



สงขลานครินทร์เวชสาร

วารสารวิชาการทางวิทยาศาสตร์สุขภาพ

ISSN 0125-8435

เรื่องตีพิมพ์จากสงขลานครินทร์เวชสาร
Reprint from Songkla Med J

กองบรรณาธิการสงขลานครินทร์เวชสาร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

จ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

โทร 0-7445-1159 โทรสาร 0-7421-2900, 903

E-mail: skamolth@medicine.psu.ac.th

การศึกษาเชิงสุ่มแบบควบคุมของการใช้น้ำยาบ้วนปากอัลโลพูรินอล เพื่อป้องกันเยื่อบุปากอักเสบจากการได้รับยาฟลูออโรยูราซิล

ปรียากรณ์ แก้วมณี¹
โปยม วงศ์ภูวรักษ์¹
ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์²
ศรรัตน์ กลีวงศ์¹
วิบูล วงศ์ภูวรักษ์³

A randomized controlled study of allopurinol mouthwash in the prevention of 5-fluorouracil-induced oral mucositis

Kaewmanee P¹, Wongpoowarak P¹, Sunpaweravong P², Kasiwong S¹, Wongpoowarak W³.

¹Department of Clinical Pharmacy, ³Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90112, Thailand

²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

E-mail: payom.w@psu.ac.th

Songkla Med J 2009;27(1):21-34

Abstract:

Objectives: To formulate an allopurinol suspension; study the chemical and physical stability of the formulation and compare the efficacy and adverse drug reactions of a 5 mg/mL allopurinol mouthwash with a placebo in the prevention of 5-fluorouracil (5-FU)-induced oral mucositis.

Materials and Methods: First, allopurinol suspensions were extemporaneously formulated. A HPLC method was used and subsequently validated to determine the content and indicate the stability of allopurinol. The stability of this formulation was studied for a month by measuring the chemical and physical properties. Next, a randomized controlled trial was conducted in the patients receiving 5-FU. The mouthwash was administered immediately after receiving 5-FU and after 1, 2, and 3 hours by swilling around their mouth.

Results: The analysis method was found to have specificity, linearity ($r^2 = 0.9999$), accuracy (%recovery = 99.3-100.9%) and precision (%RSD = 0.27-0.70%). The allopurinol suspension was chemically and physically stable at the ambient temperature and 45°C for at least one month and the percentage of active content was at least 97.7%. There were 66 patients randomized to receive allopurinol mouthwash or the placebo. The evaluation did not show any statistically significant difference between allopurinol mouthwash and the placebo in the prevention of 5-FU-induced oral mucositis ($p = 0.55$). Adverse drug reactions reported were nausea and a burning sensation. There was no significant difference in adverse drug reactions between allopurinol mouthwash and the placebo ($p = 0.41$).

Conclusions: The extemporaneous preparation of the allopurinol suspension was chemically and physically stable. This study has demonstrated that 5 mg/mL allopurinol mouthwash has no effect on the prevention of 5-FU-induced oral mucositis when compared with the placebo. The occurrence of adverse drug reaction was not statistically different between allopurinol mouthwash and the placebo.

Key words: allopurinol mouthwash, allopurinol suspension, method validation, mucositis, 5-FU

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: เพื่อเตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol พร้อมศึกษาความคงตัวทางเคมีและกายภาพ และเปรียบเทียบประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของน้ำยาบ้วนปาก allopurinol 5 มก./มล. กับน้ำยาบ้วนปากหลอกในการป้องกันเชื้อปากอักเสบจากยา 5-fluorouracil (5-FU)

วัสดุและวิธีการ: เริ่มด้วยการเตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol ซึ่งเตรียมเป็นยาเตรียมเฉพาะคราว พัฒนาวิธีวิเคราะห์ด้วย HPLC รวมถึงตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์สำหรับการหาปริมาณและการศึกษาความคงตัวของสาร allopurinol และศึกษาคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของตำรับเป็นระยะเวลา 1 เดือน จากนั้นทำการวิจัยในผู้ป่วยโดยทำการศึกษาเชิงสุ่ม มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU โดยให้ผู้ป่วยใช้น้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอก อมและกลั้วในช่องปากทันทีที่ได้รับยา 5-FU และที่ชั่วโมงที่ 1, 2 และ 3 ถัดมา

ผลการศึกษา: ผลจากการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ พบว่า มีความความจำเพาะเจาะจง มีความเป็นเส้นตรงค่า ($r^2 = 0.9999$) ความถูกต้อง (%recovery = 99.3-100.9%) และความแม่นยำ (%RSD = 0.27-0.70%) โดยตำรับยังมีความคงตัวทางเคมีและกายภาพ ซึ่งมีปริมาณตัวยาเหลืออยู่อย่างน้อยที่สุดร้อยละ 97.7 ของปริมาณเริ่มต้นเมื่อเก็บรักษาที่อุณหภูมิห้องและ 45°C เป็นเวลา 1 เดือน การวิจัยในผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 66 ราย ซึ่งถูกสุ่มให้ได้รับน้ำยาบ้วนปาก allopurinol หรือน้ำยาบ้วนปากหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอกในการป้องกันเยื่อปากอักเสบจากยา 5-FU อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.55$) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ อาการคลื่นไส้ และรู้สึกแสบร้อนในช่องปาก โดยไม่มีความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.41$)

สรุป: ตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol มีความคงตัวทั้งทางเคมีและกายภาพ น้ำยาบ้วนปาก allopurinol 5 มก./มล. ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันเยื่อปากอักเสบจากยา 5-FU เมื่อเทียบกับน้ำยาบ้วนปากหลอก และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอก

คำสำคัญ: การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์, น้ำยาบ้วนปาก allopurinol, ฟลูออโรยูราซิล, ยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol, เยื่อปากอักเสบ

บทนำ

เยื่อปากอักเสบเป็นภาวะแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัดที่พบบ่อย¹ มีรายงานเยื่อปากอักเสบร้อยละ 40 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดยามาตรฐาน²⁻⁴ มีการนำ allopurinol มาเตรียมในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนเพื่อใช้เป็นยาเตรียมเฉพาะคราว และใช้เป็นน้ำยาบ้วนปากเพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาเยื่อปากอักเสบจากยา 5-FU โดยอ้างอิงสมมติฐานจากการได้รับยา allopurinol ทางปาก ว่าจะสามารถช่วยลดพิษจากการได้รับยา 5-FU ได้ โดยทำให้ลดการสร้างสาร metabolites ของยา 5-FU ที่มีความสำคัญในการยับยั้งการสังเคราะห์ DNA และ RNA ของเซลล์มะเร็ง จึงมีผลลดความเป็นพิษต่อเซลล์ของยา 5-FU⁵⁻⁶ การใช้น้ำยาบ้วนปาก allopurinol ความเข้มข้น 5-6 มก./มล. อาจมีประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาเยื่อปากอักเสบจากการได้รับยา 5-FU⁷ ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาประสิทธิภาพของน้ำยาบ้วนปาก allopurinol ความเข้มข้น 5 มก./มล. ในการป้องกันเยื่อปากอักเสบจากยา 5-FU ในคนไทย Elzawawy⁸ ทำการวิจัยประสิทธิภาพ

ของน้ำยาบ้วนปาก allopurinol ความเข้มข้น 5 มก./มล. ออกแบบการวิจัยแบบไปข้างหน้า โดยไม่มีการสุ่มเลือกผู้ป่วยและไม่มีการควบคุมในการเปรียบเทียบผลการวิจัย จึงอาจมีอคติในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย อีกทั้งขนาดตัวอย่างในการวิจัยดังกล่าวมีจำนวนน้อย (18 ราย) ผลการวิจัยที่ได้จึงลดความน่าเชื่อถือ ดังนั้น เพื่อให้การวิจัยในครั้งนี้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น จึงออกแบบการวิจัยเป็นการศึกษาเชิงสุ่มเพื่อลดอคติในการเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย และทำให้มั่นใจได้ว่าปัจจัยกวนมีการกระจายอย่างสม่ำเสมอในแต่ละกลุ่ม มีกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับน้ำยาบ้วนปากหลอก และมีการปกปิดข้อมูลทั้งในส่วนของผู้วิจัยและผู้ป่วยเพื่อลดอคติในการประเมินผล

ในประเทศไทยไม่มีจำหน่ายตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol สำหรับใช้เป็นน้ำยาบ้วนปาก มีเฉพาะในรูปแบบยาเม็ดขนาด 100 และ 300 มก.⁹ และการตั้งตำรับในงานวิจัยต่างๆ เตรียมจากยาเม็ด allopurinol ในการวิจัยนี้การตั้งตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol เตรียมจากสารเคมีตั้งต้นของ allopurinol เพื่อลดความแปรปรวนที่อาจเกิดได้จากส่วนผสมประกอบในยาเม็ด

พร้อมทั้งศึกษาความคงตัวของเคมีและกายภาพทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลา 1 เดือน จากนั้นจึงนำไปใช้ในการศึกษาทางคลินิกต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol สำหรับบ้วนปากที่เป็นยาเตรียมเฉพาะคราว
2. เพื่อศึกษาความคงตัวของเคมีและกายภาพของตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol สำหรับบ้วนปาก
3. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของน้ำยาบ้วนปาก allopurinol 5 มก./มล. กับน้ำยาบ้วนปากหลอกในการป้องกันเชื้อบูปอกอักเสบจากยา 5-FU

วัสดุและวิธีการ

1. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์สำหรับการหาปริมาณและศึกษาความคงตัวของสาร allopurinol

การหาปริมาณยา allopurinol ใช้วิธี HPLC โดยดัดแปลงมาจากการศึกษาของ Allen และคณะ¹⁰ และ Dressman และคณะ¹¹

1.1 สภาพะในการวิเคราะห์

วิเคราะห์ด้วยชุดเครื่องมือ HPLC รุ่น Shimadzu (Tokyo, Japan) โดยใช้ HPLC column Water Spherisorb[®] ชนิด octadecylsilane bonded phase (C₁₈) ขนาดอนุภาค 5 ไมโคร ม. เส้นผ่านศูนย์กลาง 4.6 มม. ขนาดความยาว 250 มม. สารมาตรฐาน pyrazinamide เป็น internal standard mobile phase ประกอบด้วย 0.01%v/v triethylamine ในสารละลายบัฟเฟอร์ของ 0.05 M KH₂PO₄ ปรับ pH ด้วย phosphoric acid ให้มีค่าเท่ากับ 4.0 อัตราเร็วในการไหล 1.4 มล./นาที ปริมาตรสารละลายตัวอย่างที่ฉีดเข้าระบบ 20 ไมโคร ล. และตรวจวัดที่ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร

1.2 การเตรียมสารละลาย

เตรียมสารละลายมาตรฐาน allopurinol ด้วย mobile phase 5 ความเข้มข้น คือ 24, 32, 48, 64 และ 80 ไมโคร ก./มล. และเตรียมสารละลายมาตรฐาน

pyrazinamide ให้มีความเข้มข้น 50 ไมโคร ก./มล. และเตรียมสารละลายตัวอย่างของยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol ให้มีความเข้มข้นของ allopurinol และ pyrazinamide 60 และ 50 ไมโคร ก./มล. ตามลำดับ

1.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

1.3.1 ความจำเพาะเจาะจง

โดยการทำ stress test ด้วยการผสม 1 M HCl (acid hydrolysis), 1 M NaOH (base hydrolysis) และ 3%v/v hydrogen peroxide (oxidation) อย่างละ 4 มล. กับสารละลายมาตรฐาน allopurinol 300 ไมโคร ก./มล. จำนวน 1 มล. แบ่งเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องและ 45°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้ววิเคราะห์ด้วย HPLC และเปรียบเทียบโครมาโตแกรมของสารละลายที่สภาวะดังกล่าว กับสารละลายมาตรฐานของ allopurinol

1.3.2 ความเป็นเส้นตรง

เตรียมสารละลายมาตรฐาน allopurinol ความเข้มข้น 24, 32, 48, 64 และ 80 ไมโคร ก./มล. และเตรียมสารละลายมาตรฐาน pyrazinamide ให้มีความเข้มข้น 50 ไมโคร ก./มล. (n=3) ฉีดเข้าระบบ HPLC 2 ครั้งในแต่ละตัวอย่างนำค่าความเข้มข้นของสารมาตรฐาน allopurinol และ peak area ratio ของสารมาตรฐาน allopurinol กับ pyrazinamide มาหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงโดยใช้การวิเคราะห์สมการถดถอยและค่า coefficient of determination (r²) ควรมีค่ามากกว่า 0.99

1.3.3 ความถูกต้อง

เตรียมสารละลายมาตรฐาน allopurinol ความเข้มข้น 24, 48 และ 80 ไมโคร ก./มล. และเตรียมสารละลายมาตรฐาน pyrazinamide ให้มีความเข้มข้น 50 ไมโคร ก./มล. (n=3) ฉีดเข้าระบบ HPLC 2 ครั้งในแต่ละตัวอย่าง ความถูกต้องแสดงด้วย %recovery ค่าที่ได้ควรอยู่ระหว่างร้อยละ 98-102

1.3.4 ความแม่นยำ

เตรียมสารละลายมาตรฐาน allopurinol ความเข้มข้น 24, 48 และ 80 ไมโคร ก./มล. และเตรียมสารละลายมาตรฐาน pyrazinamide ให้มีความเข้มข้น

50 ไมโคร ก./มล. (n = 3) ฉีดเข้าระบบ HPLC 2 ครั้ง ในแต่ละตัวอย่าง และทำซ้ำ 3 ชุดภายในวันเดียวกัน (repeatability) และระหว่างวันอีก 3 วัน (intermediate precision) ภายใต้อุณหภูมิที่คงที่เหมือนกัน ความแม่นยำแสดงด้วยค่า relative standard deviation (%RSD) ซึ่งไม่ควรเกินร้อยละ 2.0

2. การเตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol สำหรับบ้วนปาก

2.1 ยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol 5 มก./มล.

เตรียมโดยใช้ allopurinol 5 ก., sodium saccharin 0.5 ก., citric acid 1.5 ก., SCMC (medium viscosity) 10 ก., orange oil 0.5 มล., sunset yellow 0.5 มล., paraben concentrate 10 มล. และปรับปริมาตรด้วย น้ำกลั่นครบ 1,000 มล. โดยส่วนประกอบในสูตรตำรับ จะเหมือนกับน้ำยาบ้วนปากหลอก แต่ใช้แป้งข้าวโพดแทน สาร allopurinol

2.1 การประเมินความพึงพอใจ

ประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัคร สุขภาพดี 20 ราย ในหัวข้อสี กลิ่น รสชาติของตำรับ และความเหมาะสมในการนำไปใช้ในผู้ป่วย แบ่งระดับความพึงพอใจตั้งแต่ 1-5 (ปรับปรุง-ดีมาก) และตำรับที่ผ่านการประเมินจะมีระดับความพึงพอใจเฉลี่ยมากกว่า 4

2.2 การศึกษาความคงตัว

2.2.1 ความคงตัวทางเคมี

โดยการเก็บยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol ไว้ที่อุณหภูมิห้องทั้งกันแสงและไม่กันแสง และที่อุณหภูมิ 45°C ทั้งกันแสงและไม่กันแสง จากนั้นสุ่มตัวอย่างมาวิเคราะห์หาปริมาณด้วย HPLC เป็นระยะเวลา 1 เดือน โดยกำหนดให้มีปริมาณตัวยาน้ำไม่ต่ำกว่า ร้อยละ 90 จากปริมาณเริ่มต้น¹²

2.2.2 ความคงตัวทางกายภาพ

ตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงสีของ ตำรับ ความผิดปกติของกลิ่นและรสของตำรับ วัดการเปลี่ยนแปลงของ pH วัดการตกตะกอน ความยากง่ายในการกระจายตัวใหม่ของตะกอน วัดขนาดอนุภาค tempera-

ture stress test โดยใช้วิธี freeze and thaw test ที่ อุณหภูมิ 45°C และ 4°C จำนวน 6 รอบ และวัดความหนืด การประเมินความคงตัวทางกายภาพนี้จะศึกษาทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 1 เดือน

3. การทำวิจัยในผู้ป่วย

3.1 สถานที่ทำการวิจัย

ทำการวิจัย ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา โดยงานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจาก คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการทำวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อ 19 มิถุนายน พ.ศ. 2549 และเก็บข้อมูลในระหว่างเดือน กุมภาพันธ์ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2550

3.2 รูปแบบการวิจัย

Randomized, double-blind, placebo-controlled trial โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับน้ำยาบ้วนปาก allopurinol หรือน้ำยาบ้วนปากหลอก วิธีการสุ่มเลือกผู้ป่วย คือ blocked stratified randomization โดยมี stratifying factors ได้แก่ จำนวนวันที่ได้รับยา 5-FU (2 วัน, 4 หรือ 5 วัน ซึ่งบริหารยาแบบ continuous intravenous infusion และ 5 วัน ซึ่งบริหารยาแบบ IV bolus) และประวัติเย็บปากอักเสบ (เคยและไม่เคยมีประวัติเย็บปากอักเสบ)

3.3 ผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยต้องเป็นผู้ป่วย โรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มียา 5-FU ร่วมด้วย ซึ่งอาจได้รับการฉายรังสีร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา allopurinol และผู้ที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมโครงการจะถูกคัดออกจากการวิจัย ผู้ป่วยจะต้องใช้น้ำยาบ้วนปากแต่ละชนิดครั้งละ 1-2 ช้อนโต๊ะ หรือ ประมาณ 15-30 มล. ซึ่งเป็นปริมาตรที่เต็มช่องปากของผู้ป่วย อมและกลั้วให้ทั่วปากครั้งละประมาณ 1 นาที แล้ว บ้วนทิ้ง ให้ครั้งแรกทันทีหลังจากได้รับยา 5-FU และทุก ชั่วโมงจนครบทั้งหมด 4 ครั้ง โดยใช้ยาน้ำยาบ้วนปากเฉพาะ ในวันที่ได้รับยา 5-FU ภายหลังจากใช้น้ำยาบ้วนปากห้าม กลั้วปากด้วยน้ำและให้งดรับประทานอาหารหรือดื่มน้ำ อย่างน้อย 15 นาที เพื่อเลี่ยงการลดผลของน้ำยาบ้วนปาก ในช่องปาก

3.4 การประเมินผล

ผู้วิจัยจะนัดผู้ป่วยมาที่โรงพยาบาลภายหลัง จากได้รับน้ำยาบ้วนปาก 10 ± 2 วัน เพื่อประเมินผลอาการ เยื่อปวกอักเสบโดยบันทึกระดับอาการเยื่อปวกที่ รุนแรงที่สุดของผู้ป่วย และติดตามอาการไม่พึงประสงค์ จากน้ำยาบ้วนปาก

การประเมินเยื่อปวกอักเสบทำโดยผู้วิจัยและ ผู้ป่วย โดยใช้เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก^{2,4,13} ซึ่งจะแบ่ง อาการเยื่อปวกอักเสบออกเป็น 5 ระดับ ดังนี้ ระดับ 0 คือ ไม่มีอาการ ระดับ 1 คือ เยื่อปวกมีสีแดงหรือเป็นแผล เล็กน้อย ไม่เจ็บแผล ระดับ 2 คือ เยื่อปวกมีอาการบวมแดง หรือมีแผล ปวด แต่สามารถรับประทานอาหารธรรมดา หรืออาหารอ่อนได้ ระดับ 3 คือ เยื่อปวกมีอาการบวมแดง หรือเป็นแผล ปวด และต้องรับประทานอาหารเหลวหรือน้ำ และระดับ 4 คือ เยื่อปวกอักเสบอย่างรุนแรงจน ไม่สามารถรับประทานอาหารหรือน้ำทางปากได้ จำเป็นต้อง ได้รับอาหารทางสายยางหรือทางหลอดเลือดดำทดแทน

3.5 การวิเคราะห์ทางสถิติ

ทดสอบการกระจายของข้อมูลด้วย kolmogorov-smirnov test ซึ่งข้อมูลชนิดต่อเนื่องที่มีการ กระจายแบบปกติทดสอบด้วย student's t-test และ

สำหรับข้อมูลที่เป็นจำนวนนับทดสอบด้วย chi-square test และถ้ามีความถี่คาดหวังน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของจำนวน cell ทั้งหมดจะทดสอบด้วย fisher's exact test เปรียบเทียบระดับเยื่อปวกอักเสบและอาการ ไม่พึงประสงค์ระหว่างน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และ น้ำยาบ้วนปากหลอกในผู้ป่วยแต่ละรายด้วยสถิติ marginal homogeneity test โดยกำหนดระดับความมีนัยสำคัญ ทางสถิติที่ 95%CI และ p -value < 0.05 เมื่อวิเคราะห์แบบ two-tailed test

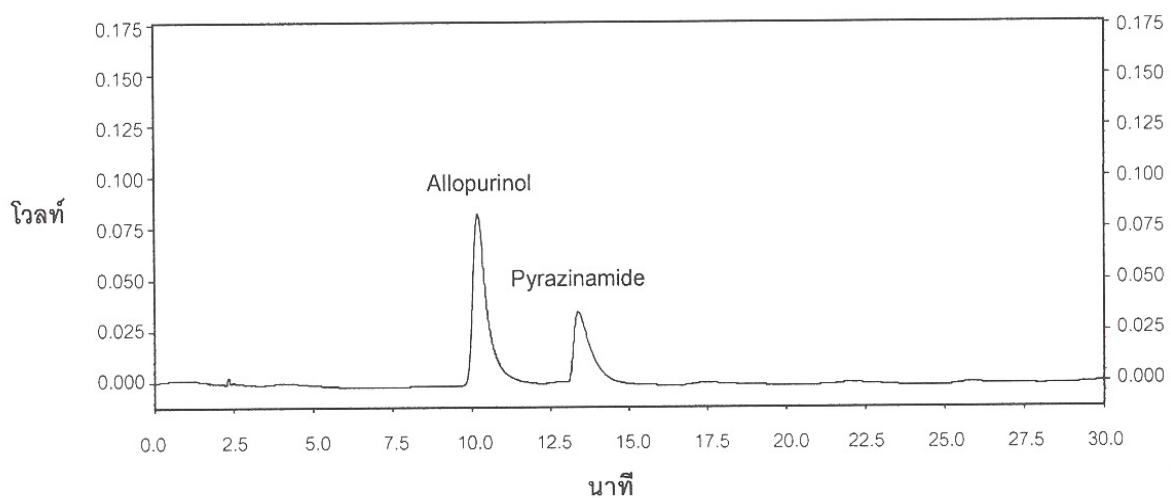
ผลการศึกษา

1. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์สำหรับการหาปริมาณ และศึกษาความคงตัวของสาร allopurinol

ผลจากการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ สาร allopurinol ในสภาวะการวิเคราะห์ที่กำหนด ดังนี้

1.1 ความจำเพาะเจาะจง

การทำ stress test ซึ่งรวมถึง acid hydrolysis base hydrolysis และ oxidation โคโรมาโตแกรมของสาร มาตรฐาน allopurinol ปรากฏพีคที่ระยะเวลา 10.21 นาที (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 HPLC chromatogram ของสารมาตรฐาน allopurinol และสารมาตรฐาน pyrazinamide

1.2 ความเป็นเส้นตรง

สารละลายมาตรฐาน allopurinol ในช่วงความเข้มข้น 24-80 ไมโคร ก./มล. มีสมการของเส้นกราฟมาตรฐาน คือ $y = (0.0333+0.0001)x$ และ $r^2 = 0.9999$

1.3 ความถูกต้อง

recovery ของสารมาตรฐาน allopurinol อยู่ระหว่างร้อยละ 99.3-100.9

1.4 ความแม่นยำ

การวิเคราะห์ความแม่นยำภายในวันเดียวกัน และระหว่างวันมีค่า %RSD เท่ากับร้อยละ 0.27-0.70

2. การเตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol สำหรับบ้วนปาก

2.1 ยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol 5 มก./มล.

ตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol มีลักษณะเป็นของเหลวสีส้ม กลิ่นส้ม มีความหนืดเพียงเล็กน้อย สามารถรินออกจากภาชนะได้ง่าย เมื่อวางทิ้งไว้ จะมีการตกตะกอนของผงยาอย่างช้าๆ ส่วนบนจะมีสีใส และส่วนล่างจะมีตะกอนสีขาวขุ่นที่มีการจับตัวกันอย่างหลวม

2.2 การประเมินความพึงพอใจ

การประเมินความพึงพอใจโดยอาสาสมัครสุขภาพดี 20 ราย เป็นเพศชาย 9 ราย และหญิง 11 ราย อายุเฉลี่ย 39.4 ปี พบว่า มีคะแนนเฉลี่ยของความพึงพอใจในแต่ละหัวข้อ ได้แก่ สี กลิ่น รสชาติของตำรับ และความเหมาะสมในการนำไปใช้ในผู้ป่วยมากกว่า 4

2.3 การศึกษาความคงตัว

2.3.1 ความคงตัวทางเคมี

เมื่อเก็บตำรับไว้ที่อุณหภูมิห้องทั้งกันแสงและไม่กันแสง และที่อุณหภูมิ 45°C ทั้งกันแสงและไม่กันแสง เป็นเวลา 1 เดือน พบว่ายังมีปริมาณยา allopurinol เหลืออยู่อย่างน้อยที่สุดร้อยละ 97.7 ของปริมาณเริ่มต้น

2.3.2 ความคงตัวทางกายภาพ

ความคงตัวทางกายภาพเมื่อเก็บตำรับไว้ที่อุณหภูมิห้องทั้งกันแสงและไม่กันแสง และที่อุณหภูมิ 45°C ทั้งกันแสงและไม่กันแสง เป็นเวลา 1 เดือน แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความคงตัวทางกายภาพของน้ำยาบ้วนปาก allopurinol สำหรับบ้วนปาก

หัวข้อการทดสอบความคงตัวทางกายภาพ	ผลการประเมิน ^a
1. การเปลี่ยนแปลงสีของตำรับ	ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสีของตำรับ
2. ความผิดปกติของกลิ่นและรสชาติของตำรับ	ไม่มีความผิดปกติของกลิ่นและรสของตำรับ
3. การเปลี่ยนแปลงของ pH	pH เริ่มต้นเท่ากับ 3.91 มีการเปลี่ยนแปลงของค่า pH ≤ 0.08 หน่วย จากค่าเริ่มต้นในช่วง 1 เดือน ที่เก็บรักษาไว้
4. การประเมินความสูงของตะกอนในยาน้ำแขวนตะกอน (F)	ค่า F เริ่มต้นเท่ากับ 0.61 เมื่อเก็บรักษาไว้จนครบ 1 เดือน ค่า F ลดลง 0.02
5. ความยากง่ายในการกลับกระจายตัวใหม่ของตะกอน	ตะกอนของยา allopurinol สามารถกลับกระจายตัวได้หมดภายหลังจากกลับขวดยาเพียง 1 ครั้ง
6. การวัดขนาดอนุภาค	สปีดาร์ที่ 0 และ 4 วัดเส้นผ่าศูนย์กลางเฉลี่ยของอนุภาคเท่ากับ 70.95 ± 0.26 และ 71.23 ± 0.38 ไมโคร ม. ตามลำดับ
7. Temperature stress test	ไม่ปรากฏผลึกของผงยาในทุกสภาวะที่เก็บรักษา
8. การวัดความหนืด	ความหนืดของตำรับเท่ากับ 36.8 centipoise

^aอุณหภูมิห้อง และ 45°C ร่วมกับการกันแสงและไม่กันแสง เป็นเวลา 1 เดือน

3. การทำวิจัยในผู้ป่วย

มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกและยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 70 ราย โดยถูกสุ่มให้ได้รับน้ำยาบ้วนปาก allopurinol 34 ราย และน้ำยาบ้วนปากหลอก 36 ราย ในระหว่างการวิจัย ผู้ป่วยในกลุ่มน้ำยาบ้วนปาก allopurinol ออกจากการวิจัย 1 ราย เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนอย่างมากจากยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ผู้ป่วยในกลุ่มน้ำยาบ้วนปากหลอกออกจากการวิจัย 3 ราย เนื่องจากผู้ป่วยมีพฤติกรรมคลุ้มคลั่ง 1 ราย มีอาการคลื่นไส้อาเจียนอย่างมากจากยาเคมีบำบัด 1 ราย และไม่สามารถกลืนน้ำลายจากรอยโรคได้ 1 ราย ดังนั้น จึงมีจำนวนผู้ป่วยคงเหลือที่ได้รับการประเมินเยื่อหุ้มปากอักเสบและการประเมินอื่นๆ ในกลุ่มน้ำยาบ้วนปาก allopurinol 33 ราย และในกลุ่มน้ำยาบ้วนปากหลอก 33 ราย (รูปที่ 2)

3.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

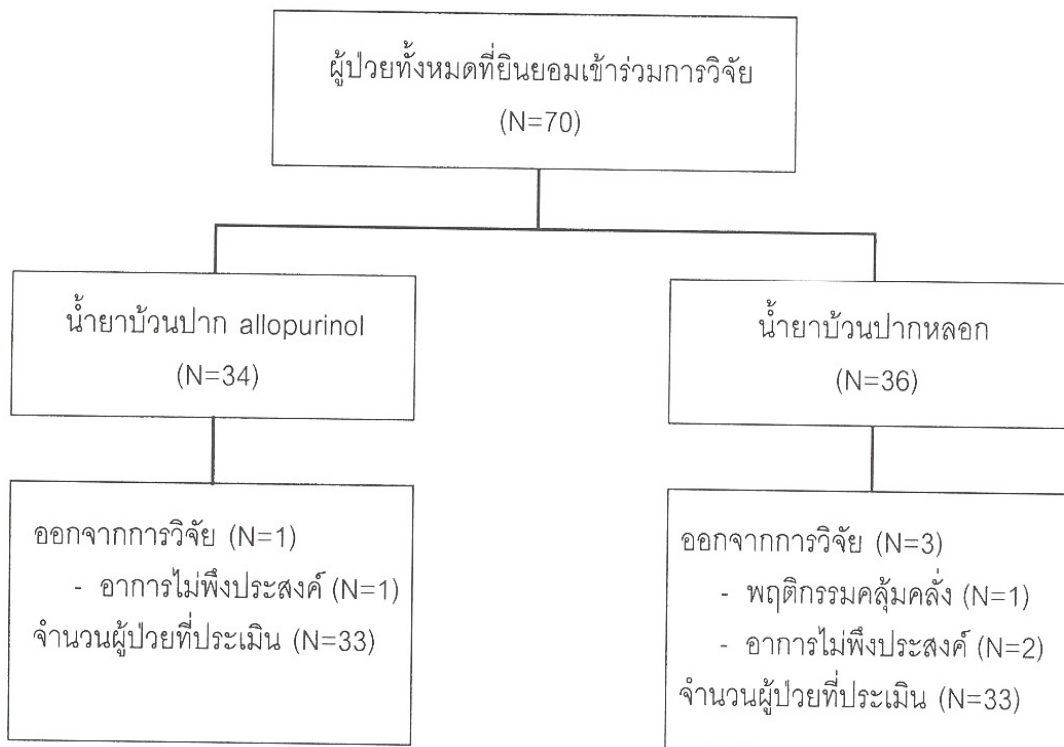
ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างดังแสดงในตารางที่ 2

3.2 การประเมินเยื่อหุ้มปากอักเสบ

การประเมินเยื่อหุ้มปากอักเสบใช้เกณฑ์ของ WHO โดยบันทึกระดับอาการเยื่อหุ้มปากอักเสบขณะที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงที่สุดในรอบนั้นๆ แสดงในตารางที่ 3

3.3 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากน้ำยาบ้วนปาก

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างการวิจัย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ และรู้สึกแสบร้อนในช่องปาก ในระหว่างที่อมและกลั้วน้ำยาบ้วนปาก ดังแสดงในตารางที่ 4



รูปที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลพื้นฐาน	ชนิดของน้ำยาบ้วนปาก		จำนวนทั้งหมด (ราย)	p-value ^a
	น้ำยาบ้วนปาก allopurinol	น้ำยาบ้วนปากหลอก		
จำนวนผู้ป่วย, ราย (ร้อยละ)	34 (48.6)	36 (51.4)	70	0.44 ^c
อายุ (ปี)				
เฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	57.0±11.7	54.1±12.5	55.5±12.1	0.33 ^b
พิสัย	19.0-75.0	26.0-78.0	19.0-78.0	
เพศ, ราย (ร้อยละ)				
ชาย	17 (50)	30 (83.3)	47 (67.1)	0.003 ^c
หญิง	17 (50)	6 (16.7)	23 (32.9)	
ชนิดของโรคมะเร็ง, ราย (ร้อยละ)				
หลอดทางเดินอาหาร	8 (23.5)	3 (8.3)	11 (15.7)	0.16
Nasopharynx	5 (14.7)	6 (16.7)	11 (15.7)	
กระเพาะอาหาร	0 (0)	2 (5.6)	2 (2.9)	
ลำไส้ใหญ่	11 (32.4)	8 (22.2)	19 (27.1)	
ทวารหนัก	10 (29.4)	17 (47.2)	27 (38.6)	
สูตรยาเคมีบำบัด ^d , ราย (ร้อยละ)				
Adjuvant nasopharynx cancer (NPC)	7 (20.6)	8 (22.2)	15 (21.4)	0.20
Adjuvant NPC + gefitinib	6 (17.6)	1 (2.8)	7 (10.0)	
5-FU escalated dose	4 (11.8)	4 (11.1)	8 (11.4)	
Mayo regimen	6 (17.6)	8 (22.2)	14 (20.0)	
de Gramont	4 (11.8)	8 (22.2)	12 (17.1)	
FOLFOX4	5 (14.7)	1 (2.8)	6 (8.6)	
FOLFOX4 + avastin	2 (5.9)	3 (8.3)	5 (7.1)	
ECF regimen	0 (0)	2 (5.6)	2 (2.9)	
Douillard regimen	0 (0)	1 (2.8)	1 (1.4)	

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	ชนิดของน้ำยاب้วนปาก		จำนวนทั้งหมด (ราย)	p-value ^a
	น้ำยاب้วนปาก allopurinol	น้ำยاب้วนปากหลอก		
รอบของการได้รับยาเคมีบำบัดขณะเข้าร่วมการวิจัย, ราย (ร้อยละ)				
1	13 (38.2)	8 (22.2)	21 (30.0)	0.67
2	8 (23.5)	10 (27.8)	18 (25.7)	
3	6 (17.6)	5 (13.9)	11 (15.7)	
4	4 (11.8)	8 (22.2)	12 (17.1)	
5	1 (2.9)	2 (5.6)	3 (4.3)	
6	2 (5.9)	1 (2.8)	3 (4.3)	
7	0 (0)	1 (2.8)	1 (1.4)	
8	0 (0)	1 (2.8)	1 (1.4)	
ประวัติเยื่อปากอักเสบ, ราย (ร้อยละ)				
ระดับ 0 (ไม่มีอาการ)	17 (50)	20 (55.6)	37 (52.9)	0.12
ระดับ 1 (เล็กน้อย)	12 (35.3)	5 (13.9)	17 (24.3)	
ระดับ 2 (ปานกลาง)	2 (5.9)	7 (19.4)	9 (12.9)	
ระดับ 3 (รุนแรง)	3 (8.8)	3 (8.3)	6 (8.6)	
ระดับ 4 (รุนแรงมาก)	0 (0)	1 (2.8)	1 (1.4)	

^a Fisher's exact test

^b Student's t-test (Kolmogorov-Smirnov test; $p = 0.71$)

^c Chi-square test

^d Adjuvant NPC; cisplatin 80 mg/m² IV drip 1 hr. day 1 (หรือ carboplatin AUC 5) + 5-FU 800 mg/m² day 1-4 IV drip in 24 hrs (5-FU day 1-5 สำหรับมะเร็งบริเวณ esophagus)

Adjuvant NPC + gefitinib; adjuvant NPC + gefitinib 250 mg 1 tab/day

5-FU escalated dose; cycle I 350 mg/m², cycle II 400 mg/m², cycle III 450 mg/m² และ cycle IV-VI 500 mg/m²

Mayo regimen; leucovorin 20 mg/m² IV push day 1-5 + 5-FU 370 mg/m² IV push day 1-5

de Gramont; leucovorin 200 mg/m² IV drip 2 hrs. day 1-2 + 5-FU 400 mg/m² IV push followed by 600 mg/m² IV drip in 22 hrs. day 1-2

FOLFOX4; oxaliplatin 85 mg/m² IV drip 2 hrs. day 1 + leucovorin 200 mg/m² IV drip 2 hrs. day 1-2 + 5-FU 400 mg/m² IV push followed by 600 mg/m² IV drip in 22 hrs. day 1-2

FOLFOX4 + avastin; FOLFOX4 + avastin 5 mg/kg IV drip 1 hr.

