

วิจารณ์ผลการวิจัย

ระดับยาในเซรัม

ภายหลังการให้ยาเพ็นนิซิลลินส์ ทั้งขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ พบว่าในช่วงเวลาต้น ๆ ภายหลังให้ยาระดับยาในเซรัมมีค่าสูงมาก แต่จะลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงแรกๆ ในขณะที่ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดค่อย ๆ สูงขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากการกำลังอยู่ในช่วง distribution phase ระดับยาในเลือดลดลงเรื่อย ๆ เนื่องจากมีการกระจายเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ พร้อมทั้งมีการขจัดยาเกิดขึ้นในขณะเดียวกันด้วย ส่วนระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดก็จะค่อย ๆ สูงขึ้นถึงจุดสูงสุด หลังจากนั้นทั้งระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่างก็ลดลงเนื่องจากอยู่ในช่วง elimination phase มีแต่การขจัดยาออกจากร่างกาย ที่เวลา 15 และ 30 นาทีหลังให้ยา ระดับยาในเซรัมในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตมีค่าเฉลี่ยสูงประมาณ 2 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตที่เวลาเดียวกัน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษาเป็นการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยาที่ให้สามารถเข้าสู่กระแสเลือดได้ทั้งหมด และในระยะต้น ๆ ภายหลังให้ยา การกระจายตัวเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ ดังนั้นระดับยาในกระแสเลือดจึงอาจเป็นสัดส่วนตามขนาดยาที่ให้ได้ แต่ในระยะเวลาดังกล่าวระดับยาในเซรัมในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตจะสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิต ในอัตราส่วนที่มากกว่า 2 เท่าขึ้นไป ยิ่งเวลาผ่านไปนานเท่าไรอัตราส่วนนี้ก็ยิ่งสูงขึ้น ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากในระยะเวลาดังกล่าว การกระจายตัวเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ เกิดขึ้นสมบูรณ์แล้วโดยที่ระดับยาในอวัยวะบางแห่งเกิดการอิมบิวชัน แม้จะให้ยาเพ็นนิซิลลินส์ ขนาดสูงขึ้นไปอีกเท่าไรก็ตาม ยาก็ไม่สามารถกระจายเข้าสู่อวัยวะนั้น ๆ ได้ จึงเป็นผลให้ระดับยาเพ็นนิซิลลินส์ในเซรัมสูงขึ้นมาก จากการศึกษานี้จะเห็นได้ว่า การให้ยาเพ็นนิซิลลินส์ ขนาด 1 ล้านยูนิต จะให้ระดับยาในกระแสเลือดสูงกว่าค่า MIC ของยาต่อเชื้อทั่วไปในระยะ 4 ชั่วโมงแรกหลังให้ยา หลังจากนั้นแม้จะพบระดับยาในกระแสเลือดที่ชั่วโมงที่ 6 แต่ระดับยาที่พบมีปริมาณต่ำมากและด้วยวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ในการวิจัยนี้

ไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ระดับยาที่ต่ำถึง 0.07 ยูนิต/มิลลิลิตรได้อย่างแม่นยำ ส่วนการให้ยาขนาด 2 ล้านยูนิต ระดับยาในกระแสเลือดจะคงอยู่สูงกว่าค่า MIC ของยาต่อเชื้อทั่ว ๆ ไปจนถึงชั่วโมงที่ 12 หลังให้ยา รายงานอื่น ๆ เกี่ยวกับระดับของยาเพนิซิลลินในเซรัมภายหลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำที่พบเช่นรายงานของ Bryan และ Stone (1975) ซึ่งพบความเข้มข้นของยาโดยเฉลี่ย 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (33.33 ยูนิต/มิลลิลิตร) ภายหลังการให้ยาขนาด 2 ล้านยูนิตทุก 2 ชั่วโมงหรือ 3 ล้านยูนิตทุก 3 ชั่วโมง นอกจากนี้ Taryle และคณะ (1981) ได้รายงานระดับยาเพนิซิลลินในเซรัมภายหลังการให้ยาขนาด 1 ล้านยูนิตทุก 4 ชั่วโมงทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย 2 ราย โดยเจาะเก็บตัวอย่างในวันที่ 1 ของการให้ยาหลังให้ยาไปแล้ว 3 ชั่วโมง ซึ่งพบระดับยาเท่ากับ 34 และ 13.4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้ก็ไม่อาจนำมาเปรียบเทียบกับข้อมูลจากการศึกษานี้เนื่องจากไม่มีรายละเอียดบ่งชี้ว่าการเก็บตัวอย่างนั้นกระทำภายหลังการให้ยาไปแล้วกี่ครั้ง

