

บทที่ 1

บทนำ

บทนำต้นเรื่อง

Aminoglycosides เช่น gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin เป็นยาต้านจุลชีพที่มีใช้กันมานานและปัจจุบันก็ยังคงมีใช้กันอยู่ในโรงพยาบาลต่าง ๆ อย่างแพร่หลาย เพราะราคาไม่แพงและเป็นยาที่สามารถต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบหรือเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins ได้ (Edson and Terrell, 1999) แต่เดิมมีการใช้ยา aminoglycosides ในรูปแบบ multiple daily dose คือให้ยารวันละหลาย ๆ ครั้ง เช่นทุก 8 หรือ 12 ชั่วโมง เพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของยาในเลือดให้อยู่ในช่วงของการรักษา ซึ่งลักษณะการบริหารยาดังกล่าวมีความเหมาะสมกับยาที่มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) เป็นแบบไม่ขึ้นกับความเข้มข้น (concentration-independent killing หรือ time dependent) เช่น ยากลุ่ม β -lactam เป็นต้น แต่จากการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ของยา aminoglycosides พบว่าการออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อของยาเป็นแบบขึ้นกับความเข้มข้น (concentration-dependent killing) นั่นคือเมื่อความเข้มข้นของระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นจะทำให้อัตราการฆ่าเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นด้วย (Ambrose, *et al.*, 2000) ในปัจจุบันจึงเปลี่ยนมาเป็นการบริหารยา aminoglycosides ในขนาดสูงวันละครั้งซึ่งอาจมีชื่อเรียกที่แตกต่างกันไป เช่น once daily dosing, single-daily dosing หรือ pulse dosing และในปัจจุบันมีผู้ใช้คำว่า extended interval dosing ด้วยเนื่องจากช่วงระยะเวลาในการบริหารยา (interval) มิได้จำกัดอยู่แค่เฉพาะทุก 24 ชั่วโมง แต่ยังเป็นทุก 36 หรือ 48 ชั่วโมง ได้ขึ้นกับภาวะการทำงานของไตผู้ป่วย (Fisman and Kaye, 2000)

จากการสำรวจในปี 1998 พบว่ามากกว่า 70% ของโรงพยาบาลขนาด 500 เตียงในสหรัฐอเมริกา มีการบริหารยา aminoglycosides แบบยืดช่วงระยะเวลาการให้ยา (extended interval dosing) เป็นรูปแบบประจำ (routine) ซึ่งเพิ่มจากเดิมที่เคยมีการสำรวจไว้ในปี 1993 (19%) (Susan, *et al.*, 2000) สำหรับในประเทศไทยก็คาดว่าโรงพยาบาลส่วนใหญ่นิยมใช้ aminoglycosides แบบวันละครั้งเป็นรูปแบบประจำเพิ่มขึ้น การที่ในปัจจุบันนิยมให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งเดียวเนื่องจากมีเหตุผลทางทฤษฎีหลายประการที่มาสนับสนุนคือ (Freeman, *et al.*, 1997; Lacy, *et al.*, 1998; Fisman *et al.*, 2000; Barclay, *et al.*, 2001)

1. การให้ยาโดยวิธีนี้ ต้องใช้ขนาดยาสูง (pulse dosing) ซึ่งจะช่วยให้ยามีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นเนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาเป็นแบบขึ้นกับความเข้มข้น
2. ยามี postantibiotic effect (PAE) ต่อเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่าแกรมลบ ซึ่งหมายถึง การที่ยามีผลในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียต่อไปในช่วงเวลาหนึ่ง หลังจากที่แบคทีเรียได้สัมผัสกับยาในช่วงระยะเวลาหนึ่งแล้ว โดยผลจากการให้ยา aminoglycosides ในขนาดสูงจะทำให้ PAE ยาวนานขึ้น จึงสามารถยืดระยะเวลาของการให้ยาออกไปได้อีก ซึ่งจากเหตุผลดังกล่าว ถึงแม้ว่าการบริหารยาแบบวันละครั้งจะมีช่วงที่ระดับยามีค่าต่ำกว่า MIC ก็ตาม แต่ยาก็ยังสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้เนื่องจากยามี PAE นั่นเอง
3. การให้ยาเพียงวันละครั้งเดียวทำให้มีช่วงระยะที่ไม่มียา (drug-free interval) ในเซลล์ของไตนานขึ้น การเกิดพิษต่อไตจึงน้อยลง (Murry, *et al.*, 1999) และการให้ยาวิธีนี้จะทำให้ยามี AUC (Area under the concentration-time curve) ลดลง จะทำให้ระดับยาที่สะสมใน perilymph ของหูชั้นในลดลง การเกิดพิษต่อหูจึงลดลงด้วย (Rybak, *et al.*, 1999)
4. การให้ยาในรูปแบบวันละครั้งสามารถลดการเกิด adaptive resistance ได้ ซึ่ง adaptive resistance เกิดขึ้นเนื่องจากเชื้อแบคทีเรียที่รอดชีวิตจากการสัมผัสยาที่มีความเข้มข้นต่ำในครั้งแรกนำยาเข้าสู่เซลล์ลดลง

