

บทที่ 4

วิจารณ์ผลและสรุปผลการวิจัย

การยืนยันความเหมาะสมของวิธีวิเคราะห์อะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร

ในการศึกษาความคงตัวของอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องทดลอง เป็นเวลา 6 ชั่วโมง ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างทุก 3 ชั่วโมงมีการเปลี่ยนแปลงของค่าความเข้มข้น ดังแสดงในตารางที่ 3 ยิ่งวางไว้นานเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงยิ่งเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการศึกษาทดลองนี้ จึงต้องพยายามทำการวิเคราะห์ตัวอย่างอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารให้เร็วที่สุด โดยไม่ควรทิ้งไว้เกิน 3 ชั่วโมง

ความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์โดยดูจากค่า % analytical recovery มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 96.36 ± 10.34 % โดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้นเพราะฉะนั้นวิธีวิเคราะห์นี้จึงเป็นวิธีวิเคราะห์ที่มีความถูกต้องเป็นที่ยอมรับได้ ความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ภายในวันเดียวกันและในต่างวันกัน มีค่า %RSD อยู่ระหว่าง 0.20 - 3.31% และ 2.74 - 6.47% ตามลำดับ ซึ่งเป็นค่าที่น้อยกว่าค่าที่ยอมรับได้คือ 15% ดังนั้นวิธีวิเคราะห์นี้มีความเที่ยงตรงในการวิเคราะห์มากเพียงพอที่จะนำไปใช้ช่วงความเข้มข้นที่มีความสัมพันธ์กับค่า PAR ได้ความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงที่ค่าความเข้มข้นตั้งแต่ 1 - 100 มก.ก./ม.ล. ซึ่งครอบคลุมค่าที่ตรวจพบได้ในตัวอย่างจากผู้ป่วย และวิธีวิเคราะห์วิธีนี้มีความจำเพาะของวิธีวิเคราะห์สูง โดยดูได้จากโครมาโทแกรมซึ่งพีกของอะมอกซิซิลลินไม่ถูกรบกวนจากเอ็นโดจีนัสหรือเมตาบอไลต์ นอกจากนี้พีกดังกล่าวยังแยกจากพีกของ internal standard อย่างชัดเจน จึงเห็นได้ว่าวิธีวิเคราะห์นี้เป็นวิธีที่น่าเชื่อถือได้สามารถนำมาใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างได้ค่อนข้างดี และเป็นวิธีที่ง่ายอาจพัฒนาไปใช้ในงานวิเคราะห์ประจำวันได้

การยืนยันความเหมาะสมของวิธีวิเคราะห์อะมอกซิซิลลินในซีรัม

ในการศึกษาความคงตัวของอะมอกซิซิลลินในซีรัมเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องทดลอง เป็นเวลา 6 ชั่วโมง ทำการวิเคราะห์ตัวอย่างทุก 3 ชั่วโมง มีการเปลี่ยนแปลงของค่าความเข้มข้น ดังแสดงในตารางที่ 7 โดยตัวขามีการเปลี่ยนแปลงไปทุกความเข้มข้นที่ศึกษา ดังนั้น

ในการวิเคราะห์ตัวอย่างซีรัมที่เก็บจากผู้ป่วย จะต้องไม่วางตัวอย่างไว้ในห้องปฏิบัติการเกินกว่า 3 ชั่วโมง

การศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์นี้จากค่า % analytical recovery ซึ่งไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา มีค่าโดยเฉลี่ยเท่ากับ 90.49 ± 7.60 % ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่เป็นที่ยอมรับได้ ความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ในวันเดียวกันและในต่างวันกัน มีค่า %RSD อยู่ระหว่าง 1.24 - 7.35% และ 5.52 - 12.26 % ตามลำดับซึ่งเป็นค่าที่ต่ำกว่าค่าที่ยอมรับได้คือ 15 % จึงกล่าวได้ว่าความเที่ยงตรงในการวิเคราะห์ค่อนข้างดี ความจำเพาะของวิธีวิเคราะห์นี้โดยดูจากโครมาโทแกรมในรูปที่ 3 พบว่าอะมอกซิซิลลินในตัวอย่างเช่นเดียวกับอะมอกซิซิลลินในสารมาตรฐาน มีค่า retention time ใกล้เคียงกับสารมาตรฐาน ในแบบจำลองซีรัมและตัวอย่างซีรัมจากผู้ป่วยที่เวลาดังกล่าวไม่มีพีคครบถ้วน นอกจากนี้พีคของอะมอกซิซิลลินยังแยกจากพีคของ internal standard อย่างชัดเจน วิธีวิเคราะห์นี้จึงมีความจำเพาะสูง อะมอกซิซิลลินมีความสัมพันธ์กับค่า PAR ในเชิงเส้นตรงระหว่างช่วงความเข้มข้น 1 - 40 มก.ก./ม.ล. ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าวิธีวิเคราะห์นี้สามารถวิเคราะห์อะมอกซิซิลลินในตัวอย่างจากซีรัมได้

การศึกษาปริมาณยาอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร

ผลการวิเคราะห์ปริมาณยาในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย ดังแสดงในตารางที่ 12 พบว่าปริมาณอะมอกซิซิลลินเมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน และเมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.25 ± 0.48 และ 0.28 ± 0.40 มก.ก./ม.ก. ตามลำดับ ซึ่งผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.89$) จึงอาจกล่าวได้ว่าการให้โอมิพราโซลไม่ได้ช่วยให้อะมอกซิซิลลินเข้าไปในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารมากขึ้น ผลของการเสริมฤทธิ์กันระหว่างโอมิพราโซลกับอะมอกซิซิลลินอาจมาจากกลไกอื่นๆ ซึ่งเป็นสิ่งที่น่าสนใจในการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้มีความแปรปรวนของข้อมูลค่อนข้างสูงเนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการดูดซึมยาเข้าไปในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร เช่น ความแตกต่างของสภาวะของเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยแต่ละคน ไม่เหมือนกัน ดูได้จากผลการส่องกล้องตรวจในกระเพาะอาหาร ดังแสดงในภาคผนวก ข. หรือมีความแตกต่างในการดูดซึมยาของผู้ป่วยแต่ละคน ดังนั้นจึงอาจแยกกล่าววิจารณ์ผลออกเป็นกลุ่ม ดังจะกล่าวต่อไป

ผลการตรวจวัดปริมาณยาอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารมีค่าสูง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโอมิพราโซลร่วมด้วย ซึ่งการศึกษานี้สอดคล้องกับผลรายงานการศึกษาที่เคยทำในต่างประเทศ กล่าวคือ การศึกษานี้มีผู้ป่วยถึง 6 รายในจำนวนทั้งหมด 12 ราย ได้แก่ผู้ป่วย

รายที่ 1, 7, 8, 9, 10 และ 11 ซึ่งมีปริมาณอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร เมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.53 ± 0.44 มก.ก./ม.ก. ซึ่งสูงกว่าเมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน (0.14 ± 0.21 มก.ก./ม.ก.) และปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายมีส่วนช่วยสนับสนุนว่าเมื่ออะมอกซิซิลลินถูกทำลายน้อยลง ควรพบอะมอกซิซิลลินถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนมากขึ้น โดยสังเกตจากค่า AUC_{0-6} ของอะมอกซิซิลลินในซีรัมเมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลินมีค่าโดยเฉลี่ยเท่ากับ 37.71 ± 10.60 มก.ก./ม.ล. x ชม. ซึ่งสูงกว่าเมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน (35.50 ± 15.22 มก.ก./ม.ล. x ชม.) ดังแสดงในตารางที่ 13 อย่างไรก็ตามผลของค่า AUC_{0-6} ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.80$) ทั้งผลของปริมาณอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.10$) จากเมื่อให้โอมิพราโซลร่วมด้วยหรือให้ยาหลอกร่วมด้วย ดังนั้นผลการศึกษานี้จึงอาจถือเป็นเพียงการแสดงความโน้มเอียงของความเป็นไปได้ ในการสนับสนุนเหตุผลของการใช้โอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลินในการรักษาผู้ป่วย เพราะกว่า 50 % ของผลการศึกษานี้ยืนยันข้อสรุปข้างต้น ดังนั้นเพื่อให้เกิดความกระจ่างชัดต่อการควรหรือไม่ควรใช้โอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลิน ควรต้องมีการศึกษาผู้ป่วยเพิ่มเติมมากขึ้นกว่านี้ รวมทั้งควรต้องมีการเก็บตัวอย่างเลือดให้นานมากกว่านี้ เพื่ออธิบายผลรวมของยาในกระแสโลหิตได้ดีขึ้น ส่วนผู้ป่วย 4 รายในจำนวน 12 ราย ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยรายที่ 2, 3, 4 และ 5 จากตารางที่ 14 มีปริมาณอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร เมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลินต่ำกว่าเมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน โดยมีปริมาณอะมอกซิซิลลินโดยเฉลี่ยเท่ากับ 0.03 ± 0.03 มก.ก./ม.ก. และ 0.54 ± 0.35 มก.ก./ม.ก. ตามลำดับ ซึ่งให้ผลตรงกันข้ามกับการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 6 คนที่กล่าวมาข้างต้น ผลการศึกษาในผู้ป่วย 4 รายนี้แสดงให้เห็นว่าโอมิพราโซลไม่ได้ช่วยให้อะมอกซิซิลลินเข้าไปในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น แต่กลับลดปริมาณอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารเมื่อเปรียบเทียบกับกรณีไม่ให้โอมิพราโซล ทั้งนี้อาจเกิดจากความแปรปรวนของผู้ป่วยแต่ละราย และอาจเป็นไปได้ว่าอะมอกซิซิลลินมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน เมื่อให้ร่วมกับโอมิพราโซลซึ่งมีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อนมีผลเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหาร ซึ่งอาจส่งผลให้อะมอกซิซิลลินแตกตัวอยู่ในรูปไอออนจึงถูกดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารไม่ได้ (Allen, 1981 quoted in Clidna, 1988) ทำให้พบความเข้มข้นของอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารต่ำ แต่เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ได้ค่า AUC_{0-6} ในผู้ป่วยทั้ง 4 รายไม่สอดคล้องกับปริมาณอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร เช่น ในผู้ป่วยรายที่ 3 และ 4 มีค่า AUC_{0-6} เมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลินมากกว่าเมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน ดังแสดงในตารางที่ 14 ขณะที่ผู้ป่วยรายที่ 2 และ 5 กลับมีค่า AUC_{0-6} เมื่อ

ให้โอมิพราโซลร่วมด้วยต่ำกว่าเมื่อให้ยาหลอกร่วมด้วย ซึ่งดูเหมือนโอมิพราโซลกลับช่วยเร่งการถูกทำลายของอะมอกซิซิลลินก่อนเข้ากระแสโลหิต จากการศึกษาของ Cardaci, Lambert, Aranda-Michel. และคณะ (1995) ว่าปริมาณอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารผกผันกับค่า pH นั่นคือไม่ใช่การศึกษาที่เท่ากันที่ให้ผลลัพธ์แตกต่างจากข้อสมมติฐานเบื้องต้นว่า การให้โอมิพราโซลมีผลช่วยให้อะมอกซิซิลลินเข้าไปในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารมากขึ้น ดังนั้น การออกฤทธิ์เสริมของโอมิพราโซลกับอะมอกซิซิลลินจึงยังคงเป็นสิ่งที่น่าสนใจในการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต ว่าโอมิพราโซลสามารถแสดงทั้งการเสริมและการต้านอะมอกซิซิลลินในลักษณะหรือสถานะเช่นใด

สำหรับผู้ป่วยรายที่ 6 และ 12 ดังแสดงในตารางที่ 15 ตรวจไม่พบปริมาณอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ทั้งเมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลินและเมื่อให้ยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวยังไม่เคยมีรายงานที่ใดมาก่อน อาจเป็นความแตกต่างของผู้ป่วยแต่ละคน หรืออาจเนื่องมาจากอะมอกซิซิลลินถูกดูดซึมเข้าไปในระบบไหลเวียนหมด จึงไม่พบยาในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร หรือเวลาของการเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารมาวิเคราะห์ไม่เหมาะสมเนื่องจากความแปรปรวนในผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้ไม่พบยาในตัวอย่างที่นำมา ดังรายงานการศึกษาของ Cooreman และคณะ (1993) พบความเข้มข้นของอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารสูงสุดที่เวลา 30 นาทีหลังรับประทานยา และเวลา 90 นาทีแทบจะไม่พบยาในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ขณะเดียวกันการศึกษาดังกล่าวให้ผลค้านกับการศึกษาของ McNulty และคณะ (1988) พบว่าการกระจายยาอะมอกซิซิลลินไปยังเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารนั้นมาจากระบบไหลเวียน โดยจะพบความเข้มข้นของอะมอกซิซิลลินสูงสุดในกระเพาะอาหารประมาณ 75 - 90 นาที อย่างไรก็ตามการกระจายยาไปยังเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน จึงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การศึกษาระดับยาอะมอกซิซิลลินในซีรัม

ผลการศึกษาในระดับยาอะมอกซิซิลลินในซีรัมของผู้ป่วย NUD จำนวน 12 ราย เมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน และเมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลิน มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของอะมอกซิซิลลินในซีรัม ดังแสดงในตารางที่ 16 และ 17 ทั้งค่า C_{max} , T_{max} และ AUC_{0-6} เมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน และเมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลิน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p-value เท่ากับ 0.37, 0.55 และ

0.74 ตามลำดับ ซึ่งอาจกล่าวได้ว่าการให้ยาโอมิพราโซลร่วมกับยาอะมอกซิซิลลินไม่มีผลเปลี่ยนแปลงปริมาณและอัตราการดูดซึมของอะมอกซิซิลลินเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต

สรุปผลการวิจัย

วิธีวิเคราะห์อะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารมีความถูกต้องค่อนข้างสูง มีค่า % analytical recovery เท่ากับ $96.36 \pm 10.34\%$ มีความเที่ยงตรงดีทั้งในการวิเคราะห์วันเดียวกันและต่างวันกัน มีค่า % RSD อยู่ในช่วง 0.20 - 3.31% และ 2.74 - 6.47 % ตามลำดับ มีความจำเพาะเจาะจงในการวิเคราะห์ค่อนข้างดี ไม่มีพีครบกวนพีคของอะมอกซิซิลลินทั้งในแบบลค์และตัวอย่างจากผู้ป่วย และช่วงความเข้มข้นที่สัมพันธ์กับค่า PAR เป็นเส้นตรงตั้งแต่ 1-100 มก.ก./ม.ล. ซึ่งครอบคลุมความเข้มข้นที่ตรวจพบในผู้ป่วย แต่ความคงตัวของอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารไม่ดีที่อุณหภูมิห้อง ไม่ควรเตรียมตัวอย่างทิ้งไว้ควรพยายามวิเคราะห์ตัวอย่างให้เร็วที่สุด

การศึกษาวิธีวิเคราะห์อะมอกซิซิลลินในซีรัมมีความถูกต้องในการวิเคราะห์สูง โดยมีค่า % analytical recovery ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นมีค่าโดยเฉลี่ยเท่ากับ $90.49 \pm 7.60\%$ มีความเที่ยงตรงดีทั้งในการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกันและต่างวันกันมีค่า %RSD อยู่ระหว่าง 1.24 - 7.35 % และ 5.52 - 12.26 % ตามลำดับ มีความจำเพาะเจาะจงในการวิเคราะห์สูงโดยไม่มีพีครบกวนพีคของอะมอกซิซิลลินทั้งในแบบลค์และในตัวอย่างจากผู้ป่วย และพีคของอะมอกซิซิลลินแยกจากพีคของ internal standard ชัดเจน และช่วงความเข้มข้นที่มีความสัมพันธ์กับค่า PAR เป็นเส้นตรงเมื่ออะมอกซิซิลลินมีความเข้มข้นตั้งแต่ 1-40 มก.ก./ม.ล. ซึ่งครอบคลุมความเข้มข้นที่ตรวจพบในตัวอย่างจากผู้ป่วย แต่อะมอกซิซิลลินไม่คงตัวในซีรัมที่อุณหภูมิห้อง จึงไม่ควรเตรียมตัวอย่างทิ้งไว้ควรพยายามวิเคราะห์ตัวอย่างให้เร็วที่สุด

การศึกษาปริมาณอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารและในซีรัมของผู้ป่วย NUD จำนวน 12 คน โดยเปรียบเทียบยาอะมอกซิซิลลินระหว่างกรณีที่ให้โอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลิน และให้ยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน พบว่าปริมาณยาอะมอกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร เมื่อได้รับยาหลอกร่วมด้วยและเมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมด้วย มีค่าไม่แตกต่างกันที่นัยสำคัญเท่ากับ 0.05 ($p=0.89$) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 6 รายใน 12 ราย ปริมาณอะมอกซิซิลลินเมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลิน สูงกว่าเมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน ผู้ป่วย 4 รายใน 12 รายมีปริมาณอะมอกซิซิลลินเมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลินต่ำกว่าเมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลลิน และพบว่าทั้งกรณีให้

โอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลิน หรือให้ยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลินไม่มีอะมอกซิซิลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารในผู้ป่วย 2 รายใน 12 ราย แสดงให้เห็นถึงความแปรปรวนของผู้ป่วยแต่ละราย และแนวโน้มของความเป็นไปได้ที่แสดงให้เห็นในข้อมูลส่วนใหญ่ว่า โอมิพราโซลมีผลเพิ่มปริมาณยาอะมอกซิซิลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร แต่ควรจะต้องมีการพิสูจน์ให้ชัดเจนต่อไป โดยเพิ่มจำนวนผู้ป่วยให้มากกว่านี้

สำหรับผลการศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของอะมอกซิซิลินในซีรัม เมื่อได้รับยาหลอกร่วมกับอะมอกซิซิลินและเมื่อให้โอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลิน ซึ่งได้แก่ C_{max} , T_{max} และ AUC_{0-6} ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่นัยสำคัญเท่ากับ 0.05 มีค่า p-value เท่ากับ 0.37, 0.55 และ 0.74 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าการให้โอมิพราโซลร่วมด้วยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวของอะมอกซิซิลินในซีรัม



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย