

ผลการวิจัย

รายละเอียดคุณสมบัติของผู้ป่วยแต่ละรายในการวิจัยนี้ได้แสดงไว้ในภาคผนวก ข.

ระดับยาในเซรัม

จากข้อมูลที่ได้พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับยาในเซรัมเป็น first order kinetic โดยพบระดับยาลดลงอย่างรวดเร็วมากในช่วงแรกหลังให้ยา หลังจากนั้นระดับยาจึงลดลงอย่างช้า ๆ ค่าความเข้มข้นของยาเป็นนิซิลลินซีในเซรัมที่เวลาต่าง ๆ ภาย หลังการให้ยา 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 ได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ส่วนรูปที่ 1 และ 2 แสดงระดับเฉลี่ยของยาเป็นนิซิลลินซี ในเซรัมในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ จุดที่ปรากฏบนกราฟเป็นค่าเฉลี่ยของระดับยาที่ เวลาต่าง ๆ (Mean \pm SE) จากการเปรียบเทียบทางสถิติโดยทำ unpaired t-test เนื่องจาก เป็นการให้ยาในผู้ป่วยต่างกลุ่มกันพบว่า ระดับยาเฉลี่ยในเซรัมที่เวลาต่าง ๆ ภาย หลังการ ให้ยา 2 ล้านยูนิตสูงกว่าขนาด 1 ล้านยูนิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) ดังแสดงไว้ใน ตารางที่ 3 ที่เวลา 15 และ 30 นาทีหลังให้ยาระดับยาในเซรัมในผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นนิซิลลินซี 2 ล้านยูนิตมีค่าสูงประมาณ 2 เท่าของผู้ป่วยที่ได้ยาขนาด 1 ล้านยูนิตที่เวลาเดียวกัน หลังจาก นั้นระดับยาในเซรัมในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตจะสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาด 1 ล้าน ยูนิตในอัตราส่วนที่มากกว่า 2 เท่าขึ้นไป ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 จนกระทั่งเมื่อเวลาผ่านไป 6 ชั่วโมงหลังให้ยาก็ดูจะไม่พบระดับยาในเซรัมในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาขนาด 1 ล้านยูนิต ด้วยวิธี การตรวจวิเคราะห์ที่ใช้ในการศึกษาวิจัย ส่วนในผู้ป่วยที่ได้ยาขนาด 2 ล้านยูนิต ยังคงตรวจพบ ระดับยา เป็นนิซิลลินซีในเซรัมสูงถึง 0.15 ± 0.09 ยูนิต/มิลลิลิตร (Mean \pm SE) ที่ชั่วโมงที่ 12 หลังให้ยา ภาพเปรียบเทียบระดับยาเฉลี่ยในเซรัมในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้แสดงไว้ในรูปที่ 3

ตารางที่ 1 ความเข้มข้นของยาในเซรัมที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังการให้ยาเพนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

ระดับยาเพนิซิลลินจีในเซรัมของผู้ป่วย 11 ราย (ยูนิต/มิลลิลิตร)

ผู้ป่วยรายที่ เวลา(ชม.)	01**	02	03	04	05	06	07	08	09**	10	11	n	MEAN	SE
0.25	35.5784	33.6508	57.2900	57.7000	11.8715	73.1967	32.6644	47.4226	-	15.9231	49.4980	10	41.48	6.08
0.5	-	14.3030	26.3400	25.6447	4.7883	31.7995	19.4256	23.7588	25.3823	4.8542	24.1944	10	20.05	2.92
1	-	3.2850	12.2000	12.6442	2.4703	10.2656	6.0857	10.5600	-	2.9071	7.2773	9	7.52	1.35
2	-	1.7224	5.6290	4.6406	0.7201	2.3676	1.6881	4.3331	-	0.7282	2.1117	9	2.66	0.59
3	-	1.1922	1.8000	2.6248	0.4186	1.0020	0.7512	3.0519	-	0.2804	1.0426	9	1.35	0.32
4	-	0.6880	0.3963	1.1259	0.3148	0.3404	0.1912	1.2274	-	0.1181	0.5109	9	0.55	0.13
6	-	0*	0*	0.2621	0*	0*	0*	0.2095	-	0*	0.1485	9	0.07	0.04
8	-	0*	0*	0*	0*	-	0*	0*	-	0*	0*	8	0*	0*
10	-	0*	0*	0*	0*	-	0*	0*	-	0*	0*	8	0*	0*
12	-	-	-	-	-	-	0*	0*	-	0*	0*	4	0*	0*

หมายเหตุ * ตรวจไม่พบระดับยาในเซรัมด้วยวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ในการวิจัยนี้

** ผู้ป่วยรายที่ 01 และ 09 จะเก็บตัวอย่างที่เวลาไม่ตรงกับรายอื่น จึงไม่ได้นำระดับยามาเฉลี่ยรวมกัน

- ไม่สามารถเก็บตัวอย่างตามเวลาที่กำหนดไว้

ตารางที่ 2 ความเข้มข้นของยาในเซรัมที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากให้ยาเพนิซิลลินจี 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

ระดับยาเพนิซิลลินจีในเซรัมของผู้ป่วย 11 ราย (ยูนิต/มิลลิลิตร)

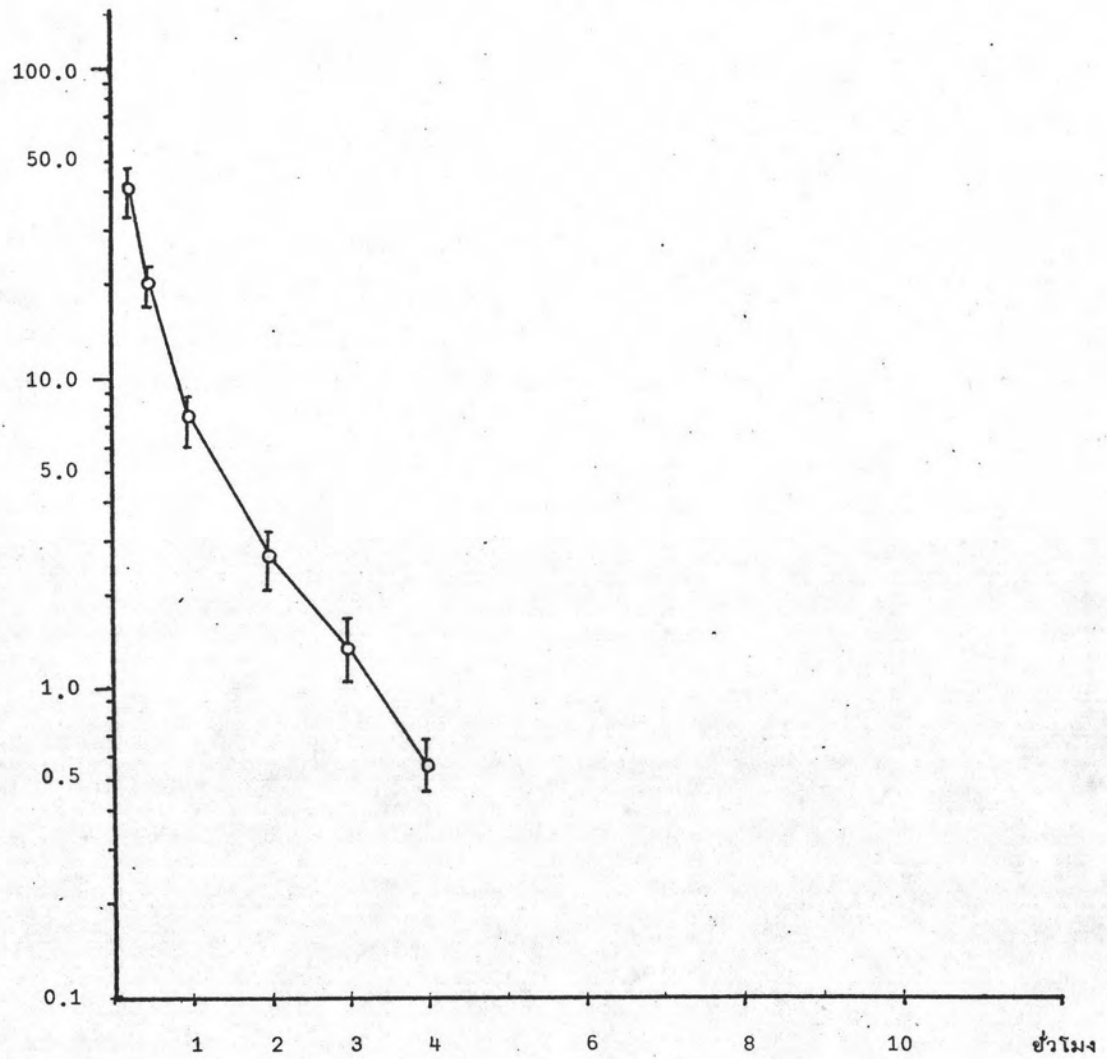
ผู้ป่วยราย เวลา(ชม.)	01	02	03	04	05	06	07	08	09	11	12	n	MEAN	SE	10 ^{**}
0.25	79.7132	55.4527	60.9687	74.6063	86.1838	48.8924	84.1866	125.4472	88.6913	85.3609	120.8788	11	82.76	7.24	129.3808
0.5	49.0441	18.8696	36.1682	26.8221	51.1156	30.2569	37.8029	59.5330	60.3657	30.7645	63.0988	11	42.17	4.58	60.2517
1	23.4949	10.1700	11.7487	11.0815	21.0368	17.4110	14.1063	28.3816	40.0637	12.8118	29.6330	11	19.99	2.89	31.9111
2	8.6556	9.1029	3.9346	4.3437	7.6775	14.5972	3.6951	9.1090	17.4901	4.5802	9.3057	11	8.41	1.34	9.7318
3	4.4202	3.3803	3.5212	1.5976	2.3762	9.6450	1.7660	3.4898	10.1274	1.5983	4.3655	11	4.21	0.90	6.9557
4	1.5786	2.2580	1.0265	0.5081	0.9269	6.6643	0.7208	1.7488	7.3376	0.5088	2.3103	11	2.33	0.72	1.6489
6	0.5998	0.9025	0.2227	0*	0.3144	4.2640	0.1774	0.4453	2.2579	0.1180	0.7574	11	0.91	0.38	0.8436
8	0.1861	0.5165	0*	-	-	1.6992	0*	0.2138	1.2115	-	0.2558	8	0.51	0.19	0.1168
10	0*	0*	0*	-	-	1.1219	0*	0*	0.8014	-	0*	8	0.24	0.14	0*
12	0*	0*	0*	-	-	0.7742	0*	0*	0.4224	-	0*	8	0.15	0.09	0*
24	-	-	-	-	-	0*	-	0*	0*	0*	0*	5	0*	0*	0*

หมายเหตุ * ตรวจไม่พบระดับยาในเซรัมด้วยวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ในการวิจัยนี้

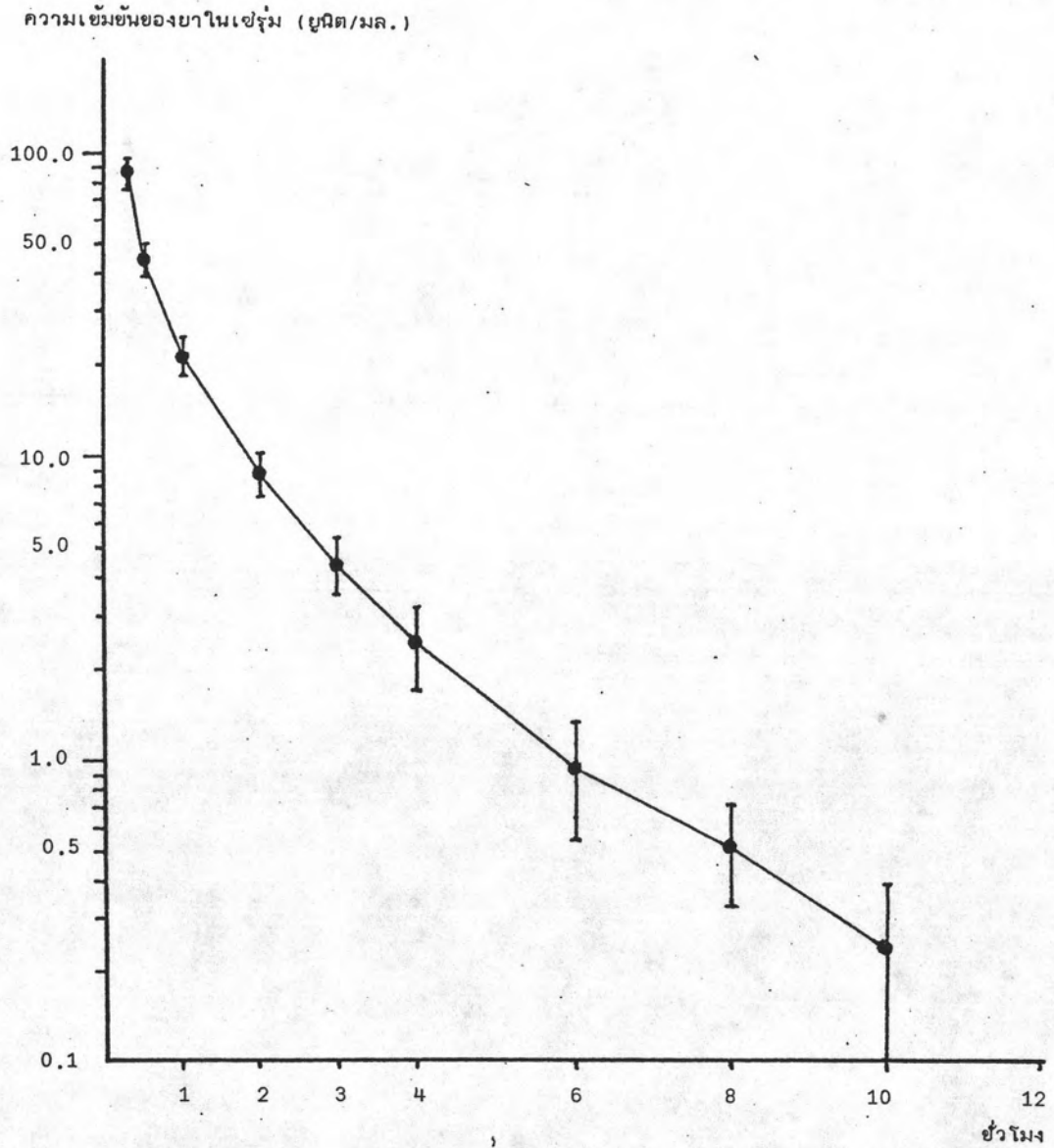
** ผู้ป่วยรายที่ 10 มี anaerobic infection ของปอด ทำให้ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่ำมาก จึงไม่นำข้อมูลของผู้ป่วยรายนี้ไปคิดเฉลี่ยรวมกับรายอื่น

- ไม่สามารถเก็บตัวอย่างตามเวลาที่กำหนดไว้

ความเข้มข้นของยาในเซรัม (มก./มล.)



รูปที่ 1 ระดับเฉลี่ย (Mean \pm SE) ของยาในเซรัมที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากการให้ยา เพ็นนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ



รูปที่ 2 ระดับเฉลี่ย (Mean \pm SE) ของยาในเซรัมที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากการให้ยาเพนิซิลลินจี 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

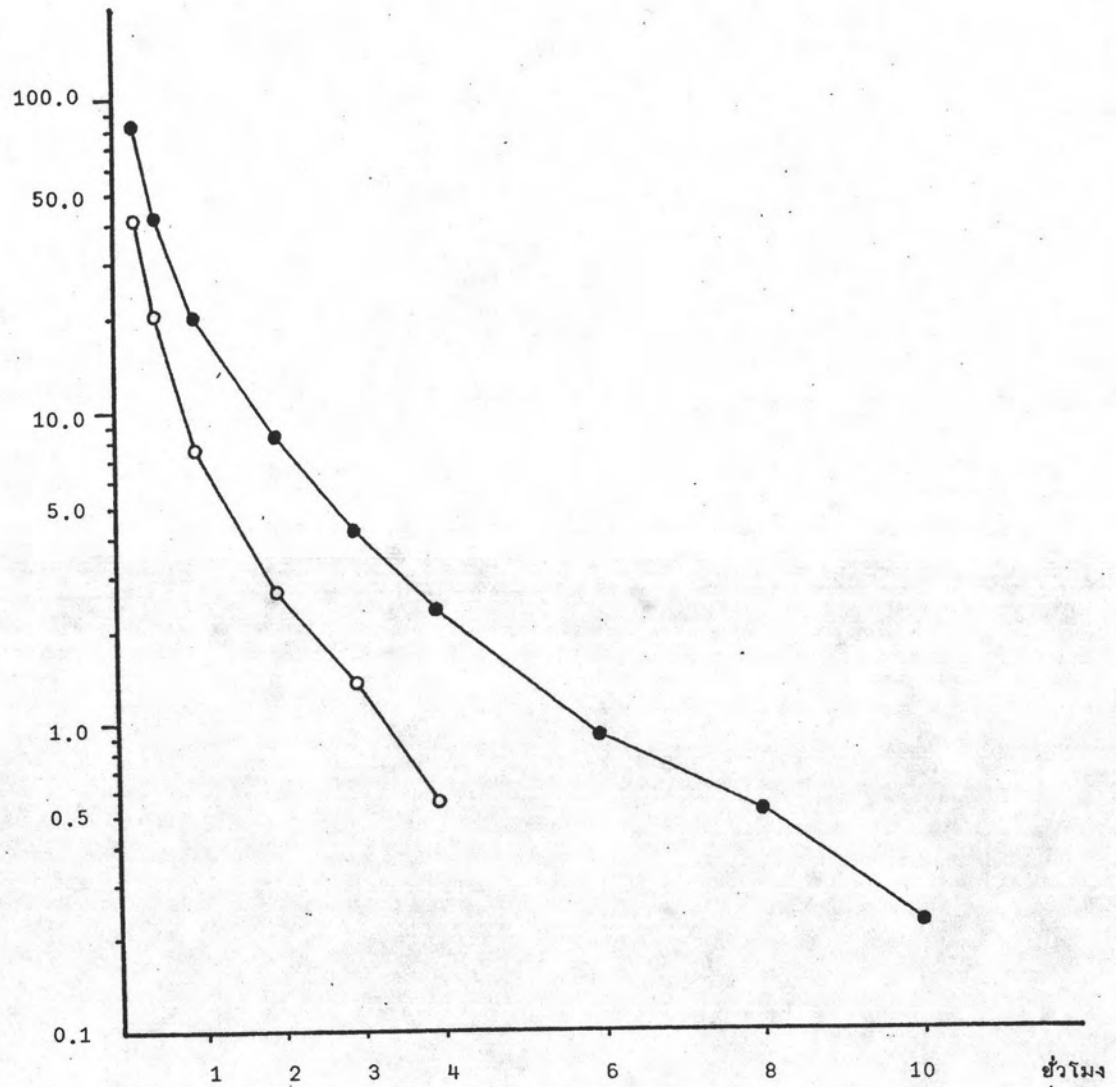
ตารางที่ 3 แสดงความแตกต่างทางสถิติและอัตราส่วนของระดับยาเพนิซิลลินจีเฉลี่ย
ในเซรัมที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากการให้ยาขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตทาง
หลอดเลือดดำ

เวลา (ชั่วโมง)	1	2	อัตราส่วน ของระดับยา (2 : 1)	ความแตกต่างทางสถิติ*
	เพนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิต (Mean \pm SE)	เพนิซิลลินจี 2 ล้านยูนิต Mean \pm SE		
0.25	41.48 \pm 6.08	82.76 \pm 7.24	2.0	} 2 > 1 (p < .05)
0.5	20.05 \pm 2.92	42.17 \pm 4.58	2.1	
1	7.52 \pm 1.35	19.99 \pm 2.89	2.7	
2	2.66 \pm 0.59	8.41 \pm 1.34	3.2	
3	1.35 \pm 0.32	4.21 \pm 0.90	3.1	
4	0.55 \pm 0.13	2.33 \pm 0.72	4.2	
6	0.07 \pm 0.04	0.91 \pm 0.38	13.0	
8	** 0	0.51 \pm 0.19	-	
10	** 0	0.24 \pm 0.14	-	
12	** 0	0.15 \pm 0.09	-	

หมายเหตุ * Unpaired t-test (two-sided test)

** ตรวจไม่พบระดับยาในเซรัมด้วยวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ในการวิจัยนี้

ความเข้มข้นของยา (มิลลิกรัม/มล.)