จากการศึกษาการให้ยาในกลุ่ม aminoglycosides แบบวันละครั้งเดียวทางคลินิกพบว่า ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยไม่แตกต่างจากหรือมีแนวโน้มที่ดีกว่าการให้ยาแบบแบ่งให้วันละหลายครั้ง อย่างไรก็ตามพบว่าอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อหูและไตของการบริหารยาทั้งสองแบบไม่แตกต่างกัน และจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์พบว่าค่าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (Cpeak) ต่อความเข้มข้นต่ำสุดของยาฆ่าเชื้อที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ในหลอดทดลองจนไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (MIC) เป็นค่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษาของยาในกลุ่ม aminoglycosides อย่างมากโดยพบว่าค่า Cpeak/MIC ที่มากกว่า 8-10 จะให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 (Moore, *et al.*, 1987)

นอกจาก Cpeak/MIC จะสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการรักษาของยาในกลุ่ม aminoglycosides แล้ว ยังพบอีกว่าค่า Cpeak/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 จะช่วยป้องกันการเกิดเชื้อดื้อต่อยาในกลุ่มนี้ได้ด้วย (Blaser, *et al.*, 1987)

Amikacin และ gentamicin เป็นยาในกลุ่ม aminoglycosides ที่มีประสิทธิภาพดีต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบถึง *Pseudomonas aeruginosa* ด้วย สำหรับ amikacin มักจะเลือกใช้ในกรณีติดเชื้อนั้นคือ หรือสงสัยว่าจะติดเชื้อ gentamicin การบริหารยาแบบวันละครั้งเดียวของ amikacin จะมีขนาดการให้ยาอยู่ระหว่าง 15-20 มก./กก./วัน และจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า amikacin ในขนาด 15 มก./กก./วัน จะให้ค่า Cpeak (วัดที่ 30 นาทีหลังจาก infusion เสร็จ) อยู่ที่ประมาณ 40 มก./ลิตร ดังนั้นถ้าเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่มีค่า MIC \leq 4 มก./ลิตร ก็จะทำให้ค่า Cpeak/MIC ประมาณ 10 หรือมากกว่า 10 ได้ แต่ถ้าติดเชื้อในกลุ่มที่มี MIC ค่อนข้างสูง เช่น *Ps. aeruginosa* หรือเชื้อแบคทีเรียแกรมลบอื่น ๆ ที่ติดต่อยาหลายชนิด อาจทำให้ Cpeak/MIC ไม่ถึง 10 ซึ่งอาจมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของผู้ป่วยได้ ส่วน gentamicin จะมีขนาดการให้ยาอยู่ระหว่าง 5-7 มก./กก./วัน และจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า gentamicin ในขนาด 4 มก./กก./วัน จะให้ Cpeak (วัดที่ 30 นาทีหลังจาก infusion เสร็จ) ที่ประมาณ 12 - 14 มก./ลิตร และขนาด 7 มก./กก./วัน ให้ Cpeak ที่ประมาณ 20 มก./ลิตร ดังนั้นถ้ามีการติดเชื้อที่ MIC ค่อนข้างสูง เช่น *Ps. aeruginosa* (median gentamicin MIC, \sim 2 มก./ลิตร) อาจทำให้ Cpeak / MIC ไม่ถึง 10 ได้ และจากการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤต (critically ill) และผู้ป่วยหนักทางศัลยกรรมมีค่า Cpeak ของยา aminoglycosides ที่ไม่ค่อยแน่นอนและค่อนข้างต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ดังนั้นจึงอาจจำเป็นต้องให้ยาในขนาดสูงตั้งแต่เริ่มต้น จากเหตุผลดังกล่าวจึงทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราช (เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลที่มีหน่วยบริการติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด) เพื่อหาอัตราส่วนของ Cpeak/ MIC จากการให้ยา amikacin และ gentamicin แบบวันละครั้งว่าเป็นเท่าใด มีอัตราส่วน Cpeak/MIC ที่เหมาะสม (\geq 10) หรือไม่และเนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมายังขาดข้อมูลสนับสนุนและเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ aminoglycosides แบบวันละครั้งและให้ค่าอัตราส่วน Cpeak/MIC ที่เหมาะสม (\geq 10) มี ประสิทธิภาพในการรักษาที่แตกต่างจากกลุ่มที่มีค่าอัตราส่วน Cpeak/MIC ไม่ถึง 10 อย่างไร ดังนั้นจึงทำการวิจัยเพื่อศึกษาถึงผลดังกล่าวด้วย อย่างไรก็ตามการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบบางชนิด เช่น *Ps. aeruginosa* มักจะไม่ใช้ aminoglycosides เดี่ยว ๆ แต่มักจะใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม β -lactam เช่น ceftazidime เป็นต้น โดยในการศึกษานี้เหตุผลที่เลือกศึกษาในยา amikacin และ gentamicin เนื่องจากเป็น aminoglycosides ที่มีใช้ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราช

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อประเมินขนาดยาของ aminoglycosides ที่ใช้ในรูปแบบวันละครั้งในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครศรีธรรมราชมีความเหมาะสมหรือไม่ และให้ค่า Cpeak/MIC เป็นเท่าใด
2. เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิก (clinical outcome), ผลการรักษาทางแบคทีเรีย (bacteriological outcome) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา aminoglycosides ในขนาดที่ให้ค่า $C_{peak}/MIC \geq 10$ และกลุ่มผู้ป่วย ที่ให้ค่า $C_{peak} / MIC < 10$

สมมุติฐานการวิจัย

กลุ่มผู้ป่วยที่ให้ค่าอัตราส่วน $C_{peak}/MIC \geq 10$ มี clinical outcome และ bacteriological outcome ดีกว่ากลุ่มที่มีค่าอัตราส่วน $C_{peak}/MIC < 10$ ในการบริหารยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง