถอ่านได้จาก calibration curve แล้วจึงคำนวณหาค่าที่แท้จริง

ความคงตัวของไอเวอร์เมคตินในซีรัม ทั้ง 3 ระดับความเข้มข้น คือที่ 100, 400 และ 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเก็บไว้ในตู้แช่แข็งอุณหภูมิ  $-18^{\circ}\text{C}$  จากการทดสอบสามารถเก็บได้นาน 3 วันโดยค่าความคงตัวไม่เปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามจากรายงานของ Dickinson (1990) ที่ได้ทำการศึกษาความคงตัวของยาไอเวอร์เมคตินในซีรัมเมื่อเก็บไว้ที่  $5^{\circ}\text{C}$  และ  $-15^{\circ}\text{C}$  สามารถเก็บได้นานถึง 2 เดือน

ปริมาณต่ำสุดที่สามารถวิเคราะห์จากการทดลองนี้เท่ากับ 50 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเมื่อใช้ตัวอย่างซีรัม 2 มิลลิลิตร Delbert และคณะ(1989) วิเคราะห์ระดับความเข้มข้นของไอเวอร์เมคติน

ในซีรัมโดยใช้ UV – visible detector ความยาวคลื่น 245 นาโนเมตรเช่นกัน แต่ต้องใช้ซีรัมถึง 5 มิลลิลิตรเพื่อให้สามารถวิเคราะห์ได้ถึงระดับ 2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร Dickinson (1990) รายงานการใช้ fluorescent detector ทำให้สามารถวิเคราะห์ปริมาณต่ำสุดได้ถึง 1 – 2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แต่จำเป็นต้องใช้สารเคมี acetic anhydride และ diethylformamide ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการผลิตสารเสพติดและไม่สามารถหาซื้อได้ การทดลองครั้งนี้ใช้ UV – visible detector โดยอาศัยคุณสมบัติทางเคมีของยาไอเวอร์เมคตินเมื่อละลายในเมทานอลจะสามารถดูดซึมได้ที่ความยาวคลื่น 245 นาโนเมตรจึงนำมาวิเคราะห์ระดับยาในเลือดได้ แม้ความไวของการวิเคราะห์จะน้อยกว่าที่ Dickinson (1990) รายงานไว้

การวิเคราะห์หาปริมาณไอเวอร์เมคตินในเลือดโดย external standard method ครั้งนี้ไม่สามารถหาสารไอเวอร์เมคตินบริสุทธิ์ซึ่งเป็นสารมาตรฐานได้ จึงประยุกต์ใช้โดยนำยาไอเวอร์เมคตินที่ใช้ในทางการค้าละลายในเมทานอล จากโครมาโตแกรมทำให้ได้พีค 2 อัน คือ B<sub>1a</sub> และ B<sub>1b</sub> ซึ่งแยกจากกัน (ดังรูป 4.1) อย่างไรก็ตามเนื่องจากอนุพันธ์ 22, 23 dihydroavermectin B<sub>1a</sub> ทางการค้ามีมากกว่าร้อยละ 80 จึงสามารถนำมาใช้วิเคราะห์ระดับยาในเลือดโดยนำพื้นที่ใต้กราฟมาคำนวณได้

ถึงแม้ไอเวอร์เมคตินที่ใช้ในการวิเคราะห์จะมีส่วนผสมของ propylene glycol และ glycerol formal แต่สารละลายทั้ง 2 ชนิดไม่รบกวนการวิเคราะห์ระดับยาในเลือดเนื่องจากสารละลายทั้ง 2 ตัวไม่ดูดกลืนแสงในช่วง 245 นาโนเมตร