รูปที่ 3. เปรียบเทียบระดับยาในเซรัมภายหลังการให้ยาเพ็นนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิต (○—○) และ 2 ล้านยูนิต (●—●) ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม

สำหรับผู้ป่วยรายที่ 01 และ 09 ในกลุ่มที่ได้รับยา เพ็นนิซิลลินชนิดขนาด 1 ล้านยูนิต ทางหลอดเลือดดำ ไม่ได้มาตรฐานในระดับในเซรุ่มที่ตรวจพบไปรวมเฉลี่ยกับรายอื่น เนื่องจากเวลาที่เจาะเก็บตัวอย่างไม่ตรงกัน ทั้งนี้มีสาเหตุจากความขัดข้องทางเทคนิคบางประการทำให้เก็บตัวอย่างได้ไม่ทันเวลาที่กำหนดไว้ อย่างไรก็ตามระดับยาในเซรุ่มในผู้ป่วยทั้งสองรายนี้ได้นำไปใช้ประโยชน์ในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งคำนวณจากระดับยาของผู้ป่วยแต่ละราย จึงนำระดับยาในเซรุ่มในผู้ป่วยทั้งสองรายนี้มาแสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เวลาที่เจาะเก็บตัวอย่าง และระดับยาในเซรุ่มในผู้ป่วยรายที่ 01 และ 09 ภาย หลังการให้ยา เพ็นนิซิลลินชนิดขนาด 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

ผู้ป่วยรายที่ 01		ผู้ป่วยรายที่ 09	
เวลาที่เก็บตัวอย่าง (ชั่วโมง)	ระดับยาในเซรุ่ม (ยูนิต/มิลลิลิตร)	เวลาที่เก็บตัวอย่าง (ชั่วโมง)	ระดับยาในเซรุ่ม (ยูนิต/มิลลิลิตร)
0.25	35.5784	0.5	25.3823
0.75	10.9711	1.5	4.6034
1.75	3.5039	2.5	1.1833
2.75	1.4973	3.5	0.6543
3.75	0.9117	4.5	0.3261
4.75	0.2847	5.5	0.2814
6.75	0.0679	6.5	0.2016
8.75	0.0256		

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในเซรัม

จากระดับยาในเซรัมที่วัดได้มาวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อสร้าง Compartment model ที่เหมาะสมสำหรับระดับยาในเซรัม โดยทดลองสร้างเป็น 1 และ 2 Compartment model แล้วเปรียบเทียบค่า C.V. ระหว่าง model ทั้งสองดังแสดงไว้ในภาคผนวก ค. พบว่าระดับยาในเซรัมในผู้ป่วยทุกรายเหมาะที่จะสร้างเป็น 2 Compartment model โดยมีค่า C.V. เฉลี่ยเป็น 13.02 และ 13.87% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ในขณะที่การสร้างเป็น 1 Compartment model จะมีค่า C.V. เฉลี่ยในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 สูงถึง 38.27 และ 36.14% ตามลำดับ ค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณจากระดับยาในเซรัมในผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดเฟนิโทลลินส์ ขนาด 1 ล้าน และ 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 5 และ 6 ตามลำดับ สัญลักษณ์ของค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ มีความหมายดังต่อไปนี้

$A =$ ระดับยาที่จุดเริ่มต้นหลังให้ยา (t_0) ลากจากเส้น α ไปตัดแกน y
(Theoretical drug concentration at t_0 extrapolated from the distribution phase)

$B =$ ระดับยาที่จุดเริ่มต้นหลังให้ยา (t_0) ลากจากเส้น β ไปตัดแกน y
(Theoretical drug concentration at t_0 extrapolated from the elimination phase)

$\alpha =$ ค่าคงที่ของอัตราการกระจายตัวของยา (distribution rate constant)

$\beta =$ ค่าคงที่รวมของอัตราการขจัดยาออกจากร่างกาย (overall elimination rate constant)

$t_{\frac{1}{2}}$ = ค่ากึ่งชีพของยา (biological half life)

$k_{12} =$ ค่าคงที่ของอัตราการกระจายตัวของยาจาก central ไปยัง peripheral compartment (distribution rate constant from central to peripheral compartment)

k_{21} = ค่าคงที่ของอัตราการกระจายตัวของยาจาก peripheral ไปยัง central compartment (distribution rate constant from peripheral to central compartment)

k_{e1} = ค่าคงที่ของอัตราการขจัดยาจาก Central compartment (Specific rate constant for elimination from the central compartment)

Vd = ปริมาตรของของเหลวในร่างกายที่ยาสามารถกระจายเข้าไปอยู่ได้จนมีความเข้มข้นเท่ากับระดับยาในเลือด (Volume of distribution)

CL = การขจัดยาออกจากร่างกาย (plasma clearance)

$AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ = พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยาในเลือด-เวลา จาก $0 \rightarrow \infty$ (Area under the serum concentration-time curve, zero to infinity)

ตารางที่ 7 แสดงความแตกต่างทางสถิติของค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยที่คำนวณจากระดับยาในเซรัมในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิต ค่าพารามิเตอร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงตามขนาดของยาที่ให้คือค่า A, B และ $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ โดยพบว่า ค่า A, B และ $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยมีค่าสูงกว่าประมาณ 2 เท่า ตามอัตราส่วนของขนาดยาที่ให้ ส่วนค่าพารามิเตอร์ที่พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปตามขนาดของยาที่ให้คือค่า $\alpha, \beta, k_{12}, k_{21}, k_{e1}$; half life, Volume of distribution และค่า Clearance จากการเปรียบเทียบทางสถิติโดยทำ unpaired t-test พบว่าค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ดังกล่าวในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิต ไม่มีความแตกต่างกันถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในเซรัมภายหลังการให้ยาพื้นนิซิลินส์ 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

พารามิเตอร์	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในเซรัมในผู้ป่วย 10 ราย (N=10)											MEAN	SE	03*
	01	02	04	05	06	07	08	09	10	11				
A (unit/ml)	66.8065	83.3106	57.7009	35.8341	141.6983	83.6298	108.4403	63.2124	16.7199	101.9722	85.93	13.83	1417.1456	
B (unit/ml)	14.6714	5.1976	24.5399	3.7363	17.0816	16.3594	25.7800	3.0750	4.4234	7.6729	12.25	2.73	45.9797	
α (hr ⁻¹)	4.1665	4.1632	5.7547	5.6564	3.6460	4.8697	5.6761	2.0297	2.9128	3.4197	4.23	0.40	16.5307	
β (hr ⁻¹)	0.8027	0.5058	0.7616	0.6723	0.9698	1.0890	0.7850	0.4383	0.9095	0.6627	0.76	0.06	1.1421	
$t_{1/2}$ (hr)	0.8633	1.3701	0.9099	1.0308	0.7146	0.6364	0.8828	1.5811	0.7620	1.0457	0.98	0.09	0.6068	
k_{12} (hr ⁻¹)	1.1862	1.0509	2.0262	1.8583	0.5468	1.1454	2.1529	0.2187	0.4997	0.5783	1.13	0.22	4.4314	
k_{21} (hr ⁻¹)	1.4085	0.7288	1.4342	1.1428	1.2578	1.7075	1.7246	0.5121	1.3286	0.8557	1.21	0.13	1.6253	
k_{el} (hr ⁻¹)	2.3745	2.8893	3.0559	3.3276	2.8112	3.1058	2.5836	1.7372	1.9940	2.6484	2.65	0.16	11.6161	
Vd _{area} (L)	36.3081	65.7991	22.0212	125.0720	18.2575	28.5214	24.5235	59.7898	103.6907	36.4511	52.04	11.59	6.9498	
CL (L/hr)	29.1445	33.2812	16.7714	84.0859	17.7061	31.0599	19.2509	26.2059	94.3067	24.1562	37.60	8.81	7.9373	
AUC _{0-∞} (unit.hr/ml) (0→∞)	34.3118	30.0470	59.6254	11.8926	56.4776	32.1959	51.9455	38.1594	10.6037	41.3973	36.67	5.31	125.9870	

หมายเหตุ: *ค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณจากผู้ป่วยรายที่ 13 ไม่ได้นำมาเฉลี่ยกับรายอื่นเนื่องจากมีค่าต่างไปจากกลุ่มมาก

ตารางที่ 6 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในเซรัมภายหลังการให้ยาเพิ่มซิลลินดี 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

พารามิเตอร์	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในเซรัมในผู้ป่วย 11 ราย													
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	11	12	MEAN	SE	10*
A (unit/ml)	101.4534	281.0127	84.9701	330.9939	116.3497	78.9725	143.9261	172.9323	83.0049	310.5982	167.0678	170.12	28.50	155.4618
B (unit/ml)	26.9909	16.1642	24.7766	32.4013	39.3462	23.6036	16.7852	24.5252	29.9881	29.5062	26.9424	26.46	2.0	45.7001
α (hr ⁻¹)	2.4145	7.6969	2.9573	7.5983	3.0415	1.9188	3.1684	2.4876	1.4899	6.4396	2.4708	3.79	0.69	2.8528
β (hr ⁻¹)	0.6334	0.4542	0.7770	1.0247	0.8528	0.2989	0.7642	0.6231	0.3714	0.9497	0.5901	0.67	0.07	0.7267
t _{1/2} (hr)	1.0941	1.5258	0.8919	0.6763	0.8126	2.3185	0.9068	1.1122	1.8659	0.7297	1.1794	1.19	0.16	0.9536
k ₁₂ (hr ⁻¹)	0.5225	3.1813	0.6546	2.1792	0.2298	2.1010	0.5324	0.4425	0.3650	1.6750	0.4969	1.12	0.30	0.6535
k ₂₁ (hr ⁻¹)	1.0076	0.8482	1.2690	1.6111	1.1164	1.2000	1.0152	0.8547	0.6682	1.4262	0.8513	1.08	0.08	1.2036
k _{el} (hr ⁻¹)	1.5178	4.1216	1.8107	4.8327	1.5962	0.9958	2.3850	1.8135	0.8281	4.2881	1.7127	2.35	0.42	1.7224
Vd (L)	37.3097	61.0744	42.4614	25.9609	27.7896	68.7676	38.8354	29.4804	39.4637	26.5560	29.9208	38.88	4.28	23.4504
area CL (L/hr)	23.6320	27.7400	32.9925	26.6021	23.6990	20.5546	29.6780	18.3692	14.6568	25.2202	17.6563	23.71	1.67	17.0414
AUC _{0-∞} (unit. (hr/ml))	84.6311	72.0981	60.6198	75.1818	84.3917	97.3017	67.3899	108.8777	136.4551	79.3015	113.2742	89.05	6.87	117.3816

หมายเหตุ *ผู้ป่วยรายที่ 10 มี anaerobic infection ของปอด ทำให้ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่ำมาก จึงไม่ได้มาข้อมูลของผู้ป่วยรายนี้ไปคิดเฉลี่ยรวมกับรายอื่น

ตารางที่ 7 แสดงความแตกต่างทางสถิติของค่าพารามิเตอร์เฉลี่ย ที่คำนวณจากระดับยาเพิ่มชนิดลินีสขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิตในเซรัม

พารามิเตอร์	1	2	ความแตกต่างทางสถิติ *
	เพิ่มชนิดลินีส 1 ล้านยูนิต Mean \pm SE (N=10)	เพิ่มชนิดลินีส 2 ล้านยูนิต Mean \pm SE (N=11)	
A	85.93 \pm 13.83	170.12 \pm 28.50	2 > 1
B	12.25 \pm 2.73	26.46 \pm 2.00	2 > 1
AUC (0 ^s → ∞)	36.67 \pm 5.31	89.05 \pm 6.87	2 > 1
α	4.23 \pm 0.40	3.79 \pm 0.69	NS
β	0.76 \pm 0.06	0.67 \pm 0.07	NS
k ₁₂	1.13 \pm 0.22	1.12 \pm 0.30	NS
k ₂₁	1.21 \pm 0.13	1.08 \pm 0.08	NS
k _{e1}	2.65 \pm 0.16	2.35 \pm 0.42	NS
t ₁	0.98 \pm 0.09	1.19 \pm 0.16	NS
Vd _{area}	52.04 \pm 11.59	38.87 \pm 4.28	NS
CL	37.60 \pm 8.81	23.71 \pm 1.67	NS

หมายเหตุ * Unpaired t-test (two-sided test) ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = .05$

NS = No significant difference

ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

ภายหลังการให้ยา เพ็นนิซิลลินขนาด 1 ล้าน และ 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย 2 กลุ่ม พบว่าสามารถตรวจพบระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้อย่างรวดเร็ว โดยเมื่อเวลาผ่านไปเพียง 15 นาที ก็ตรวจพบยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยเกือบทุกราย ยกเว้น 2 รายที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตซึ่งไม่สามารถตรวจพบระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาดังกล่าวได้ พบว่าการเปลี่ยนแปลงระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็นไปในลักษณะคล้ายกันคือยาจะค่อย ๆ กระจายจากเซรัมเข้าสู่ น้ำของช่องเยื่อหุ้มปอด จึงพบว่าระดับยาค่อย ๆ สูงขึ้นในระยะ 2 ชั่วโมงแรกหลังให้ยาจนถึงจุดสูงสุดที่เวลา 2 ชั่วโมงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านยูนิตมีค่าเฉลี่ย (Mean \pm SE) เท่ากับ 1.81 ± 0.34 ยูนิต/มิลลิลิตร ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิต พบความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดถึง 6.64 ± 0.93 ยูนิต/มิลลิลิตร (Mean \pm SE) หลังจากชั่วโมงที่ 2 ไปแล้วระดับยาจะค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ และจะคงระดับอยู่นานถึงชั่วโมงที่ 12 ภายหลังให้ยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ชั่วโมงที่ 12 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 สามารถเก็บตัวอย่างได้มาเพียง 4 และ 8 รายตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากมีความขัดข้องบางประการอันได้แก่การไม่ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วย ไม่สามารถเจาะเก็บตัวอย่างตรงตามเวลาที่กำหนดไว้ และเกิดการอุดตันของท่อที่เจาะดูดเอาน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดออกทิ้ง พบว่าระดับยาเฉลี่ย (Mean \pm SE) ที่ชั่วโมงที่ 12 มีค่า 0.58 ± 0.15 และ 1.61 ± 0.26 ยูนิต/มิลลิลิตร ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตตามลำดับ นอกจากนี้ยังได้ทดลองเก็บตัวอย่างน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ชั่วโมงที่ 24 ภายหลังให้ยาขนาด 2 ล้านยูนิตจากผู้ป่วย 5 ราย ซึ่งปรากฏว่ามีอยู่ 3 รายที่ยังสามารถตรวจพบระดับยาเฉลี่ยในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดสูงถึง 0.55 ± 0.23 ยูนิต/มิลลิลิตร (Mean \pm SE) รายละเอียดของระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่ได้รับยา เพ็นนิซิลลินขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิตได้แสดงไว้ในตารางที่ 8 และ 9 ตามลำดับ ส่วนรูปที่ 4 และ 5 เป็นแผนภาพแสดงระดับเฉลี่ยของยา เพ็นนิซิลลินในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่ได้รับยา เพ็นนิซิลลินขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตตามลำดับ จุดที่ปรากฏบนภาพเป็นค่าเฉลี่ยของระดับยาที่เวลาต่าง ๆ (Mean \pm SE) จากการเปรียบเทียบทางสถิติโดยทำ unpaired t-test พบว่าระดับยาเฉลี่ยในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลา 0.25-10 ชั่วโมง ภายหลังการให้ยา เพ็นนิซิลลินขนาด 2 ล้านยูนิตสูงกว่า

ขนาด 1 ล้านยูนิต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) ส่วนที่ชั่วโมงที่ 12 หลังให้ยาไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างระดับยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ($p > .05$) ดังรายละเอียดซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 10

จากการเปรียบเทียบระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาเดียวกันภายหลังให้ยา เห็นนิซิลินขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิตพบว่า ในชั่วโมงต้น ๆ ภายหลังให้ยา ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา 2 ล้านยูนิต จะสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาด 1 ล้านยูนิต ในอัตราส่วน 3.6-4.2 เท่า (ซึ่งสูงกว่าอัตราส่วนของระดับยาในเซรัมในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้) และอัตราส่วนนี้จะค่อย ๆ ลดลงเป็น 2.8-3.3 เท่าที่ชั่วโมงท้าย ๆ ภายหลังให้ยา ดังนั้นจะเห็นได้ว่าระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดไม่ได้เพิ่มเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่เพิ่ม ภาพแสดงการเปรียบเทียบระดับยาเฉลี่ยในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา เห็นนิซิลินขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตได้แสดงไว้ในรูปที่ 6

ตารางที่ 8 ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังการให้ยาเพนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

ระดับยาเพนิซิลลินจีในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วย 11 ราย (ยูนิต/มิลลิลิตร)														
ผู้ป่วยรายที่ เวลา(ช.ม.)	01 **	02	03	04	05	06	07	08	09 **	10	11	n	MEAN	SE
0.25	1.3590	1.5678	2.0300	1.3983	0.8277	0.3430	0.4567	0*	-	0.7845	0*	10	0.88	0.22
0.5	-	2.1627	2.7527	2.1284	1.2133	1.3671	1.2512	0.2405	0.6353	1.1366	0.1225	10	1.30	0.27
1	-	2.1627	3.2742	2.3472	1.3879	2.1133	1.3935	0.2887	-	1.1945	0.8077	9	1.66	0.30
2	-	2.2230	3.6830	2.4374	1.3039	2.5851	1.5863	0.2808	-	1.2346	0.9313	9	1.81	0.34
3	-	2.1969	3.7019	2.5505	1.2819	2.4399	1.5204	0.3672	-	1.1877	0.9469	9	1.80	0.34
4	-	1.8017	3.3306	2.4545	1.0865	2.1211	1.3995	0.2808	-	1.1423	1.1141	9	1.64	0.30
6	-	1.4556	2.7855	2.1553	0.9184	1.7696	1.2512	0.2715	-	0.9449	0.7302	9	1.36	0.26
8	-	1.1174	1.6692	1.6080	0.6225	-	1.0466	0.2027	-	0.8188	0.6859	8	0.97	0.18
10	-	0.7511	0.8596	1.5637	0.4192	-	0.9704	0.1940	-	0.6337	0.6728	8	0.76	0.14
12	-	-	-	-	-	-	0.9298	0.1839	-	0.5473	0.6496	4	0.58	0.15

หมายเหตุ * ตรวจไม่พบระดับยาด้วยวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ในการวิจัยนี้

** ผู้ป่วยรายที่ 01 และ 09 จะเก็บตัวอย่างที่เวลาไม่ตรงกับรายอื่น จึงไม่นำระดับยามาเฉลี่ยรวมกัน

- ไม่สามารถเก็บตัวอย่างตามเวลาที่กำหนดไว้

ตารางที่ 9 ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังการให้ยาเพนิซิลลินจี 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

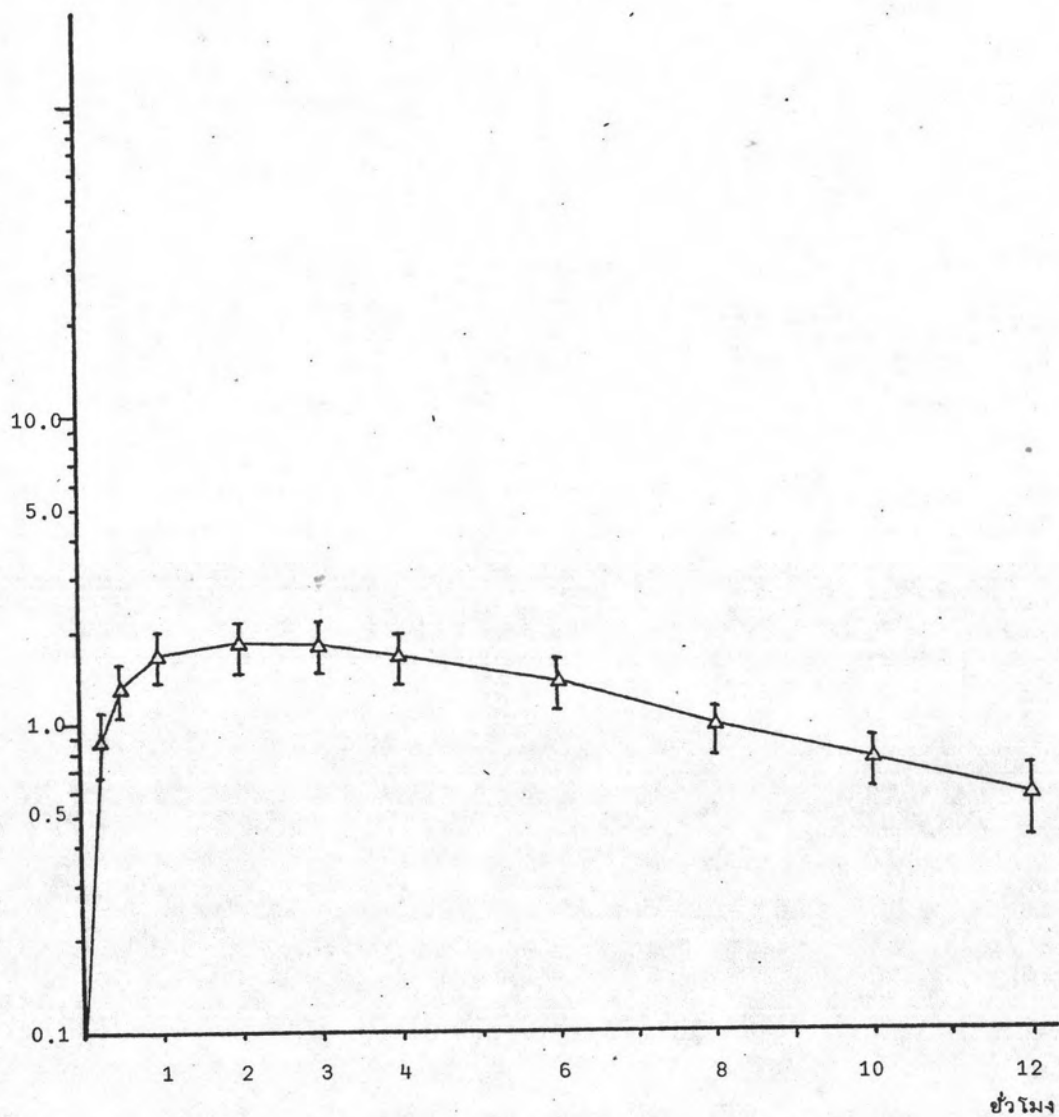
ระดับยาเพนิซิลลินจีในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วย 11 ราย (ยูนิต/มิลลิลิตร)															
ผู้ป่วยรายที่ เวลา(ช.ม.)	01	02	03	04	05	06	07	08	09	11	12	n	MEAN	SE	10**
0.25	2.1222	1.5722	3.4919	3.3828	6.6590	6.0754	3.4496	3.1582	3.4727	1.1146	3.6736	11	3.47	0.51	0*
0.5	3.2588	2.1820	5.7018	4.0682	10.8148	9.0442	5.0672	5.5921	5.3751	2.6490	5.7282	11	5.41	0.78	0.1394
1	2.5692	2.3188	6.7266	5.4162	12.6779	9.9090	5.4683	6.2356	5.8397	5.7864	7.3298	11	6.39	0.89	0.2354
2	3.7716	2.7151	5.9701	4.9820	12.8130	10.9323	5.6229	7.1055	7.6454	3.7148	7.8039	11	6.64	0.93	0.5174
3	5.2431	2.7321	5.9663	4.6211	10.2089	10.1419	4.9492	6.8074	9.0170	3.3903	7.9271	11	6.46	0.78	0.6034
4	4.7521	2.6968	5.0079	3.5462	5.4874	10.0502	3.4976	5.8914	8.7952	2.8761	6.4973	11	5.37	0.71	0.6573
6	4.0439	2.6428	3.6403	3.1045	3.2610	7.0180	2.6927	4.9835	5.7751	2.4626	5.5227	11	4.10	0.46	0.7006
8	3.4980	2.1716	2.8099	-	-	4.3322	1.5570	3.9447	3.4369	-	3.6763	8	3.18	0.33	0.6535
10	3.1570	1.2419	1.5414	-	-	2.8283	1.2453	3.0494	2.6107	-	3.3488	8	2.38	0.31	0.6488
12	2.5794	0.6528	1.1779	-	-	1.7205	0.6734	2.0161	1.5974	-	2.4608	8	1.61	0.26	0.6348
24	-	-	-	-	-	0*	-	0.7677	0*	0.8995	1.0637	5	0.55	0.23	0.5636

หมายเหตุ * ตรวจไม่พบระดับยาคด้วยวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ในการวิจัยนี้

** ผู้ป่วยรายที่ 10 มี anaerobic infection ของปอด ทำให้ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่ำมาก จึงไม่ได้นำข้อมูลของผู้ป่วยรายนี้ไปคิดเฉลี่ยรวมกับรายอื่น

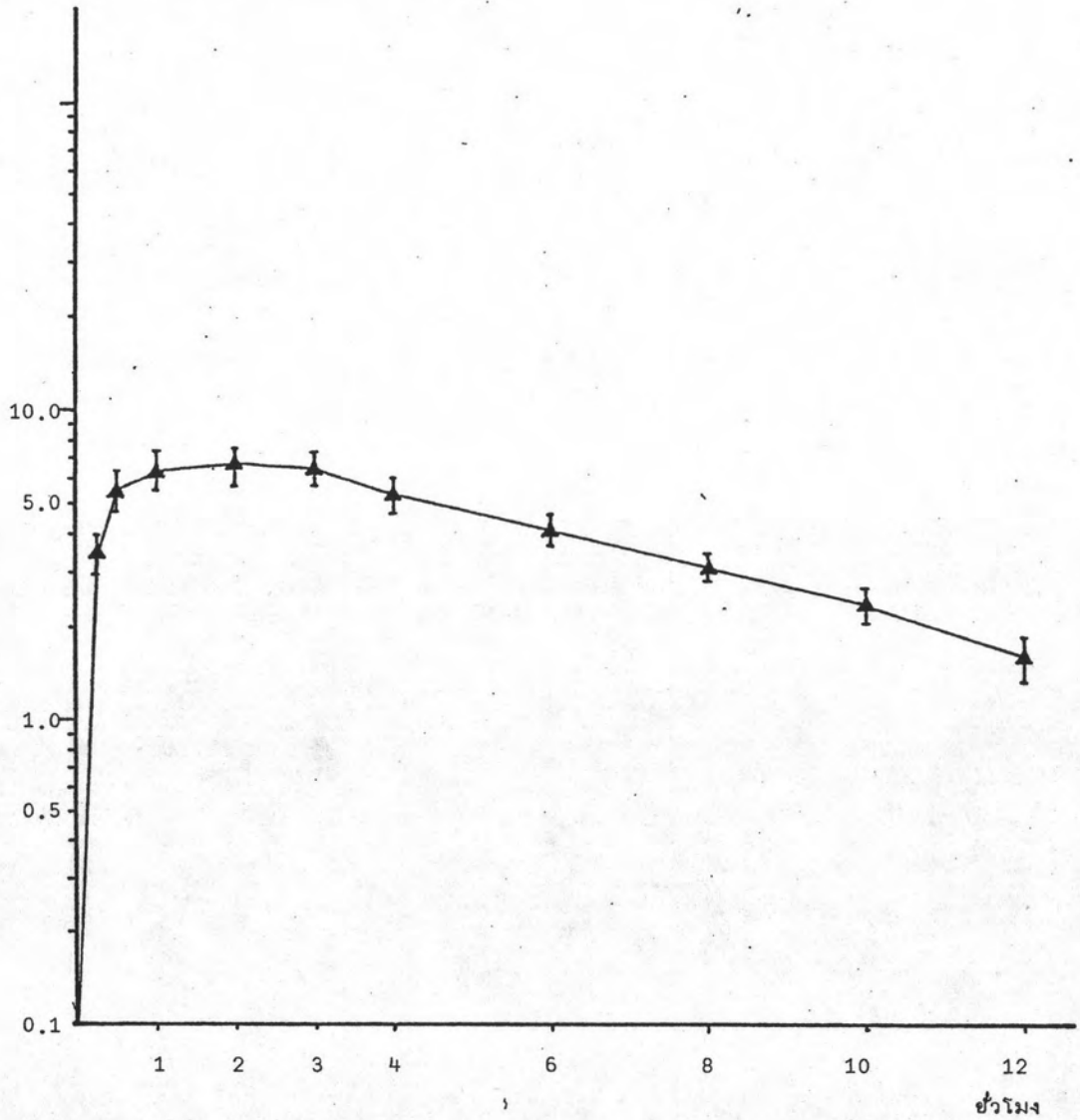
- ไม่สามารถเก็บตัวอย่างตามเวลาที่กำหนดไว้

ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (มิลลิกรัม/มิลลิ.)



รูปที่ 4 ระดับเฉลี่ย (Mean \pm SE) ของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ ภาย หลังการให้ยาเฟนิซิลลิน 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (มิลลิกรัม/มิลลิเมตร)



รูปที่ 5 ระดับเฉลี่ย (Mean \pm SE) ของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ ภาย หลังการให้ยาเพนิซิลลินซี 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

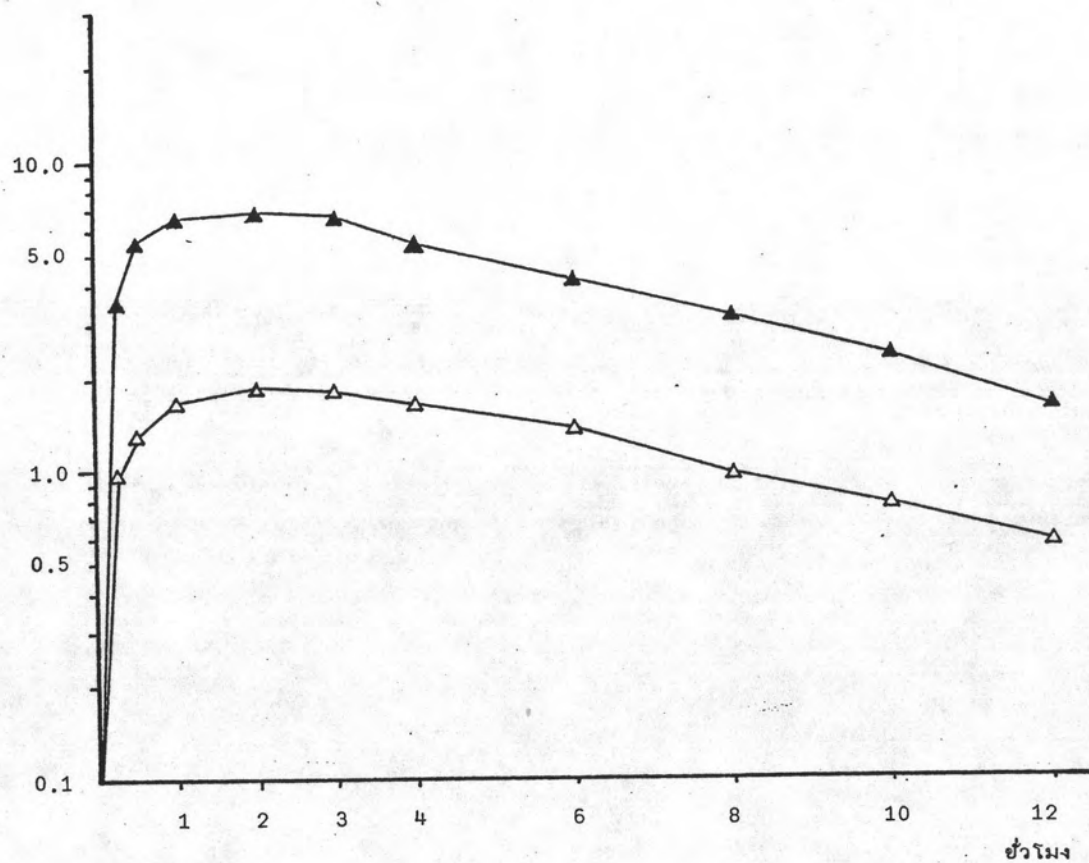
ตารางที่ 10 แสดงความแตกต่างทางสถิติและอัตราส่วนของระดับยา เท็นนิซิลลินซี
เฉลี่ยในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังการให้ยาขนาด 1 ล้านและ
2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

เวลา (ชั่วโมง)	1	2	อัตราส่วน ของระดับยา (2 : 1)	ความแตกต่างทางสถิติ*
	เท็นนิซิลลินซี 1 ล้านยูนิต (Mean \pm SE)	เท็นนิซิลลินซี 2 ล้านยูนิต (Mean \pm SE)		
0.25	0.88 \pm 0.22	3.47 \pm 0.51	3.9	} 2 > 1
0.5	1.30 \pm 0.27	5.41 \pm 0.78	4.2	
1	1.66 \pm 0.30	6.39 \pm 0.89	3.9	
2	1.81 \pm 0.34	6.64 \pm 0.93	3.7	
3	1.80 \pm 0.34	6.46 \pm 0.78	3.6	
4	1.64 \pm 0.30	5.37 \pm 0.71	3.3	
6	1.36 \pm 0.26	4.10 \pm 0.46	3.0	
8	0.97 \pm 0.18	3.18 \pm 0.33	3.3	
10	0.76 \pm 0.14	2.38 \pm 0.31	3.1	
12	0.58 \pm 0.15	1.61 \pm 0.26	2.8	

หมายเหตุ * Unpaired t-test (two-sided test) ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = .05$

NS = No significant difference

ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (มิลลิกรัม/มิลลิกรัม)



รูปที่ 6 เปรียบเทียบระดับยาเฉลี่ยในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดภายหลังการให้ยาเพิมนิลซิลินส์ 1 ล้านยูนิต (Δ—Δ) และ 2 ล้านยูนิต (▲—▲) ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม

สำหรับผู้ป่วยรายที่ 01 และ 09 ในกลุ่มที่ได้รับยาเพนิซิลลินชนิด 1 ล้านยูนิต ทางหลอดเลือดดำ ไม่ได้นำระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ตรวจพบไปเฉลี่ยกับรายอื่น เช่นเดียวกับระดับยาในเซรัม ทั้งนี้เนื่องจากเวลาที่เจาะเก็บตัวอย่างไม่ตรงกับรายอื่นดังได้กล่าวมาแล้ว แต่ได้นำไปใช้ประโยชน์ในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จึงนำระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยทั้งสองรายนี้มาแสดงไว้ในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 เวลาที่เจาะเก็บตัวอย่างและระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยรายที่ 01 และ 09 ภายหลังการให้ยาเพนิซิลลินชนิด 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

ผู้ป่วยรายที่ 01		ผู้ป่วยรายที่ 09	
เวลาที่เก็บตัวอย่าง (ชั่วโมง)	ระดับยาในน้ำช่องเยื่อ หุ้มปอด (ยูนิต/มิลลิลิตร)	เวลาที่เก็บตัวอย่าง (ชั่วโมง)	ระดับยาในน้ำช่องเยื่อ หุ้มปอด (ยูนิต/มิลลิลิตร)
0.25	1.3590	0.5	0.6353
0.75	3.9301	1.5	1.1549
1.75	3.9847	2.5	1.1871
2.75	3.8874	3.5	1.1181
3.75	3.0781	4.5	0.8983
4.75	2.0443	5.5	0.8239
6.75	1.5470	6.5	0.7969
8.75	0.5742		

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

จากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่วัดได้นั้นมาวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับยา เห็นนิชิลินส์ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเหมาะแก่การสร้างเป็น 1-compartment model โดยมีค่า C.V. เจลีย์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 เป็น 15.80 และ 12.03% ตามลำดับ ค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่ได้รับยาเห็นนิชิลินส์ ขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำได้ แสดงไว้ในตารางที่ 12 และ 13 ตามลำดับ สัญลักษณ์ของค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ มีความหมายดังนี้

A = ระดับยาที่จุดเริ่มต้นหลังให้ยา (t_0) ลากจากเส้น k_a ไปตัดแกน y
(Theoretical drug concentration at t_0 extrapolated from the penetration or absorption phase)

B = ระดับยาที่จุดเริ่มต้นหลังให้ยา (t_0) ลากจากเส้น k_{el} ไปตัดแกน y
(Theoretical drug concentration at t_0 extrapolated from the elimination phase)

k_a = ค่าคงที่ของอัตราการซึมแทรกหรือการดูดซึมของยา (penetration or absorption rate constant)

k_{el} = ค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (disappearance or elimination rate constant)

$t_{1/2}$ = ค่าครึ่งชีพของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural fluid half life)

C_p = ความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (maximum concentration of the drug in the pleural fluid)

T_p = เวลาที่ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดถึงระดับสูงสุด (time at which C_p is reached)

AUC_p = พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด-เวลา จาก $0 \rightarrow \infty$
($0 \rightarrow \infty$) (Area under the pleural fluid concentration-time curve, zero to infinity)

ตารางที่ 14 แสดงความแตกต่างทางสถิติของค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยที่คำนวณจากระดับยาใน น้ำช่อง เยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเพนิซิลลินสี ขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิต จากการเปรียบเทียบทางสถิติโดยใช้ unpaired t-test เนื่องจากเป็นการให้ยาในผู้ป่วย ต่างกลุ่มกันพบว่าค่าพารามิเตอร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงไปตามขนาดของยา คือ ค่า A, B, C_p และ $AUC_{(B \rightarrow \infty)}$ โดยพบความแตกต่างที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha = .05$ ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้าน ยูนิตมีค่า A เฉลี่ย (Mean \pm SE) 10.52 ± 2.07 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้อาขนาด 1 ล้าน ยูนิตซึ่งมีค่า A เฉลี่ย (Mean \pm SE) 3.06 ± 0.82 ประมาณ 3 เท่าสำหรับค่า B ใน กลุ่มที่ได้อาขนาด 2 ล้านยูนิตซึ่งมีค่าเฉลี่ย (Mean \pm SE) 12.09 ± 2.19 ก็สูงกว่าค่าเฉลี่ย ในกลุ่มที่ 1 (3.27 ± 0.84) ประมาณ 3.6 เท่า เช่นเดียวกับค่าความเข้มข้นสูงสุดที่พบในน้ำ เยื่อหุ้มปอด (C_p) ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 ล้านยูนิตมีค่าเฉลี่ย (Mean \pm SE) 7.67 ± 1.44 ยูนิต/มิลลิลิตร ซึ่งสูงกว่าค่า 1.98 ± 0.35 ยูนิต/มิลลิลิตร ของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1 ล้าน ยูนิตถึงเกือบ 4 เท่า นอกจากนี้ค่า $AUC_{(B \rightarrow \infty)}$ เฉลี่ย (Mean \pm SE) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้อาขนาด 2 ล้านยูนิตก็สูงกว่ากลุ่มที่ได้อาขนาด 1 ล้านยูนิตประมาณ 2.6 เท่า โดยมีค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็น 58.80 ± 5.89 และ 22.30 ± 3.11 ตามลำดับ

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งพบ ว่าไม่มีความแตกต่างกันตามขนาดของยาที่ให้คือค่า k_a, k_{e1}, t_1 และ t_p ค่า k_a ซึ่งเป็น ค่าคงที่ของอัตราการซึมแทรกของยาจากเซลล์เข้าสู่²น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่าใกล้เคียงกันเป็น 1.22 ± 0.15 และ 1.29 ± 0.27 ชั่วโมง⁻¹ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่า ทั้งสองนี้ไม่มีความแตกต่างกันถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$) ค่า k_{e1} ซึ่งมีค่าเฉลี่ย (mean \pm SE) 0.13 ± 0.02 ชั่วโมง⁻¹ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 0.18 ± 0.02 ชั่วโมง⁻¹ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ก็ไม่มีความแตกต่างกันจนถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > .05$) นอกจากนี้ ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจะถึงระดับสูงสุด (t_p) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ก็ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p > .05$) สำหรับค่าครึ่งชีพของยา เพนิซิลลินสีในน้ำ ช่องเยื่อหุ้มปอดภายหลังการให้ยาขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิต ซึ่งมีค่าเฉลี่ย (Mean \pm SE), 6.77 ± 0.85 และ 4.58 ± 0.57 ชั่วโมงตามลำดับ แม้ว่าจะพบความแตกต่างกันทางสถิติที่ $\alpha = .05$ แต่ความแตกต่างดังกล่าวก็ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = .01$

ตารางที่ 12 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดภายหลังการให้ยาเพิ่มซิลินสี 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

พารามิเตอร์	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วย 11 ราย												
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	MEAN	SE
A (unit/ml)	9.0115	2.3883	6.8380	2.3462	1.5521	5.0627	2.2043	0.3096	1.8797	0.8263	1.2989	3.06	0.82
B (unit/ml)	9.3718	3.3808	7.7261	3.2900	2.1123	3.2937	1.8344	0.4090	1.5638	1.6048	1.3623	3.27	0.84
k_a (hr^{-1})	1.0464	1.0917	0.7933	1.0079	1.0271	1.9944	2.2554	0.8285	1.5997	1.0486	0.7412	1.22	0.15
k_{el} (hr^{-1})	0.3032	0.1456	0.2040	0.0784	0.1560	0.1047	0.0658	0.0730	0.1102	0.0895	0.0686	0.13	0.02
t_1 (hr)	2.2856	4.7596	3.3971	8.8393	4.4423	6.6189	10.5319	9.4932	6.2886	7.7430	10.1020	6.77	0.85
C_p^2 (unit/ml)	4.0784	2.2459	3.7298	2.5052	1.3392	2.5719	1.5917	0.3019	1.1768	1.2194	0.9744	1.98	0.35
t_p (hr)	1.6670	2.1297	2.3050	2.7480	2.1639	1.5598	1.6145	3.2159	1.7964	2.5664	3.5391	2.30	0.20
AUC_p (unit.hr/ml) ($0 \rightarrow \infty$)	23.0360	21.0032	30.3589	40.6132	12.1066	29.0613	33.0991	5.4155	13.2886	18.8595	18.4978	22.30	3.11

ตารางที่ 13 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดภายหลังการให้ยาเพนิซิลลินจี 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

พารามิเตอร์	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วย 11 ราย												MEAN	SE	10*
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	11	12				
A (unit/ml)	4.2182	3.9908	6.6022	8.4740	24.4419	16.6865	6.3306	8.2400	20.5221	7.3046	8.8898	10.52	2.07	0.9184	
B (unit/ml)	6.4740	5.3682	10.6910	6.3732	26.4935	21.5290	8.7024	10.2995	20.0916	5.7506	11.1954	12.09	2.19	0.7552	
k_a (hr ⁻¹)	0.4365	0.5820	0.8295	3.5991	1.4420	0.8009	1.4100	1.1248	0.7769	2.0133	1.1698	1.29	0.27	0.7020	
k_{el} (hr ⁻¹)	0.0755	0.1523	0.1837	0.1249	0.3566	0.2045	0.2069	0.1281	0.2103	0.1563	0.1263	0.18	0.02	0.0152	
$t_{1/2}$ (hr)	9.1788	4.5502	3.7724	5.5484	1.9434	3.3888	3.3494	5.4098	3.2953	4.4338	5.4869	4.58	0.57	45.5921	
C_{max} (unit/ml)	3.9798	3.9867	6.0103	5.3873	20.5576	10.8130	5.5882	7.0804	8.9499	4.1803	7.8181	7.67	1.44	0.6755	
t_p (hr)	4.8614	3.1205	2.3348	0.9676	1.2875	2.2894	1.5954	2.1801	2.3068	1.3765	2.1335	2.22	0.32	5.5814	
AUC_p (unit.hr/ml) (0 → ∞)	77.9704	29.4945	51.0776	49.3162	58.8875	84.1541	37.6005	72.0231	69.9576	35.2492	81.0809	58.80	5.89	48.7393	

หมายเหตุ * ผู้ป่วยรายที่ 10 มี anaerobic infection ของปอด ทำให้ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่ำมาก จึงไม่ได้นำข้อมูลของผู้ป่วยรายนี้ไปคิดเฉลี่ยรวมกับรายอื่น

ตารางที่ 14 แสดงความแตกต่างทางสถิติของค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยที่คำนวณจากระดับยาเฟนิซิลลินซี ขนาด 1 ล้าน และ 2 ล้านยูนิตในน้ำข่องเยื่อหุ้มปอด

พารามิเตอร์	1	2	ความแตกต่างทางสถิติ*
	เฟนิซิลลินซี 1 ล้านยูนิต Mean \pm SE (N=11)	เฟนิซิลลินซี 2 ล้านยูนิต Mean \pm SE (N=11)	
A	3.06 \pm 0.82	10.52 \pm 2.07	2 > 1 (p < .05)
B	3.27 \pm 0.84	12.09 \pm 2.19	2 > 1 (p < .05)
C _p	1.98 \pm 0.35	7.67 \pm 1.44	2 > 1 (p < .05)
AUC _p (0 \rightarrow ∞)	22.30 \pm 3.11	58.80 \pm 5.89	2 > 1 (p < .05)
k _a	1.22 \pm 0.15	1.29 \pm 0.27	NS (p > .05)
k _{e1}	0.13 \pm 0.02	0.18 \pm 0.02	NS (p > .05)
t _p	2.30 \pm 0.20	2.22 \pm 0.32	NS (p > .05)
t _{1/2}	6.77 \pm 0.85	4.58 \pm 0.57	NS (p > .01)

หมายเหตุ * Unpaired t-test (two sided test)

NS = No significant difference

ปริมาณของยาเฟนิซิลลินซีที่ซึมแทรกเข้าสู่น้ำข่องเยื่อหุ้มปอด

เนื่องจากปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้เป็นค่าความเข้มข้นที่เวลาหนึ่ง ๆ ภายหลังจากให้ยา จึงใช้ค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยาในเลือด-เวลา (AUC_s) เป็นตัวแทนบ่งถึงปริมาณของยาทั้งหมดในเซรัม และค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยาในน้ำข่องเยื่อหุ้มปอด-เวลา (AUC_p) เป็นตัวแทนบ่งถึงปริมาณยาทั้งหมดในน้ำข่องเยื่อหุ้มปอด การเปรียบเทียบปริมาณที่เข้าสู่น้ำข่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยแต่ละรายในการศึกษานี้จะพิจารณาจากอัตราส่วนระหว่างค่า AUC_p ต่อ AUC_s รายละเอียดของค่าอัตราส่วนนี้ได้แสดงไว้ในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 อัตราส่วนระหว่างค่า AUC_P ต่อ AUC_S ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเพนิซิลลินชนิด
ขนาด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

เพนิซิลลินชนิด 1 ล้านยูนิต*		เพนิซิลลินชนิด 2 ล้านยูนิต**	
ผู้ป่วยรายที่	$\frac{AUC_P}{AUC_S} \times 100$	ผู้ป่วยรายที่	$\frac{AUC_P}{AUC_S} \times 100$
01	67.14	01	92.13
02	69.90	02	40.91
04	68.81	03	84.26
05	101.80	04	65.60
06	51.46	05	69.78
07	102.81	06	86.49
08	10.42	07	55.80
09	34.82	08	66.15
10	177.86	09	51.27
11	44.68	11	44.45
		12	71.55
Mean \pm SD =	72.97 \pm 46.45	Mean \pm SD =	66.22 \pm 17.02
Range	10.42 - 177.86	Range	40.91 - 92.13

หมายเหตุ * ไม่ได้นำผู้ป่วยรายที่ 03 มาคิดค่าเฉลี่ยด้วยเนื่องจากค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณ
จากระดับยาในเซรุ่มในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้นำไปคิดค่าเฉลี่ยกับรายอื่น

** ไม่ได้นำผู้ป่วยรายที่ 10 มาคิดค่าเฉลี่ยด้วยเนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีระดับยาใน
น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่ำกว่ารายอื่นหลายเท่า จึงไม่ได้นำข้อมูลจากผู้ป่วยรายนี้
ไปคิดเฉลี่ยกับรายอื่นเลย

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

จากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่วัดได้นั้มาวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับยา เป็นนิชิลินส์ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเหมาะแก่การสร้างเป็น 1-compartment model โดยมีค่า C.V. เจลี่ยในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 เป็น 15.80 และ 12.03% ตามลำดับ ค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณจากระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่ได้รับยา เป็นนิชิลินส์ ขนาด 1 ล้านยูนิต และ 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำได้ แสดงไว้ในตารางที่ 12 และ 13 ตามลำดับ สัญลักษณ์ของค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ มีความหมายดังนี้

A = ระดับยาที่จุดเริ่มต้นหลังให้ยา (t_0) ลากจากเส้น k_a ไปตัดแกน y
(Theoretical drug concentration at t_0 extrapolated from the penetration or absorption phase)

B = ระดับยาที่จุดเริ่มต้นหลังให้ยา (t_0) ลากจากเส้น k_{el} ไปตัดแกน y
(Theoretical drug concentration at t_0 extrapolated from the elimination phase)

k_a = ค่าคงที่ของอัตราการซึมแทรกหรือการดูดซึมของยา (penetration or absorption rate constant)

k_{el} = ค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (disappearance or elimination rate constant)

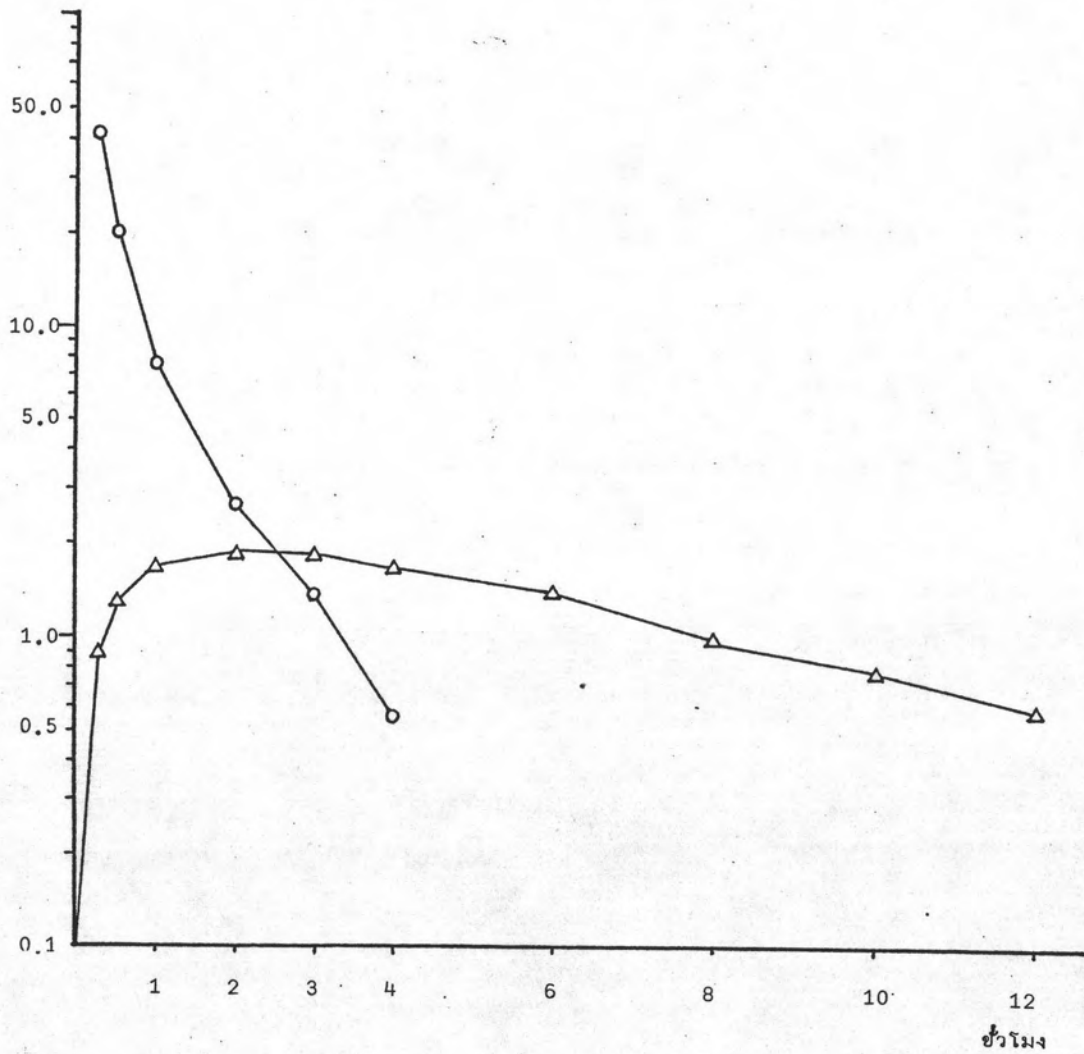
$t_{1/2}$ = ค่าครึ่งชีพของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural fluid half life)

C_p = ความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (maximum concentration of the drug in the pleural fluid)

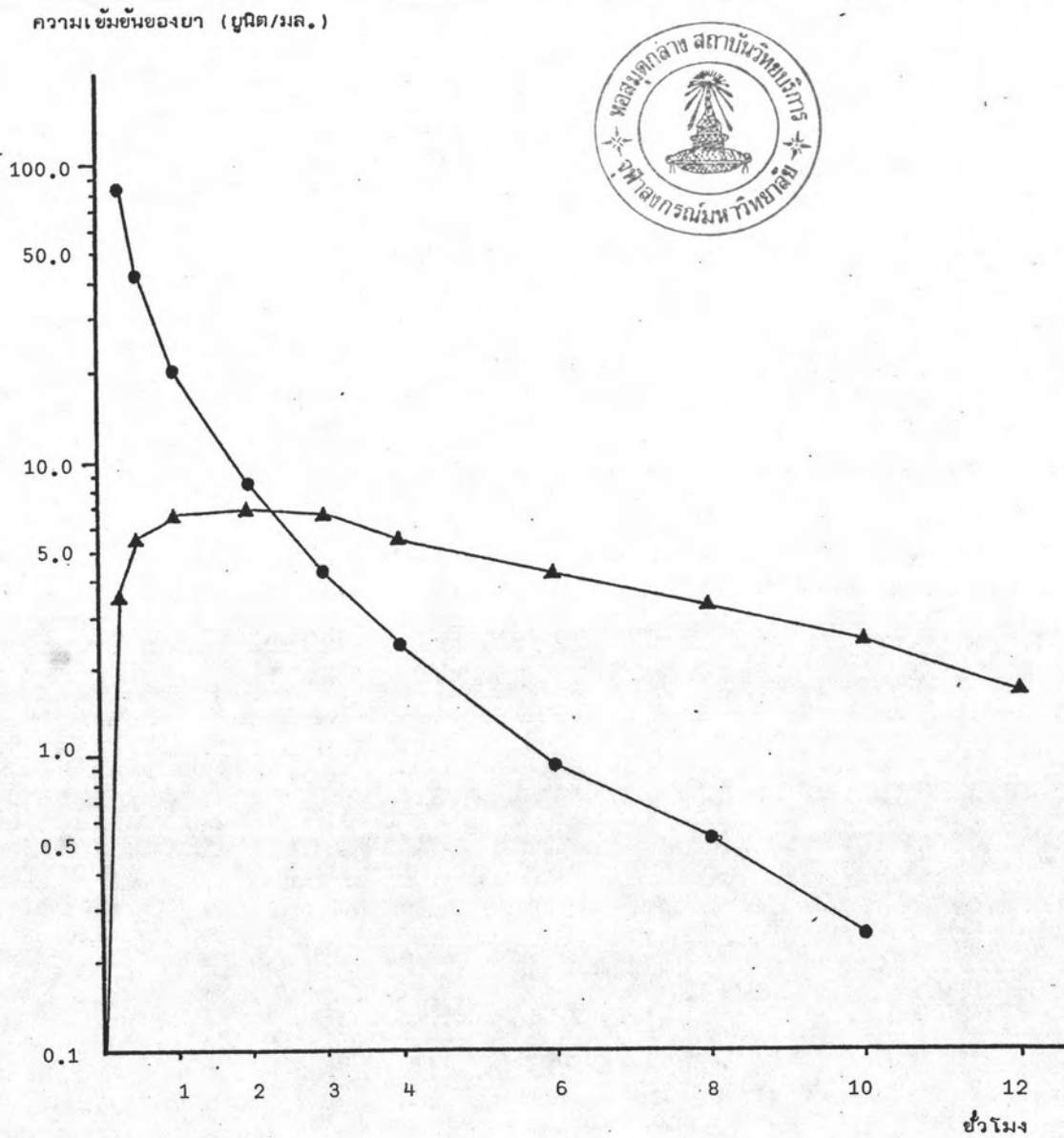
T_p = เวลาที่ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดถึงระดับสูงสุด (time at which C_p is reached)

AUC_p = พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด-เวลา จาก $0 \rightarrow \infty$
($0 \rightarrow \infty$) (Area under the pleural fluid concentration-time curve, zero to infinity)

ความเข้มข้นของยา (มิลลิกรัม/มล.)



รูปที่ 7 เปรียบเทียบระดับยาในเซรัม (O—O) และในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (Δ—Δ) ที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากการให้ยาเพนิซิลลินจี 1 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ



รูปที่ 8 เปรียบเทียบระดับยาในเซรัม (●—●) และในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (▲—▲) ที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากการให้ยาเพ็นนิซิลลินซี 2 ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ

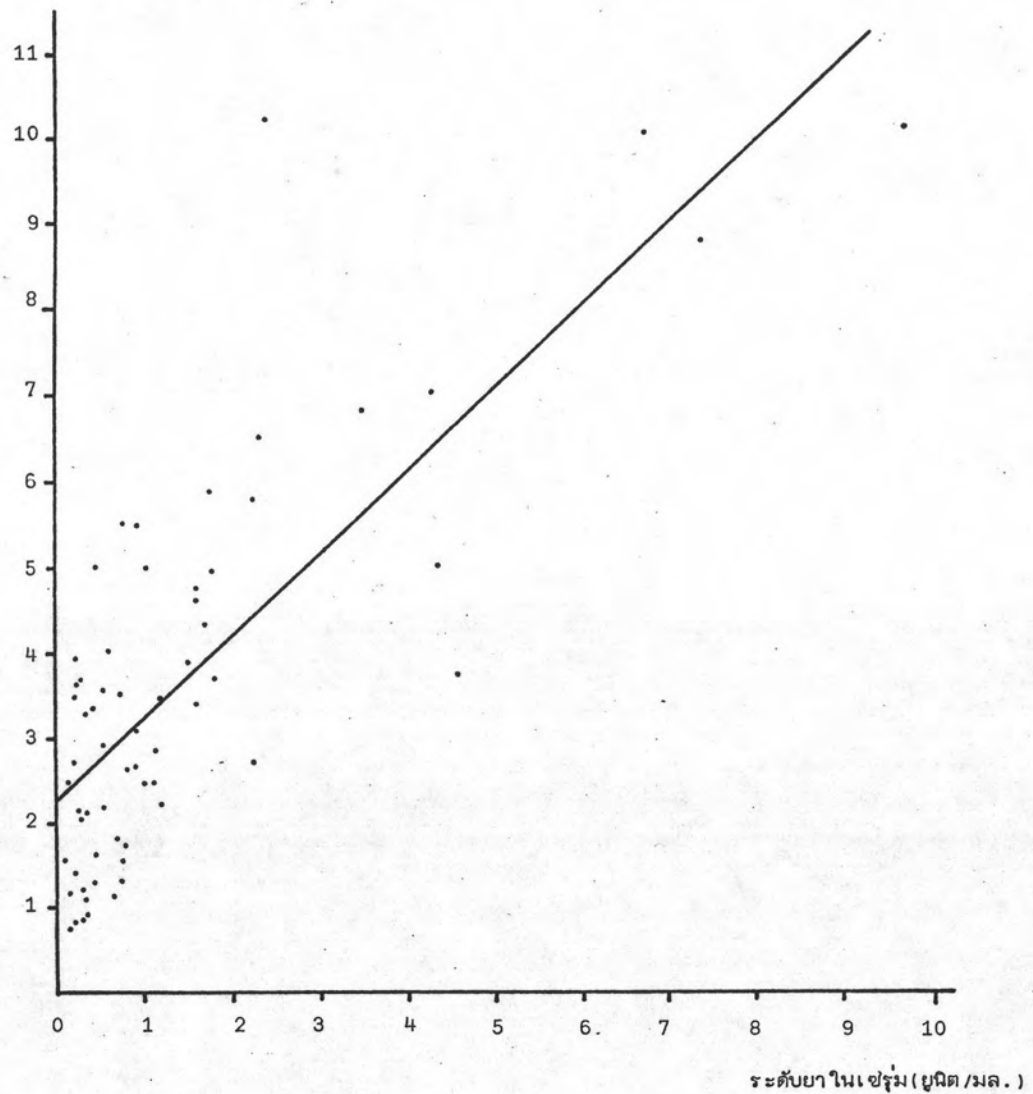
ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

เมื่อทดลองศึกษาระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยแต่ละราย ณ เวลาที่เลเยจุด
 สูงสุด (C_p) ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดไปแล้วกับระดับยาในเซรัมที่เวลาเดียวกัน ปรากฏว่าสามารถ
 สร้างความสัมพันธ์ที่เป็นเส้นตรง (linear relationship) ระหว่างระดับยาที่ปรากฏใน
 เซรัมกับในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้ดังแสดงในรูปที่ 9 โดยมีค่า r (สัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์)
 $= 0.7711$ ค่า slope (b) = 0.9711 และ intercept (a) = 2.2237 รายละเอียด
 ของระดับยาในเลือดและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่นำมาศึกษาหาความสัมพันธ์กันได้แสดงไว้ใน
 ตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ความเข้มข้นของยาในเซรัม (x) และในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (y) ที่เวลาเดียวกัน ณ เวลาที่ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเลเยจุดสูงสุดไปแล้ว
 (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)

x ; y	x ; y	x ; y	x ; y
1.1922 2.1969	0.2016 0.7969	4.3437 4.9820	1.7488 5.8914
0.6880 1.8017	0.2804 1.1877	1.5976 4.6211	0.4453 4.9835
1.80 3.7019	0.1181 1.1423	0.5081 3.5462	0.2138 3.9447
0.3963 3.3306	0.1485 0.7302	2.3762 10.2089	7.3376 8.7952
1.1259 2.4545	1.4973 3.8874	0.9269 5.4874	2.2579 5.7751
0.2621 2.1553	0.9117 3.0781	0.3144 3.2610	1.2115 3.4369
0.7201 1.3039	0.2847 2.0443	9.6450 10.1419	0.8014 2.6107
0.4186 1.2819	0.0679 1.5470	6.6643 10.0502	0.4227 1.5974
0.3148 1.0865	1.5786 4.7521	4.2640 7.0180	4.5802 3.7148
1.0021 2.4399	0.5998 4.0439	1.6992 4.3322	1.5983 3.3903
0.3404 2.1211	0.1861 3.4980	1.1219 2.8283	0.5088 2.8761
0.7512 1.5204	2.2580 2.6968	0.7742 1.7205	0.1180 2.4626
0.1912 1.3995	0.9025 2.6428	1.7660 4.9492	2.3103 6.4973
0.6543 1.1181	0.5165 2.1716	0.7208 3.4976	0.7574 5.5227
0.3261 0.8983	1.0265 5.0079	0.1774 2.6927	0.2558 3.6763
0.2814 0.8239	0.2227 3.6403	3.4898 6.8074	

ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (ยูนิต/มล.)



รูปที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่ได้
รับยาเพนิซิลลินชนิด 1 ล้านและ 2 ล้านยูนิต ณ เวลาที่ความเข้มข้นของยา
ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเลวสุดส่งสุดไปแล้ว

จากการทดสอบทางสถิติเพื่อดูว่าค่า x เป็นสหสัมพันธ์ที่แท้จริงหรือไม่ ตามวิธีการที่แสดงไว้ในภาคผนวก ง ปรากฏว่ามีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงระหว่างระดับยาในเซรุ่มและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ณ เวลาที่ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเลยจุดสูงสุดไปแล้วจริง ๆ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% และความสัมพันธ์นี้เป็นไปตามสมการ $y = a+bx$ โดย

$$y = \text{ความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาใด ๆ}$$

$$a = \text{จุดตัดแกน } y = 2.2237$$

$$b = \text{Slope} = 0.9711$$

$$x = \text{ความเข้มข้นของยาในเซรุ่ม}$$

ดังนั้นเมื่อทราบระดับของยา เห็นนิฮิลลิสในเซรุ่มที่เวลาใด ๆ ณ จุดที่เลยชั่วโมงที่ 2 ภายหลังให้ยาก็อาจทำนายระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้จากสมการ

$$y = 2.2237 \pm 0.9711 x$$