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในเซรัม

จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับยาในเซรัมเหมาะที่จะสร้างเป็น 2-Compartment model เนื่องจากทำให้สามารถนำค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ มาทำนายหาระดับยาในเซรัมได้ใกล้เคียงความเป็นจริงมากกว่าการสร้างเป็น 1-Compartment model ค่า A, B, และ $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) โดยมีค่าสูงกว่าประมาณ 2 เท่าตามอัตราส่วนของขนาดยาที่ให้ ซึ่งผลอันนี้ตรงตามที่คาดหมายไว้ในทางทฤษฎี คือค่า A, B และ $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ เป็นค่าที่ไม่คงที่แต่จะเปลี่ยนแปลงไปตามขนาดของยาที่ให้

ค่า α และ β เป็นค่าที่ได้จากกราฟของ ความเข้มข้นของยาในเซรัม ($\ln C_s$) กับเวลา ซึ่งผลจากการศึกษานี้ก็ตรงตามทฤษฎีที่ว่า ค่าดังกล่าวเป็นค่าที่คงที่ไม่เปลี่ยนแปลงไปตามขนาดของยาที่ให้ สำหรับค่า k_{12} และ k_{21} ซึ่งเป็นค่าคงที่ของอัตราการกระจายของยาระหว่าง central และ peripheral compartment รวมทั้งค่า k_{e1} ซึ่งเป็นค่าคงที่ของอัตราการขับถ่ายของยา เป็นค่าที่ไม่สามารถหาหรืออ่านจากระดับยาในเซรัมได้โดยตรง แต่สามารถคำนวณได้โดยอาศัยค่า A, B, α และ β ที่หามาได้ก่อน พบว่าค่า k_{12} , k_{21} และ k_{e1}

ที่ได้จากการทดลองนี้เป็นไปตามที่คาดหมายไว้ในทางทฤษฎีคือ เป็นค่าที่คงที่ไม่เปลี่ยนแปลงตามขนาดของยาเช่นกัน

ค่าครึ่งชีพ (Biological half life) ของยาเพ็นนิซิลลินสี่ค่อนข้างสั้น

จากการทดลองนี้พบค่าเฉลี่ย 0.98 และ 1.19 ชั่วโมงในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 และ 2 ล้านยูนิตตามลำดับ จะเห็นว่าค่าครึ่งชีพที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตเล็กน้อย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยกลุ่ม 2 ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุ การทำงานของไตอาจลดลงกว่าของคนหนุ่มสาว อย่างไรก็ตามความแตกต่างนี้ก็ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$) ค่าครึ่งชีพที่ได้จากการศึกษานี้มีค่าใกล้เคียงกับค่าที่รายงานไว้โดย Ritschel (1970) ซึ่งมีค่าเฉลี่ย 0.5 - 1 ชั่วโมง ยาที่มีอัตราเร็วของการขับถ่ายเป็น first order process จะมีค่าครึ่งชีพที่ไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ แต่มีความสัมพันธ์กับค่า β โดย $t_{1/2} = \frac{0.693}{\beta}$ ดังนั้นถ้ามีปัจจัยใด ๆ มาทำให้ค่า β เปลี่ยนแปลงไปก็จะมีผลต่อค่าครึ่งชีพของยา ปัจจัยที่อาจจะทำให้ค่า β เปลี่ยนแปลงไปได้แก่ การทำงานของไตโดยหากการทำงานของไตลดน้อยลงกว่าปกติค่าครึ่งชีพก็จะยาวนาน อายุหรือภาวะของโรคซึ่งจะมีผลต่อการ metabolism ของยาก็มีส่วนทำให้ค่า β เปลี่ยนแปลงไป นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลง pH ของปัสสาวะหรือการได้รับยาอื่นร่วมซึ่งมีผลต่อการขับยั้งหรือกระตุ้น metabolism ของยา จะทำให้ค่า k_{e1} เปลี่ยนแปลงไปซึ่งทำให้ค่า β เปลี่ยนแปลงไปด้วย การเปลี่ยนแปลง distribution ของยาก็เช่นกันจะมีผลต่อค่า β เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับค่า k_{12} และ k_{21}

ค่า Volume of distribution (Vd) เป็นค่าคงที่สำหรับยาแต่ละตัวไม่เปลี่ยนแปลงไปตามขนาดยาที่ให้ ในการศึกษานี้คำนวณค่า Vd โดยใช้พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยา ซึ่งอาจเรียกว่า Vd_{area} หรือ Vd_{β} จากการศึกษพบว่าค่า Vd เฉลี่ยในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้าน และ 2 ล้านยูนิตมีค่า 52.04 ± 11.59 และ 38.87 ± 4.28 ลิตรตามลำดับ (Mean \pm SE) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$) Rowland (1978) รายงานค่า Vd ของยาเพ็นนิซิลลินสี่ไว้ประมาณ 30 ลิตร ซึ่งต่ำกว่าค่าที่ได้จากการทดลองนี้เล็กน้อย แต่ผู้เขียนก็ไม่ได้กล่าวไว้ว่าค่า Vd ที่รายงานนี้ได้มาจากวิธีใดทั้งนี้เนื่องจากการคำนวณค่า Vd โดยวิธีต่าง ๆ จะได้ผลต่างกันเล็กน้อย สำหรับยาที่เป็น 2-Compartment model ค่า Vd ที่คำนวณโดยวิธีต่าง ๆ จะแตกต่างกันดังนี้คือ $Vd_{extrap} > Vd_{area} > Vd_{inf} > V_p$ ($Vd_{exp.} = Vd_{extrapolation}$, $Vd_{inf} = Vd_{Steady-state}$)

infusion, $V_p = V_d, \text{mass balance}$) ตามคำจำกัดความค่า V_d หมายถึงปริมาตรของของเหลวในร่างกายที่ยาจะต้องกระจายเข้าไปอยู่ถ้าต้องการให้ความเข้มข้นของยาตลอดทั่วร่างกายมีค่าเท่ากันหมดและเท่ากับระดับยาในเลือด สำหรับยาเพ็นนิซิลลินส์ มีค่า V_d ค่อนข้างต่ำ เนื่องจากตัวยามีฤทธิ์เป็นกรดจะสับกับโปรตีนในพลาสมาเป็นส่วนใหญ่ และยาจะละลายน้ำได้ดีมากจนไม่สามารถเข้าถึงน้ำภายในเซลล์ (Cellular water) หรือใน adipose tissue ได้

ค่า Clearance (CL) เป็นอีกวิธีการหนึ่งที่ยังถึงค่าคงที่ของการขจัดยาออกจากร่างกาย จากการศึกษาพบตรงกันที่คาดหมายไว้ทางทฤษฎีว่าค่า Clearance ของยาตัวหนึ่ง ๆ เป็นพารามิเตอร์ที่มีค่าคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงตามขนาดยาที่ให้ โดยทำการทดลองทางสถิติพบว่าค่า Clearance เฉลี่ย (Mean \pm SE) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตซึ่งมีค่า 37.60 ± 8.81 ลิตร/ชั่วโมง กับกลุ่มที่ได้ยาขนาด 2 ล้านยูนิตซึ่งมีค่าเฉลี่ย 23.71 ± 1.67 ลิตร/ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างกันถึงระดับที่มีนัยสำคัญ ($p > .05$)

ในการคิดค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่ได้หาค่าที่ได้จากผู้ป่วยรายที่ 03 ในกลุ่มที่ได้ยาขนาด 1 ล้านยูนิตมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยด้วยเนื่องจากค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่คำนวณจากผู้ป่วยรายนี้มีค่าผิดไปจากค่าเฉลี่ยของกลุ่มมาก โดยอาจมีสาเหตุจากการลากเส้น \propto ได้มาจากค่าความเข้มข้นเพียง 2 จุด ซึ่งทำให้มีโอกาสผิดพลาดได้มาก อย่างไรก็ตามได้ทดลองแล้วว่า การแบ่งจุดสำหรับลากเส้น \propto และ β ในผู้ป่วยรายนี้ตามที่คำนวณไว้จะให้ค่า C.V. ต่ำที่สุด

ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

จากการศึกษาพบว่ายาซีตเพ็นนิซิลลินส์ . กระจายเข้าสู่ในช่องเยื่อหุ้มปอดได้รวดเร็วมากภายหลังให้ยาในช่อง distribution พบว่าระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดค่อย ๆ สูงขึ้น จนถึงจุดสุดท้ายที่เวลา 2 ชั่วโมงขึ้นไป หลังจากนั้นทั้งระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่างก็ค่อย ๆ ลดลง (ช่วง elimination phase) โดยระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจะสูงกว่าในเซรัมโดยตลอดในช่วง elimination phase นี้และตลอด 12 ชั่วโมงหลังให้ยา ทั้งสองขนาด ระดับยาที่พบในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมีค่าสูงกว่าค่า MIC ของยาต่อเชื้อทั่ว ๆ ไป ตลอดช่วงระยะเวลา 12 ชั่วโมงหลังให้ยา การที่ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาด 1 ล้านยูนิตหลายเท่า โดยไม่เป็นสัดส่วนตามขนาด

ยาทำให้อาจเนื่องมาจากยาเพนิซิลลินละลายน้ำได้ดีมากและมี Volume of distribution น้อย อร์ยวระต่าง ๆ อาจมีขีดจำกัดในการรับยาเพนิซิลลิน ดังนั้น ในขณะที่เยื่อหุ้มปอดมีน้ำอยู่เต็มยาสึงกระจายจากช่องเข้าสู่น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมากขึ้น แต่ในช่วงโมงท้าย ๆ ภายหลังจากให้ยา อัตราส่วนของระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตต่อกลุ่มที่ได้ยาขนาด 1 ล้านยูนิตมีค่าลดลงกว่าช่วงโมงต้น ๆ อาจเนื่องมาจากในช่วงระยะเวลาหลัง ๆ ยาในช่องเยื่อหุ้มปอดมีการขับถ่ายออกจากร่างกาย ยาจึงเกิด redistribute จากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมาสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อรักษาสัมดุลย์ (equilibrium) ระหว่างระดับยาในตำแหน่งทั้งสองนี้ การที่ยังคงตรวจพบระดับยาเพนิซิลลินในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยบางรายภายหลังจากให้ยาไปแล้ว 24 ชั่วโมงโดยที่ตรวจไม่พบยาในช่องเยื่อหุ้มปอดแล้ว แสดงให้เห็นว่ายาคงจะคงระดับอยู่ใน tissue ได้นานกว่าในช่องเยื่อหุ้มปอด

จากการสำรวจรายงานการศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่กล่าวไว้ว่ายาเพนิซิลลินสามารถกระจายเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดได้แต่ไม่มีผู้รายงานระดับยาเฉลี่ยไว้เลย มีเพียง Taryle (1981) ที่ศึกษาระดับยาเพนิซิลลินในผู้ป่วยที่มีน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดอันเนื่องมาจากสาเหตุแตกต่างกันไป โดยมีผู้ป่วยจำนวนรวมทั้งสิ้น 10 ราย แต่ละรายก็ได้ยาเพนิซิลลินขนาดแตกต่างกันไปตั้งแต่ 1, 1.5, 2 และ 3 ล้านยูนิตทุก 4 ชั่วโมง และเวลาภายหลังจากให้ยาที่ทำการเจาะก็เก็บตัวอย่างก็แตกต่างกันไป ดังนั้นค่าที่ได้จึงเป็นของเฉพาะบุคคล ไม่อาจใช้เป็นตัวแทนของผู้ป่วยทั่ว ๆ ไปได้เนื่องจากอาจมีความผันแปรในระหว่างบุคคลได้มากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในบุคคลที่มีพยาธิสภาพของโรคอยู่

สำหรับผู้ป่วยรายที่ 10 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตไม่ได้นำข้อมูลระดับยาตลอดจนค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่คำนวณได้ทั้งจากช่องเยื่อหุ้มปอดและน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมาคำนวณร่วมกับรายอื่นเลย ทั้งนี้เนื่องจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วยรายนี้ต่ำกว่ารายอื่น ๆ มาก ซึ่งทำให้ค่าเฉลี่ยผิดไปจากค่าของข้อมูลส่วนใหญ่จากการตรวจวิเคราะห์ในภายหลังจึงทราบว่าผู้ป่วยรายนี้มีการติดเชื้อ anaerobic ร่วมด้วย โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุคือ Bacteroides fragilis O'Keefe (1978) ได้ทดลองศึกษาการทำลายยา penicillin G โดยเชื้อ Bacteroides fragilis นี้ในสัตว์ทดลองโดยวิธี tissue cage technique พบว่าระดับยาเพนิซิลลินที่พบในบริเวณที่ทำให้เกิดการติดเชื้อตัวนี้ต่ำกว่าบริเวณที่ไม่มีการติดเชื้อมาก และจากการวิเคราะห์ระดับยาโดยการทำให้ Bioassay

เทียบกับ Radioassay ก็พบว่าบริเวณที่มีการติดเชื้อมีระดับของยาเกินนิซิลลินส์ที่วัดได้ โดยวิธี Bioassay (ซึ่งตรวจได้เฉพาะยาในสภาพ active form) จะต่ำกว่าที่วัดโดย ใช้ Radioassay (ซึ่งตรวจได้ทั้งในสภาพ active และ inactive form) นอกจากนี้ เมื่อเทียบระดับยาในบริเวณที่มีและไม่มี การติดเชื้อโดยใช้ Radioassay ก็พบว่าบริเวณที่มีการติดเชื้อจะมีระดับยาต่ำกว่าบริเวณที่ไม่มี การติดเชื้อ แสดงว่าการติดเชื้อ Bacteroides fragilis จะมีผลให้ระดับของยาเกินนิซิลลินส์ที่พบในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่ำลง เนื่องจากทำให้เกิดการขัดขวางการซึมของยาผ่าน membrane เข้าสู่บริเวณที่มีการติดเชื้อ หรือเกิดจากการทำลายยาโดย enzyme ของเชื้อด้วย เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยรายที่ 10 จากการศึกษานี้การที่มีระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่ำมาก ๆ อาจเป็นไปได้ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ ดังกล่าวทำให้เกิดการซึมแทรกของยาเข้าสู่ในช่องเยื่อหุ้มปอดลดลง นอกจากนี้ยายังซึมผ่านออกจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดในอัตราที่ช้าเช่นกัน โดยจะพบค่า k_{el} ต่ำมากและค่า $t_{1/2}$ ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยรายนี้ยาว ถึง 45.59 ชั่วโมง

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

จากการสำรวจรายงานเกี่ยวกับการซึมแทรกของยาปฏิชีวนะเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดพบว่ายังไม่มีผู้ศึกษาในแง่เภสัชจลนศาสตร์ของยา สัตว์เกินนิซิลลินส์ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเลย ทั้งนี้อาจเนื่องจากยานี้มีพิษค่อนข้างต่ำ สามารถเพิ่มขนาดให้ยาได้มากโดยไม่เกิดอันตรายขึ้น จึงมีขอบเขตขนาดยาที่ใช้กว้างขวางแตกต่างกันไปจากการศึกษานี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเหมาะที่จะสร้างเป็น 1-compartment model ทั้งนี้เนื่องจากค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่คำนวณได้สามารถนำไปใช้ทำนายระดับยาที่ตรวจพบจริง ๆ ได้ใกล้เคียงมาก จากการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ในกลุ่มที่ได้ยาขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตพบว่าค่า A, B, C_p และ $AUC_p^{(0 \rightarrow \infty)}$ เป็นค่าที่ไม่คงที่แต่จะเปลี่ยนแปลงตามขนาดยาที่ให้ซึ่งก็เป็นไปตามที่คาดหมายไว้ทางทฤษฎี ค่าพารามิเตอร์เหล่านี้ไม่ได้เพิ่มขึ้น 2 เท่าตามสัดส่วนของขนาดยาที่ให้ แต่เพิ่มขึ้นหลายเท่า เช่นเดียวกับอัตราส่วนของระดับยาที่นำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ เหล่านี้

พารามิเตอร์อื่น ๆ ที่พบว่ามีค่าคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงไปตามขนาดยา คือค่า k_a, k_{el}, t_p และ $t_{1/2}$ จากการศึกษาจะเห็นว่าค่า $t_{1/2}$ ของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดยาวกว่าในเซรัมมาก

น่าจะใช้เป็นแนวทางในการปรับปรุงขนาดของยาให้เหมาะสมสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอดได้

ปริมาณของยา เพ็นนิซิลลินซีที่ซึมแทรกเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด

ในการศึกษาเกี่ยวกับการซึมแทรกของยาปฏิชีวนะเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดเท่าที่ผ่านมา ผู้ศึกษานิยมรายงานค่าการซึมแทรกของยาเข้าสู่บริเวณดังกล่าวในรูปของอัตราส่วนระหว่างระดับยาในเซรุ่มต่อระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด หรือระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่อระดับยาในเซรุ่มที่เวลาเดียวกัน ซึ่งค่าเหล่านี้จะผันแปรไปตามเวลาต่าง ๆ และไม่สามารถชี้ให้เห็นถึงปริมาณยาหรือสัดส่วนของยาที่กระจายจากเซรุ่มเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดได้ ในการศึกษาครั้งนี้จึงเปรียบเทียบปริมาณการซึมแทรกของยา เพ็นนิซิลลินซีเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยแต่ละรายจากอัตราส่วนระหว่างค่า AUC ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่อ AUC ในเซรุ่มโดยคิดออกมาเป็นค่าร้อยละด้วยวิธีเดียวกันนี้ Thys และคณะ (1984) ได้รายงานไว้ว่าปริมาณการซึมแทรกของยา amikacin เข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดมีค่าประมาณ 80 เปอร์เซ็นต์ และด้วยวิธีการดังกล่าวแล้วพบว่าปริมาณการซึมแทรกเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดของยา เพ็นนิซิลลินซีขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิต มีค่าเท่ากับ 72.97 และ 66.22% ตามลำดับ ซึ่งค่าทั้งสองนี้ไม่มีความแตกต่างถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$) จึงอาจกล่าวได้ว่าปริมาณของยาในเซรุ่มมีผลต่อการซึมแทรกของยาเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด โดยถ้าปริมาณของยาในเซรุ่มสูงขึ้นก็จะมีผลให้มีการซึมแทรกเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดได้มากขึ้น ซึ่งเป็นผลให้อัตราส่วนระหว่าง AUC ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่อในเซรุ่มมีค่าคงเดิมไม่เปลี่ยนแปลงไปตามขนาดยาที่ให้

จากผลการศึกษาพบว่าอัตราส่วน $\frac{AUC_p}{AUC_s}$ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับขนาด 1 ล้านยูนิต มีความผันแปรในระหว่างบุคคลค่อนข้างสูง โดยพบค่าอัตราส่วนนี้ในผู้ป่วยรายที่ 05, 07 และ 10 สูงถึง 101.8, 102.81 และ 177.86% ตามลำดับ เข้าใจว่าเกิดจากระดับยาในเซรุ่มในผู้ป่วยเหล่านี้ภายหลังให้ยามีค่าค่อนข้างต่ำจึงทำให้ค่า AUC_s มีค่าต่ำมาก โดยระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดและ AUC_p ก็ไม่ได้มีค่าผิดไปจากรายอื่น ๆ เท่าไร ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่มีอัตราการขจัดยาออกจาก central compartment สูง (k_{el}) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยรายที่ 05, และ 07 มีค่า k_{el} ค่อนข้างสูงกว่าค่าเฉลี่ย ส่วนผู้ป่วยรายที่ 10 มีค่าคงที่ของการขจัดยาออกจากร่างกาย (β) ค่อนข้างสูงเช่นเดียวกับรายที่ 07 จึงอาจมี ผลให้ระดับยาในเซรุ่มต่ำกว่ารายอื่นมาก เป็นผลให้ค่า AUC_s ต่ำไปด้วย ส่วนผู้ป่วยรายที่ 08 มีค่า $\frac{AUC_p}{AUC_s}$ ค่อนข้างต่ำ

ทั้งนี้พบว่า เกิดจากระดับยาในน้ำช่อง เยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยรายนี้ต่ำกว่ารายอื่นมาก จึง เป็นผลให้ ค่า AUC_p ซึ่งคำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยตรงต่ำไปด้วย

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

ในแง่ของเภสัชจลนศาสตร์ไม่อาจสรุปต่ออยู่ใน tissue compartment ได้ เนื่องจากปอดเป็นอวัยวะที่มีเลือดไปเลี้ยงมาก ในที่นี้จึงอาจสรุปได้ว่าเป็นส่วนหนึ่งของ central compartment จากการที่ปอดมีเลือดไปเลี้ยงมาก เราจึงพบปริมาณของยาเฟนิทิลลินซีในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้เร็วภายใน 15 นาทีหลังให้ยาทางหลอดเลือดดำ(ยกเว้น 2 รายที่พบระดับยาภายหลัง 15 นาทีไปแล้ว) ยาปฏิชีวนะกลุ่ม เฟนิทิลลินซีมีขนาดโมเลกุลค่อนข้างเล็ก ส่วนใหญ่จะผ่านออกจากผนังเส้นเลือดโดย passive diffusion แล้วจึงผ่านเข้าสู่ผนังของเยื่อหุ้มปอด จากการที่พบว่า มีผู้ป่วยบางรายมีระดับยา เฟนิทิลลินซีในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดค่อนข้างต่ำ เช่น รายที่ 08 ในกลุ่มที่ได้ยาขนาด 1 ล้านยูนิต จึงคาดคะเนว่าอาจมีปัจจัยต่าง ๆ ที่มีอิทธิพลต่อการซึมแทรกของยาปฏิชีวนะเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด Rowland (1978) ได้กล่าวไว้ว่า อัตราการแพร่กระจายของยาเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ ขึ้นอยู่กับปริมาณของเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะนั้น ๆ และการยอมให้ยาผ่านผนังเซลล์ของอวัยวะนั้น ๆ นอกจากนี้ Sjövall (1981) ก็ได้กล่าวถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อความเข้มข้นของยา ณ บริเวณที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ซึ่งได้แก่ การไหลของเลือด (blood flow), ปริมาตรของของเหลวใน tissue compartment, pH ของอวัยวะนั้น ๆ และ physiochemical properties ของยาซึ่งมีผลต่อการซึมผ่านผนังเซลล์ของอวัยวะนั้น ๆ อันได้แก่ความสามารถละลายได้ในไขมัน , ความสามารถในการจับกับโปรตีนของยา และ degree of ionization สำหรับผู้ป่วยรายดังกล่าวที่มีระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดค่อนข้างต่ำอาจเนื่องมาจากเหตุผลดังที่กล่าวไว้คือ มีการทำลายยาเฟนิทิลลินซีในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยมี pH ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่ำ หรือผนังช่องเยื่อหุ้มปอดมีการสกัดกั้นการซึมผ่านของยา เนื่องจากเกิดมีเนื้อเยื่อผนังพังผืดขึ้นทำให้เยื่ออวัยวะหายใจหนา การซึมผ่านของยาจึงเป็นไปได้น้อยลง ซึ่งในกรณีหลังนี้อาจยืนยันได้โดยทำการวัดค่า pCO_2 ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ทั้งนี้เนื่องจาก CO_2 เป็นแก๊สที่มีอัตราแพร่ในเนื้อปอดเร็ว ถ้าวัดค่า pCO_2 ได้สูงขึ้น แสดงว่ามีการค้างของ CO_2 ในปอดซึ่งอาจเกิดเนื่องจากสาเหตุใด ๆ ก็ตามที่เป็นผลให้มีการอุดตันของเยื่ออวัยวะหายใจ ซึ่งอาจส่งผลต่อการแพร่ของยาเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดลดลง

หากไม่คำนึงถึงพยาธิสภาพต่าง ๆ ที่อาจส่งผลต่อระดับยา เห็นนิซิลินสีในน้ำช่อง เยื่อหุ้มปอดแล้ว อาจสร้างความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาใน เซรุ่มและในน้ำช่อง เยื่อหุ้มปอด ณ เวลาที่ระดับยาในน้ำช่อง เยื่อหุ้มปอดเลยจุดสูงสุดไปแล้ว โดยพบว่าระดับยาในบริเวณทั้งสองมีความสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรง โดยมีค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ = .7711 ดังนั้นจึงอาจใช้สมการเส้นตรงนี้ทำนายระดับยาในน้ำช่อง เยื่อหุ้มปอดหรือใน เซรุ่ม เมื่อทราบระดับยาในบริเวณหนึ่ง ได้ อันอาจเป็นประโยชน์ในการลดขนาดยาให้เหมาะสมในภาวะการมีน้ำในช่อง เยื่อหุ้มปอดระยะแรกในผู้ป่วยแต่ละราย การที่ค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ของสมการเส้นตรงนี้ไม่สูงนัก เนื่องจากเราไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ยาในระดับต่ำกว่านี้ หากมีการเก็บตัวอย่างที่เวลานานกว่านี้ ไปอีกสักหน่อย น่าจะมีช่วงที่เส้นระดับยาในน้ำช่อง เยื่อหุ้มปอด-เวลา และเส้นระดับยาในเซรุ่ม-เวลา ยาวนานกัน ซึ่งจะทำให้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์มีค่าสูงมาก แต่ที่เวลาดังกล่าวระดับยาในน้ำช่อง เยื่อหุ้มปอดและเซรุ่มก็คงจะต่ำกว่าค่า MIC ของยาต่อเชื้อไปแล้วหรือต่ำจนไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธีการที่ใช้ในการศึกษา