## 2. การประเมินความปลอดภัยในการใช้ไอเวอร์เมคติน

อาการแสดงที่พบบ่อยหลังจากสุนัขได้รับการป้อนไอเวอร์เมคติน ได้แก่ ซึม เดีนเซ และอาเจียนซึ่งพบได้ในสุนัข 4 ตัวจากสุนัขทั้งหมด 7 ตัว อาการแสดงสัมพันธ์กับฤทธิ์ของไอเวอร์เมคตินต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางซึ่ง Tranquilli (1989) รายงานไว้ในสุนัขพันธุ์ Collies ที่ไวต่อไอเวอร์เมคตินโดยหลังกินไอเวอร์เมคตินขนาด 100-200 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม สุนัขจะแสดงอาการ น้ำลายหลั่งมาก อาเจียน ซึมลง สับสน สั่นและเดินเซ Campbell และ Benz (1984) รายงานไว้ในสุนัขพันธุ์ Beagle โดยสุนัขจะเริ่มแสดงอาการม่านตาขยาย สั่น และเดินเซ เมื่อให้กินไอเวอร์เมคตินขนาด 2.5-4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ซึ่งเป็นปริมาณที่สูงกว่าที่ให้ในสุนัขพันธุ์ Collies มาก

ในการทดลองครั้งนี้พบว่าสุนัขบางตัวมีความไวต่อไอเวอร์เมคตินเนื่องจากการให้ยาในขนาดเพียง 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมก็สามารถทำให้สุนัขมีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางได้ซึ่งไวกว่าสุนัขพันธุ์ Beagle ดังที่ Lankas และ Gordon (1985) รายงานไว้ โดยสุนัขจะแสดงอาการเป็นพิษเมื่อให้กินขนาด 2.5-4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ทั้งนี้เนื่องจากการทดลองใช้สุนัขไทย พันธุ์ผสมมีความหลากหลายของสายพันธุ์ ซึ่งไม่สามารถควบคุมสายพันธุ์ได้ เหมือนกับการทดลองในต่างประเทศทำให้บางตัวไวต่อไอเวอร์เมคตินและบางตัวไม่ไวต่อไอเวอร์เมคติน

ระยะเวลาที่เริ่มเกิดพิษ ภายหลังจากการกินยาอาการพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจะเกิดภายใน 3-4 ชั่วโมงคล้ายกับที่ Pual และคณะ (1987) รายงานไว้ในสุนัขพันธุ์ Collies ที่ไวต่อไอเวอร์เมคตินจะเริ่มแสดงอาการพิษภายหลังจากกินไอเวอร์เมคติน 4-6 ชั่วโมง

จากการศึกษาพบอาการพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง จากการทดลองพบในสุนัขที่กินไอเวอร์เมคตินแต่ไม่พบภายหลังจากฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทั้งนี้เนื่องจากการกินทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็วร่างกายของสุนัขปรับตัวไม่ทันต่อยาปริมาณมากในร่างกายแต่การฉีดเข้าใต้ผิวหนังระดับยาสูงสุดในเลือดค่อยๆ สูงขึ้นอย่างช้า ๆ ใช้เวลา 1-3 วัน สุนัขจึงปรับตัวได้จึงไม่เกิดอาการต่อระบบประสาทส่วนกลาง

สำหรับน้ำหนักของสุนัขไม่พบความแตกต่างทางสถิติในสุนัขทั้งก่อนและหลังได้รับไอเวอร์เมคตินไม่ว่าจะได้รับยาเพียงครั้งเดียวหรือการได้รับยาติดต่อกันหลายครั้งดังนั้นไอเวอร์เมคตินจึงไม่น่าจะมีผลต่อความอยากอาหารในสุนัขยกเว้นสุนัขบางตัวจะไม่กินอาหารในขณะที่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนแต่จะกินได้ดังเดิมเมื่ออาการคลื่นไส้ อาเจียนหายไป

การประเมินสภาพการทำงานของตับโดยการวัดค่า SGOT และ SGPT แสดงให้เห็นว่าไอเวอร์เมคตินไม่ทำให้การทำงานของตับแตกต่างจากก่อนได้รับยา ไม่ว่าจะบริหารโดยวิธีกินหรือฉีดใต้ผิวหนังทั้งระยะสั้นและระยะยาว ยกเว้นในบางตัว ซึ่งมีค่า SGOT สูงกว่าปกติพบความผิดปกตินี้เกิดขึ้นตั้งแต่ก่อนการทดลอง ซึ่งภายหลังจากได้รับยาไอเวอร์เมคตินไม่ทำให้ค่า SGOT และ SGPT เปลี่ยนแปลง เช่นเดียวกับที่ อิศวิน กิ่งแก้ว และคณะ (2537) รายงานโดยให้ไอเวอร์เมคตินฉีดเข้าใต้ผิวหนังสุนัขในขนาด 1 ลูกบาศก์เซนติเมตรต่อน้ำหนักตัว 10 กิโลกรัม ลับดาห์ละครั้งโดย

เฉลี่ย 5 – 14 ครั้งร่วมกับการพ่นด้วยามิทราสทุกวัน วิเคราะห์ค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิตก่อนและหลังการรักษากับค่าปกติพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไอเวอร์เมคตินไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของตับ

จากการศึกษาและการแปลผลทางโลหิตวิทยาสรุปได้ว่าค่าโลหิตวิทยาของสุนัขโดยเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติเมื่อเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานของสุนัขทั่วไปและไม่พบความแตกต่างของค่าเม็ดเลือดขาวก่อนและหลังการทดลอง

### 3.การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในสุนัข

#### 3.1 เภสัชจลนศาสตร์ของไอเวอร์เมคตินในสุนัขหลังกินวันละครั้งติดต่อกัน 14 วัน

การกินไอเวอร์เมคตินขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ติดต่อกันทุกวัน นาน 14 วัน ระดับยาในเลือดจะถึงระดับคงที่(steady state)เมื่อได้รับไป 6 ครั้ง โดยที่  $C_{max}^{\infty}$  มีค่าอยู่ระหว่าง 729-927 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ  $C_{min}^{\infty}$  มีค่าอยู่ระหว่าง 342-414 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและ  $C_{av}^{\infty}$  มีค่าเฉลี่ย  $489.8 \pm 14.9$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร การกินยาติดต่อกันจะมีการสะสมของยาในร่างกายอย่างต่อเนื่องกัน เมื่อถึง steady state ยาจะมีการสะสมเป็น  $1.8 \pm 0.1$  เท่าและพิสัยอยู่ระหว่าง 1.6 – 2.1 เท่าเปรียบเทียบกับจากการให้ครั้งแรก

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเมื่อถึง steady state แล้ว ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาจะไม่แตกต่างจากการให้ยาเพียง 1 ครั้งสามารถพิสูจน์โดย superposition principle โดยเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาภายหลังการให้ยาเพียง 1 ครั้ง กับที่ steady state ไม่แตกต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.870$ ) ดังนั้นการหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในการศึกษาครั้งนี้ จึงไม่จำเป็นต้องศึกษาจากการให้ยาซ้ำหลายๆ ครั้ง แต่สามารถศึกษาจากการให้ยาเพียง 1 ครั้งก็สามารถอธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินได้สมบูรณ์

มีรายงานในคนพบว่ายามีการไหลเวียนผ่านตับแล้วจึงถูกขับออกทางน้ำดี แล้วจึงถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (enterohepatic cycle)(Fink and Porras., 1989) ในสุนัขการขับยาออกผ่านทาง enterohepatic cycle ก็อาจเกิดขึ้นได้เช่นกัน สังเกตได้จากกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับเวลาจะพบความเข้มข้นที่สูงขึ้นในกราฟช่วงปลาย( Shargel.,1993) การทดลองครั้งนี้เมื่อ

วิเคราะห์กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาภายหลังสุนัขกินไอเวอร์เมคติน (ภาพที่ 4.4) พบความเข้มข้นสูงขึ้นในของกราฟในช่วงปลายในวันที่ 2, 4 และ 5 จึงเป็นไปได้ที่มีการขับออกผ่าน enterohepatic cycle

3.2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการกินยาไอเวอร์เมคตินเพียงครั้งเดียวในสุนัข 7 ตัว ขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายภายหลังกินไอเวอร์เมคตินอธิบายได้ยืนยันจากการทดสอบค่า AUC ว่าสามารถอธิบายได้ด้วย two-compartmental model ยาจะกระจายตัวไปอย่างรวดเร็วไปสู่เนื้อเยื่อที่มีเลือดไปเลี้ยงมากก่อนเช่นกระแสเลือด หัวใจ และปอด แล้วจึงค่อยๆ กระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อที่มีเลือดไปเลี้ยงน้อยได้แก่ไขมัน และผิวหนัง

ระดับยาดูดซึมสูงสุดอยู่ที่ระดับความเข้มข้น  $392.8 \pm 33.6$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เวลาที่ดูดซึมสูงสุด  $2.8 \pm 0.2$  ชั่วโมง มีพิสัยอยู่ระหว่าง 2-3 ชั่วโมง อัตราการดูดซึมยา  $1.034 \pm 0.270$  ชั่วโมง<sup>-1</sup> จัดว่ายาสามารถดูดซึมได้เร็ว ( $k_a > 1$  ชั่วโมง<sup>-1</sup>) ซึ่งเร็วกว่า Tranquilli และคณะ (1987) เคยรายงานไว้ในสุนัขพันธุ์ Collies ที่กินไอเวอร์เมคตินในรูปของสาร ที่มี propylene glycol และ glycerol formal เป็นส่วนผสมโดยให้กินขนาด 100 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมพบว่าเวลาที่ดูดซึมได้สูงสุด 4.4 ชั่วโมง นอกจากนี้ Fink and Porras (1989) รายงานไว้ในสุนัขหลังกินไอเวอร์เมคตินในรูปเม็ดซึ่งเวลาที่สามารถดูดซึมได้สูงสุดอยู่ระหว่าง 2-4 ชั่วโมง และ chewable 5.2 ชั่วโมง จากการทดลองครั้งนี้การที่ยาไอเวอร์เมคตินสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้เร็วเนื่องจากลักษณะของยาที่เป็นสารละลายไม่ต้องผ่านขั้นตอนการละลายและการแตกตัวเหมือนยาเตรียมในรูปแบบที่เป็นเม็ด และคุณสมบัติที่มีความสามารถละลายในไขมันได้สูง ทำให้สามารถผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดได้อย่างรวดเร็ว

3.3 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดไอเวอร์เมคติน ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในสุนัขจำนวน 2 ตัว พบว่ายาจะเข้าสู่ steady state เมื่อฉีดยาติดต่อกันถึงสัปดาห์ที่ 3 โดยที่  $C_{max}^{\infty}$  มีค่าอยู่ระหว่าง 345.7-452.2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร  $C_{min}^{\infty}$  มีค่าอยู่ระหว่าง 156.34-178.6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและ  $C_{av}^{\infty}$  มีค่าเฉลี่ย 260 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังครั้งที่ 2 ระดับยาจะเริ่มคงที่และเมื่อเข้าสู่ steady state ยาจะมีการสะสมประมาณ 1-3 เท่าจากการฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งแรก

ซึ่งในสุนัขตัวที่ 1 และตัวที่ 2 มีการสะสมยาแตกต่างกัน สุนัขตัวที่ 1 สะสม 2-3 เท่า และสุนัขตัวที่ 2 สะสม 1-2 เท่า ทั้งนี้อาจเนื่องจากลักษณะไขมันใต้ผิวหนังหรือวิธีการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังหากปักเข็มลึกลงไปใกล้กับชั้นกล้ามเนื้อหรือ ใกล้หลอดเลือดฝอยทำถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้เร็ว แต่ถ้าปักเข็มตื้นเกินไปยาจะกระจายอยู่บริเวณชั้นไขมันและกระจายเข้ากระแสเลือดช้า นอกจากนี้ใช้สุนัขทดลองเพียง 2 ตัวอาจทำให้ค่าที่ได้ต่างกันมาก ควรต้องเพิ่มสุนัขทดลองให้มากกว่านี้เพื่อลดความแปรปรวน อย่างไรก็ตาม การฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังในสุนัขจำนวน 7 ตัวโดยใช้ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมทุกสัปดาห์จำนวน 2 ครั้งแล้วหยุดยาพบการสะสมของยาน้อยแต่รูปแบบการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายค่อนข้างจะเป็นอิสระต่อกัน ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดภายหลังได้รับยาในแต่ละครั้งก็ยังคงมีความแตกต่างมากเช่นในสุนัขตัวที่ 2 และตัวที่ 6 ซึ่งค่า  $C_{max2}$  มีค่ามากกว่า  $C_{max1}$  จึงบอกไม่ได้ว่ายาจะมีการสะสมหรือไม่เหมือนการทำกรฉีดยา 4 ครั้งซึ่งในทางทฤษฎีการสะสมของยาจะทราบได้เมื่อยาถึง steady state แล้ว ดังนั้นการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังเพียง 2 ครั้งแล้วหยุดยาจึงไม่แตกต่างจากฉีดยาเพียงครั้งเดียวเพราะยังไม่เห็นการสะสมของยา ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดภายหลังได้รับยาในแต่ละครั้งมีการเปลี่ยนแปลงมากอาจเนื่องมาจากความแตกต่างในตัวของสัตว์ ปริมาณไขมันใต้ผิวหนัง ภาวะทุโภชนาการ และความลึกของเข็มที่แทงผ่านผิวหนัง ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

3.4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดไอเวอร์เมคตินขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม เข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียวในสุนัข 4 ตัว

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายได้มีการยืนยันจากการทดสอบค่า AUC ว่าสามารถอธิบายได้ด้วย one-compartmental model นั่นคือภายหลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังยาจะดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดที่ละน้อยโดยผ่านทางเส้นเลือดฝอยแต่ไม่ต้องดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเหมือนการกินยา ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาภายหลังฉีดยาไอเวอร์เมคตินมีความผันแปรสูงมากขึ้นกับหลายปัจจัยในการทดลองเช่น ขนาดและน้ำหนักตัวสัตว์แตกต่างกัน (น้ำหนัก 13-22 กก.) ภาวะการเจ็บป่วยซ่อนเร้นที่อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์จากการทดลอง

ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาและเวลาที่ยาถึงระดับสูงสุดภายหลังฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้หนังสุนัขมีความแปรปรวนสูงขึ้นกับความสามารถในการดูดซึมยาจากบริเวณที่บริหารซึ่งแตกต่างกันในสุนัขแต่ละตัว อย่างไรก็ตามจากการศึกษาก็ทำให้ได้ข้อมูลพื้นฐานที่เป็นประโยชน์ในการรักษาด้วยยาไอเวอร์เมคตินต่อไป

ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยามีค่าเฉลี่ย  $134.02 \pm 43.06$  ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในสุกรและวัวพบว่าค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาในสุนัขยาวนานกว่าในสุกรซึ่งมีค่า 35.2 ชั่วโมง (Scott., 1992) และในวัวมีค่าประมาณ 48 ชั่วโมง (Toutain., 1997)

ปริมาตรปรากฏการกระจายตัวของยาในสุนัขมีค่าเฉลี่ย  $2.34 \pm 0.37$  ลิตรต่อกิโลกรัม ซึ่งมีความผันแปรในสัตว์แต่ละตัวเช่นกัน ในสุนัขที่มีน้ำหนักตัวมากจะมีค่าปริมาตรปรากฏการกระจายตัวสูงกว่าสุนัขที่มีน้ำหนักตัวน้อย ทั้งนี้เนื่องจากสุนัขที่มีน้ำหนักตัวมากมีปริมาณไขมันในร่างกายมากกว่าตัวยอมทำให้การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายเป็นไปช้าค่าปริมาตรปรากฏการกระจายตัวของยาสูงขึ้นแต่ระดับยาในเลือดลดลง

3.5 การเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังกับการกินไอเวอร์เมคตินในสุนัขในกรณีที่ได้รับยาติดต่อกัน

ความเข้มข้นสูงสุดและความเข้มข้นเฉลี่ยที่ steady state ในสุนัขภายหลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีค่าน้อยกว่าการกินยาไอเวอร์เมคตินในสุนัขมีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) การกินยาไอเวอร์เมคตินวันละครั้งยาจะเข้าสู่ระดับคงที่ได้เร็วกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังโดยการกินยาจะเข้าสู่ระดับคงที่เมื่อวันที่ 6 แต่การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังยาจะเข้าสู่ระดับคงที่เมื่อสัปดาห์ที่ 3 เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตการขจัดยาเมื่อให้โดยการกินมีค่าน้อยกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ระดับคงที่ ( $469.2-506.5$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) และระดับความเข้มข้นสูงสุดที่ดูดซึมโดยการกิน ( $729.8-927.6$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) มีค่าสูงกว่าความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ระดับคงที่ ( $216.8-290.8$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) และระดับความเข้มข้นสูงสุด  $323.6-529.9$  นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรที่ดูดซึมโดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ทั้งนี้เนื่องจากไอเวอร์เมคตินสามารถดูดซึมได้เร็วจากทางเดินอาหารและการให้ยาโดยวิธีกินสุนัขจะได้รับยาบ่อยกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังทำให้ปริมาณยาที่สัตว์ได้รับมีปริมาณมากกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง

การให้ยาในการทดลองอันได้แก่การฉีดยาไอเวอร์เมคตินขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์หรือการให้สุนัขกินยาไอเวอร์เมคตินขนาด

600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมทุกวันเหมือนกับการรักษาจริง ดังนั้นข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการเลือกวิธีการในการบริหารยาโดยพิจารณาจากความรุนแรงของโรค(prognosis) เช่นในกรณีโรคมีความรุนแรงมาก ต้องการให้ยาออกฤทธิ์อย่างรวดเร็วควรเลือกการบริหารยาโดยการกินเนื่องจากระดับยาในเลือดสูงและยาออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า แนวทางในการเลือกวิธีการบริหารยาเมื่อพิจารณาทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นดังตาราง 5.1

ตารางที่ 5.1 สรุปข้อดีและข้อเสียของการบริหารยาไอเวอร์เมคตินระหว่างการกินกับการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังจากการทดลองครั้งนี้

| ข้อดี  | ข้อเสีย   |
|--|---|
| <p><u>การกิน</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ระดับความเข้มข้นสูงสุดและความเข้มข้นเฉลี่ยที่ระดับคงที่มีค่าสูงกว่า</li> <li>● ยาถึงระดับคงที่ได้เร็ว</li> <li>● เหมาะสำหรับสุนัขที่มีอาการรุนแรงต้องการให้ยาออกฤทธิ์เร็ว</li> <li>● ไม่ต้องใช้เทคนิคในการบริหารยายุ่งยาก เจ้าของสุนัขสามารถป้อนยาให้สุนัขที่บ้านได้</li> <li>● ไม่มีผลกระทบต่อค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิต</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาน้อยกว่าจึงต้องให้ยาบ่อย</li> <li>● มักเกิดผลข้างเคียงเช่น ซึม เดีนเซ คลื่นไส้ อาเจียน</li> <li>● รสชาติไม่อร่อยสุนัขไม่ชอบกิน</li> </ul>   |
| <p><u>การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ยาสะสมและอยู่ในร่างกายได้นานทำให้ไม่ต้องบริหารยาบ่อย</li> <li>● ไม่พบอาการข้างเคียง เช่น ซึม เดีนเซ คลื่นไส้ อาเจียน</li> <li>● ไม่มีผลกระทบต่อค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีในโลหิต</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● มีความแปรปรวนของยาในร่างกายสุนัขสูงกว่าการกิน</li> <li>● ต้องใช้เทคนิคในการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง เจ้าของสุนัขต้องพาสุนัขไปพบสัตวแพทย์บ่อย</li> <li>● ยามีความหนืดสูงเมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนังสุนัขจะปวดมาก</li> </ul> |

## 6. การเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังการฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังและการกินครั้งเดียว

เวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดเมื่อให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีค่ามากกว่าเมื่อให้ยาโดยการกินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยเวลาเฉลี่ยที่ระดับยาสูงสุดจากการฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีค่าเท่ากับ  $55.5 \pm 14.1$  ชั่วโมง ขณะที่เวลาเฉลี่ยจากการกินมีค่าเท่ากับ  $2.8 \pm 0.2$  ชั่วโมง ซึ่งคล้ายกับที่ Marriner และคณะ (1987) ได้รายงานในม้าและแพะ โดยการกินยาจะดูดซึมได้เร็วกว่าการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เนื่องจากความสามารถในการดูดซึมยาจากบริเวณที่บริหารแตกต่างกัน รูปแบบของยาที่ให้ครั้งนี้เป็นสารละลายไม่ต้องผ่านขั้นตอนการละลายและการแตกตัว และยามีความสามารถละลายในไขมันได้สูง ทำให้สามารถผ่านทางเดินอาหารและผ่านเข้าสู่กระแสโลหิตได้อย่างรวดเร็ว แต่การฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีการดูดซึมช้ากว่าอาจเนื่องมาจากการสะสมของยาในบริเวณที่บริหารยา การอักเสบบริเวณจุดที่ฉีดยาทำให้ขัดขวางการดูดซึมหรือการกระจายจากไขมันบริเวณที่บริหารยาเป็นไปได้อีก ความลึกของเข็มที่แทงผ่านชั้นใต้ผิวหนัง Scott และ Mackellar (1992) รายงานว่าจุดที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีปริมาณไอเวอร์เมคตินสูงมากใน 24 ชั่วโมงแรก จากนั้นจะค่อยๆ ลดลง

ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมและการกินขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมพบว่ามีความไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.285$ ) เมื่อพิจารณาถึงประสิทธิผลของยา ไอเวอร์เมคตินในการรักษาโรคพยาธิเรื้อรังในสุนัขมีรายงานว่า Medleau (1995) ให้สุนัขกิน ไอเวอร์เมคตินขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมติดต่อกันทุกวัน ใช้เวลาในการรักษาโดยเฉลี่ย 2.5 เดือน อัตราการหาย 85 % ในขณะที่ Paradis (1993) รายงานการกินไอเวอร์เมคตินในขนาดเท่ากันแต่ระยะเวลาการรักษานานถึง 7 เดือน อัตราการหาย 100 % นั่นคือขนาดของยาที่ให้ ซึ่งเท่ากับการทดลองครั้งนี้มีความเหมาะสมในการรักษาโรคพยาธิเรื้อรังในสุนัขเนื่องจากสุนัขส่วนใหญ่หายจากโรค

ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาเมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีค่าเท่ากับ  $134.02 \pm 43.06$  ชั่วโมงและการกินซึ่งมีค่าเท่ากับ  $34.36 \pm 3.9$  ชั่วโมงซึ่งแตกต่างกันถึง 4 เท่าแต่ทางสถิติจะไม่พบความแตกต่างเนื่องจากจำนวนตัวอย่างมีจำนวนไม่มากพอ แต่จากตัวเลขพบว่าค่าครึ่งชีวิตของการ

ขจัดยาภายหลังฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีค่ายาวนานกว่าการกิน ซึ่งสอดคล้องกับที่ Marriner และคณะ (1987) Mckellar และ Bernchaoui (1996) รายงานในแกะและม้า โดยค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา มีค่าแตกต่างกันขึ้นกับความสามารถในการขจัดยาออกจากร่างกายของสัตว์แต่ละตัว จากการทดลองฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีสุนัข 1 ตัวที่เป็นตับอักเสบรุนแรงค่าเคมีในโลหิต SGOT และ SGPT มีค่าสูงมากซึ่งจากการทดลองพบระดับยาในเลือดสูงขึ้นมาเมื่อเปรียบเทียบกับตัวที่มีค่าเคมีในโลหิตอยู่ในระดับปกติ ทั้งนี้เนื่องมาจากไอเวอร์เมคตินส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและกำจัดออกโดยทางเดินน้ำดี ภาวะตับอักเสบทำให้การเปลี่ยนแปลงยาที่ตับลดลงจึงทำให้ยาอยู่ในกระแสเลือดยาวนานกว่าปกติเนื่องอัตราการกำจัดยาลดลงและค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น

ปริมาณปรากฏการกระจายตัวของยาภายหลังฉีดเข้าใต้ผิวหนังและการกินไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นวิธีการบริหารยาไม่มีผลต่อปริมาณการกระจายตัวของยา จากการทดลองปริมาณการกระจายตัวโดยการกินไอเวอร์เมคตินมีค่า  $1.38 \pm 0.14$  ลิตรต่อกิโลกรัม และการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังมีค่า  $2.34 \pm 0.37$  ลิตรต่อกิโลกรัมยกเว้นในสุนัขบางตัวที่มีน้ำหนักตัวมากจะมีค่าปริมาณการกระจายตัวสูงกว่าในตัวที่มีน้ำหนักตัวน้อย

#### สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินในสุนัขทำในสุนัขทั้งหมด 21 ตัว วิเคราะห์ระดับยาในเลือดโดยใช้ HPLC และ UV detector ที่ความยาวคลื่น 245 นาโนเมตร เป็นวิธีวิเคราะห์ที่มีความถูกต้องและแม่นยำสูงและมีความไวของการวิเคราะห์ที่เพียงพอในการวิเคราะห์ยาไอเวอร์เมคตินในเลือดได้ต่ำถึง 50 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการกินยาไอเวอร์เมคติน ในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมเพียงครั้งเดียว เภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกาย เป็นแบบ two-compartmental model ยาดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้เร็ว เมื่อให้กินยาไอเวอร์เมคตินวันละครึ่งติดต่อกัน 14 วันยาจะถึงระดับคงที่เมื่อวันที่ 6 และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาจะไม่แตกต่างจากการให้ยาเพียง 1 ครั้ง

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดไอเวอร์เมคตินเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 800 ไมโครกรัม ต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม สัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์ ยาจะเข้าสู่ steady state เมื่อได้ฉีดยาไปแล้ว 3 สัปดาห์ และมีการสะสมประมาณ 1-3 เท่าเปรียบเทียบกับกรให้ยาคั้งแรก สำหรับการให้ยาเพียงครั้งเดียวเภสัชจลนศาสตร์ของยาในร่างกายเป็นแบบ one-compartmental model ยาถูกดูดซึมและขับออกจากร่างกายช้าและมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาวนาน

เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังกับการกินยาไอเวอร์เมคตินในสุนัขในกรณีที่ได้รับยาติดต่อกัน การกินยาไอเวอร์เมคตินวันละครั้งยาจะเข้าสู่ระดับคงที่ได้เร็วกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง เนื่องจากยาสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้เร็วกว่าการดูดซึมจากใต้ผิวหนัง ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ระดับคงที่และระดับความเข้มข้นสูงสุดที่ดูดซึมโดยการกิน มีค่าสูงกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังทั้งนี้เนื่องจากไอเวอร์เมคตินสามารถดูดซึมได้เร็วในทางเดินอาหาร นอกจากนี้การให้ยาโดยวิธีกิน สุนัขจะได้รับยาบ่อยกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังทำให้ปริมาณยาที่สัตว์ได้รับมากกว่าการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง

อาการแสดงที่พบบ่อยหลังการกินไอเวอร์เมคตินในสุนัข ได้แก่ ซึมลง คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งไม่พบในสุนัขที่ฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง

ในการทดลองมีสุนัขบางตัวมีแนวโน้มเป็นโรคตับอักเสบตั้งแต่เริ่มทดลองแต่ไม่พบในสุนัขทุกตัวและไม่พบความแตกต่างของค่า SGOT และ SGPT ระหว่างก่อนและหลังการทดลองดังนั้นน่าจะมีการศึกษาต่อไปในเรื่องการให้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลาอันต่อผลการทำงานของตับโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีภาวะแฝงของตับอักเสบ

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และผลการประเมินความปลอดภัยในการใช้ยาที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ในการเลือกเส้นทางในการบริหารยาที่ใช้ในการรักษาจริงเพราะการทดลองได้ใช้ขนาดและรูปแบบเช่นเดียวกับการนำไปใช้จริงอยู่แล้ว โดยการนำไปใช้ควรพิจารณาจากความรุนแรงของโรค ความสะดวกในการรักษาและความร่วมมือของเจ้าของสุนัข นอกจากนี้ยังเป็นแนวทางให้คำแนะนำสำหรับเจ้าของสุนัขเพื่อดูแลสุนัขเองที่บ้านเกี่ยวกับอาการพิษที่อาจเกิดขึ้น

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาไอเวอร์เมคตินนี้ทำให้สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงระดับยาในร่างกาย ซึ่งมีได้เคยมีการรายงานมาก่อน ถ้าในอนาคตมีการศึกษาโดยแปรค่าขนาดของ

ยาที่ใช้เปรียบเทียบกับผลที่เกิดจากการรักษาโดยใช้สุนัขที่มีอาการของโรคผิวหนังชนิด demodicosis ในทางคลินิก ก็จะสามารถทำให้กำหนด therapeutic level สำหรับยานี้ในการใช้รักษาสุนัขพันธุ์ทางในประเทศไทยได้ต่อไป