ECF regimen; epirubicin 50 mg/m² IV drip 30 min day 1 + cisplatin 60 mg/m² IV drip 1 hr. day 1, 5-FU 200 mg/m² IV drip 30 min day 1-5

Douillard regimen; irinotecan 180 mg/m² IV drip 2 hrs. day 1 + leucovorin 200 mg/m² IV drip 2 hrs. day 1-2 + 5-FU 400 mg/m² IV push followed by 600 mg/m² IV drip in 22 hrs. day 1-2

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยจากการประเมินเยื่อปากอักเสบภายหลังได้รับน้ำยาบ้วนปาก

ระดับอาการ เยื่อปากอักเสบ	ประเมินโดยผู้วิจัย			ประเมินโดยผู้ป่วย		
	น้ำยาบ้วนปาก ^b	น้ำยาบ้วนปาก ^c	p-value ^a	น้ำยาบ้วนปาก	น้ำยาบ้วนปาก	p-value ^a
	Allopurinol (N=33)	หลอก (N=33)		allopurinol (N=33)	หลอก (N=33)	
0	17	21	0.55	17	21	0.43
1	8	8		6	7	
2	7	4		8	3	
3	1	0		2	2	
4	0	0		0	0	

^a Fisher's exact test

^b การประเมินโดยผู้วิจัยและผู้ป่วยที่ได้รับน้ำยาบ้วนปาก allopurinol ; p = 0.92

^c การประเมินโดยผู้วิจัยและผู้ป่วยที่ได้รับน้ำยาบ้วนปากหลอก ; p = 0.74

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอก

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value ^a
	น้ำยาบ้วนปาก allopurinol (N=33)	น้ำยาบ้วนปากหลอก (N=33)	
คลื่นไส้	1 (3.0)	1 (3.0)	1.0
รู้สึกแสบร้อน	0 (0)	1 (3.0)	

^a Fisher's exact test

วิจารณ์

1. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์สำหรับการหาปริมาณและศึกษาความคงตัวของสาร allopurinol

วิธีวิเคราะห์นี้มีความจำเพาะเจาะจง โดยพีคของสารมาตรฐาน allopurinol ปรากฏที่ระยะเวลา 10.21 นาที ซึ่งไม่ถูกรบกวนด้วยพีคของสารที่เกิดจากการสลายตัวในสภาวะที่ทำ stress test และสามารถเลือกให้สารมาตรฐาน pyrazinamide เป็น internal standard ซึ่งให้

พีคที่ระยะเวลา 13.42 นาที โดยเป็นระยะเวลาที่ไม่มีพีคของสารอื่นๆ รบกวน จากสมการของเส้นกราฟมาตรฐานได้ค่า r^2 ที่ดีมาก ซึ่งแสดงถึงวิธีวิเคราะห์นี้มีความสัมพันธ์ที่เป็นเส้นตรงระหว่างความเข้มข้นของสารมาตรฐาน allopurinol และ peak area ratio ของสารมาตรฐาน allopurinol กับ pyrazinamide ค่า %recovery ของสารมาตรฐาน allopurinol อยู่ในช่วงที่กำหนด คือ ร้อยละ 98.0-102.0 แสดงว่าวิธีวิเคราะห์นี้มีความถูกต้อง

ที่เชื่อถือได้ และจากการวิเคราะห์ความแม่นยำภายในวันเดียวกันและระหว่างวัน มีค่า %RSD น้อยกว่าร้อยละ 2.0 แสดงว่าวิธีวิเคราะห์นี้มีความแม่นยำที่เชื่อถือได้สรุปได้ว่า วิธีวิเคราะห์สาร allopurinol ในการวิจัยนี้มีความเหมาะสมในการนำไปใช้ในการวิเคราะห์เชิงปริมาณของสาร allopurinol

2. การเตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol สำหรับบ้วนปาก

สูตรตำรับยาน้ำแขวนตะกอน allopurinol ความเข้มข้น 5 มก./มล. สำหรับบ้วนปาก ได้รับความพึงพอใจจากการประเมินโดยอาสาสมัครสุขภาพดี ทั้งในด้านรสชาติ สี กลิ่นของตำรับ และความเหมาะสมในการนำไปใช้ในผู้ป่วย อีกทั้งยังมีความคงตัวทางเคมีและกายภาพเมื่อเก็บตำรับไว้ที่อุณหภูมิห้องทั้งกันแสงและไม่กันแสง และที่อุณหภูมิ 45°C ทั้งกันแสงและไม่กันแสงเป็นเวลา 1 เดือน ดังนั้น ตำรับยาเตรียมนี้จึงมีความเหมาะสมในการเตรียมเป็นยาเตรียมเฉพาะคราวต่อไป

3. การทำวิจัยในผู้ป่วย

3.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

จากตารางที่ 2 พบว่ามีความแตกต่างของเพศระหว่างกลุ่มน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$) อย่างไรก็ตามการวิจัยเรื่องเพศต่อการเกิดเยื่อปวกอักเสบมีการรายงานที่ค่อนข้างขัดแย้งกัน จึงยังคงไม่มีข้อมูลยืนยันชัดเจนว่าเพศส่งผลต่ออุบัติการณ์และความรุนแรงของเยื่อปวกอักเสบจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยหรือไม่¹³

ชนิดของโรคมะเร็งระหว่างกลุ่มน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับสูตรยาเคมีบำบัดที่มียา 5-FU ที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า สูตรยาเคมีบำบัดระหว่างกลุ่มน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้สูตรยาเคมีบำบัดที่มียา 5-FU ที่ผู้ป่วยได้รับนั้นขึ้นกับแผน

การรักษาในแต่ละประเภทของโรคมะเร็ง การดำเนินขอโรค ร่วมกับการประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา รอบของการได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยขณะเข้าร่วมการวิจัย พบว่าส่วนใหญ่จะเป็นการได้รับยาเคมีบำบัดเป็นครั้งแรก (ร้อยละ 30) โดยรอบการได้รับยาเคมีบำบัดระหว่างกลุ่มน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจาก การวิจัยในครั้งนี้ไม่ได้คัดเลือกผู้ที่เคยมีประวัติเยื่อปวกอักเสบเข้าร่วมการวิจัยเท่านั้น ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่เคยมีประวัติเยื่อปวกอักเสบจากยาเคมีบำบัดจึงเป็นผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นครั้งแรกเป็นส่วนใหญ่ และบางส่วนเป็นผู้ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนแต่ยังไม่เคยมีประวัติเยื่อปวกอักเสบ

3.2 การประเมินเยื่อปวกอักเสบ

จากตารางที่ 3 การประเมินเยื่อปวกอักเสบ โดยผู้วิจัยและผู้ป่วยทั้งในกลุ่มน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอก พบว่า โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีผลการประเมินอยู่ในระดับ 0 และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลการประเมินอยู่ในระดับ 4 จากการศึกษานี้ พบว่า ในการป้องกันเยื่อปวกอักเสบจากยา 5-FU ระหว่างน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การใช้น้ำยาบ้วนปาก allopurinol 5 มก./มล. ไม่สามารถป้องกันเยื่อปวกอักเสบจากยา 5-FU เมื่อเทียบกับน้ำยาบ้วนปากหลอกได้นั้น อาจเนื่องมาจากหลายสาเหตุ เช่น ความเข้มข้นของน้ำยาบ้วนปากอาจน้อยกว่าขนาดที่ให้ผลการรักษา การวิจัยในอนาคตจึงอาจเลือกศึกษาที่ความเข้มข้นสูงขึ้นและเตรียมหลายๆ ความเข้มข้น สำหรับการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยในการใช้น้ำยาบ้วนปาก allopurinol ตามที่ผู้วิจัยได้อธิบายให้ทราบนั้น เนื่องด้วยผู้ป่วยที่คัดเข้าร่วมการวิจัยประกอบด้วยผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกซึ่งเดินทางมารับยาเคมีบำบัดที่ศูนย์ให้ยาเคมีบำบัดทุกวันตามแผนการรักษา ดังนั้นผู้วิจัยไม่สามารถเฝ้าสังเกตวิธีการใช้น้ำยาบ้วนปากของผู้ป่วยได้ทุกราย รวมถึงการประเมินอาการเยื่อปวกอักเสบที่ผู้ป่วยบางส่วนไม่สามารถ

เดินทางมาที่โรงพยาบาลได้ ผู้วิจัยจึงไม่สามารถเห็นอาการแสดงของเยื่อปากอักเสบในกรณีของผู้ป่วยมีอาการได้ ซึ่งเหตุการณ์เหล่านี้ อาจทำให้ผลการวิจัยมีความคลาดเคลื่อนได้

ในการวิจัยครั้งนี้ น้ำยาบ้วนปาก allopurinol เตรียมขึ้นในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนที่เป็นยาเตรียมเฉพาะควร ใช้ SCMC เป็นสารแขวนตะกอน ซึ่งเป็นสารที่ทำให้ตำรับมีความหนืด โดยใช้ในปริมาณไม่มากเพื่อไม่ให้ตำรับมีความหนืดมากเกินไปซึ่งอาจไม่สะดวกต่อการนำมาบ้วนปาก และแม้ตำรับจะมีความหนืดเพียงเล็กน้อย แต่ก็ช่วยให้ตัวยายังคงเคลือบอยู่ในบริเวณเยื่อเมือกในช่องปากได้บ้าง การเตรียมในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนนั้นตัวยาคะออกฤทธิ์ได้จะต้องผ่านขั้นตอนการละลายหรือขั้นตอนการแพร่จากรูปของแข็งไปเป็นรูปสารละลายก่อน การดูดซึมขั้นสุดท้าย¹⁶ การบ้วนปากเป็นเวลานาน 1 นาที อาจไม่นานเพียงพอที่ตัวยาคะออกฤทธิ์ตามสมมติฐานทางชีวเคมีของยา allopurinol ในการลดความเป็นพิษจากยา 5-FU⁵⁻⁶ จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ น้ำยาบ้วนปาก allopurinol ไม่สามารถป้องกันเยื่อปากอักเสบจากยา 5-FU ได้

3.3 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากน้ำยาบ้วนปาก

จากตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มน้ำยาบ้วนปาก allopurinol และน้ำยาบ้วนปากหลอก ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจาก การวิจัยในครั้งนี้ศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด อาการคลื่นไส้ เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยมากในระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดไปแล้ว¹ จึงไม่อาจสรุปได้แน่นอนว่าอาการคลื่นไส้เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากน้ำยาบ้วนปากเพียงอย่างเดียว สำหรับอาการรู้สึกแสบร้อนในช่องปากระหว่างอมและกลืนน้ำยาบ้วนปากนั้น มีรายงานจากผู้ป่วย 1 ราย ทั้งนี้จากการสอบถามผู้ป่วยมีอาการเจ็บบริเวณลิ้น เนื่องจากมีแผลภายหลังการฉายรังสีอยู่ก่อนแล้ว น้ำยาบ้วนปากที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ก็มีสถานะเป็นกรดอ่อน

(pH ประมาณ 4) จึงน่าจะเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการแสบร้อนในช่องปากในระหว่างการใช้น้ำยาบ้วนปาก อย่างไรก็ตามก็ดี ผู้ป่วยรายนี้ยินดีที่จะใช้น้ำยาบ้วนปากต่อเนื่องจนครบเวลาที่กำหนด

สรุป

น้ำยาบ้วนปาก allopurinol ความเข้มข้น 5 มก./มล. ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันเยื่อปากอักเสบในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มียา 5-FU

เอกสารอ้างอิง

1. Lindley C, Finley RS, Shord SS. Adverse effect of chemotherapy. In: Koda-Kimble MA, Young LY, editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001;1-36.
2. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, et al. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. CA Cancer J Clin 2001;51:290-315.
3. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. J Support Oncol 2006;4(2 Suppl 1):9-13.
4. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis 2006;12:229-41.
5. Beardmore TD, Cashman JS, Kelley WN. Mechanism of allopurinol-mediated increase in enzyme activity in man. J Clin Invest 1972;51:1823-32.
6. Loprinzi CL, Cianflone SG, Dose AM, et al. A controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as prophylaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. Cancer 1990; 65:1879-82.

7. Klasco RK. Fluorouracil. Drugdex[®] system. [monograph on the Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: Thomson Micromedex; 2004 (cited 2006 May 25). Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
8. Elzaway A. Treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis by allopurinol mouthwashes. *Oncol*. 1991;48:282-4.
9. Klasco RK. Allopurinol. Drugdex[®] system. [monograph on the Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: Thomson Micromedex; 2004 (cited 2006 May 25). Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
10. Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of acetazolamide, allopurinol, azathioprine, clonazepam, and flucytosine in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:1944-9.
11. Dressman JB, Poust RI. Stability of allopurinol and of five antineoplastics in suspension. *Am J Hosp Pharm* 1983;40:616-8.
12. The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP27/NF22). Asian edition. MD and India: Tata Donnelley Ltd, Rockville; 2004;62.
13. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003;39:91-100.
14. Vokes EE. Head and neck cancer. In: Kasper PL, Fauci AS, Longo DL, et al, editors. *Harrison's Principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005;504.
15. Davis LE. Colorectal cancer. In: Dipiro JT, Talbert RT, Yee GC, et al, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2002;2275.
16. สุวิภา อึ้งไพมูลย์. การตั้งตำรับยาเตรียมเพื่อใช้ทันที (extemporaneous formulation). พิมพ์ครั้งที่ 1. สงขลา: ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2546;หน้า 9-88.