

## บทที่ 2

### งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากความพยายามที่จะลดค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคโดยยังคงประสิทธิภาพในการรักษาให้แก่ผู้ป่วย จึงเกิดการศึกษาด้านแนวทางที่เป็นไปได้ต่าง ๆ (Waterer, *et al.*, 1999) เมื่อพิจารณาค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมาพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่ายานับเป็นค่าใช้จ่ายที่สูงมากประเภทหนึ่งโดยเฉพาะยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ดังนั้นจึงเกิดแนวทางหนึ่งขึ้นนั่นคือการเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานที่มักมีค่าใช้จ่ายถูกกว่ากันมากนั่นเอง (Quintiliani, *et al.*, 1987; พรณพิศ สุวรรณกุล, 2539; Ramirez, 1994a; John and Fishman, 1997; Laing, *et al.*, 1998; Al-Eidan, *et al.*, 1999)

ตัวอย่างของการเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานที่มีการศึกษา เช่นยาในกลุ่ม  $H_2$  antagonists ซึ่งพบว่าทำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนมารับประทานยาเมื่อสามารถรับประทานได้ให้ผลการรักษาทางคลินิกเช่นเดียวกับการใช้ยาฉีดแต่สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้ (Fudge, *et al.*, 1993) นอกจากนี้ยาด้านแบคทีเรียก็เป็นอีกเป้าหมายหนึ่งเนื่องจากเป็นยาที่มีมูลค่าการตั้งใช้สูง โดยเฉพาะยาฉีด เมื่อผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคติดเชื้อแบคทีเรีย การให้ยาด้านแบคทีเรียชนิดฉีดอาจมีความจำเป็นในช่วงแรก แต่เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นและสามารถรับประทานยาได้ ส่วนใหญ่ก็สามารถเปลี่ยนมาใช้รับประทานที่มีค่าใช้จ่ายถูกกว่ายาฉีดต่อได้จนครบระยะเวลาการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียนั้น ๆ (Malfair, *et al.*, 1996) นอกจากประโยชน์ในการลดค่ายาต้านแบคทีเรียแล้ว ยังลดค่าวัสดุการแพทย์และสารละลายที่ใช้ทางหลอดเลือดดำที่ใช้เตรียมและบริหารยาฉีดด้วย จากการศึกษาในต่างประเทศยังพบว่าสามารถลดค่าใช้จ่ายอื่น ๆ เช่น ค่าแรงของพยาบาลในการเตรียมและบริหารยาฉีดแก่ผู้ป่วย ค่าเสียเวลาของเภสัชกรในการติดตามการวัดระดับยาในเลือด ค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษาภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ (thrombophlebitis) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาฉีด (Paladino, *et al.*, 1991b) ค่าทำความสะอาด และเปลี่ยนสายสวนหลอดเลือดดำใหม่ และค่าจัดเก็บยาฉีดโดยเฉพาะชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ (IV infusion) ซึ่งมักทำเป็นผง หรือสารละลายในภาชนะขนาดใหญ่ทำให้สิ้นเปลืองเนื้อที่มากเมื่อเทียบกับยาชนิดรับประทาน ในต่างประเทศเมื่อยาชนิดฉีดถูกเปลี่ยนเป็นชนิดรับประทาน ผลที่ตามมาคือผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน หรือโรคอื่น ๆ สามารถถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้เร็วขึ้น อัตราการครองเตียงลดต่ำลง ทำให้โรงพยาบาลสามารถรองรับผู้ป่วยรายอื่น ๆ ได้มากขึ้นซึ่งจะส่งผลต่อเนื่องในการเพิ่มรายได้ให้กับโรงพยาบาลอีกทางหนึ่ง (Ehrenkranz, *et al.*, 1992; Hunter

and Dormaier, 1995; Przybylski, *et al.*, 1997; Laing, *et al.*, 1998)

## 2.1 คำต่าง ๆ ที่ใช้เรียกการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน

สำหรับคำที่ใช้ในการให้ความหมายของการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน มีการใช้คำที่แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาได้แก่ switch therapy, step-down therapy, antimicrobial streamlining และ conversion therapy ซึ่งแต่ละคำมีผู้ให้ความหมายดังนี้

### 2.1.1 switch therapy

เป็นคำที่นิยมใช้กันมากที่สุด กล่าวรวม ๆ หมายถึงการเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานเพื่อให้ต่อเนื่องไปจนครบระยะเวลาการรักษาโรคติดเชื้อนั้น ๆ หรือหมายถึงการเปลี่ยนจากยาชนิดหนึ่งไปเป็นยารับประทานอีกชนิดหนึ่งโดยไม่ลดความแรงของยา เช่น การเปลี่ยนจาก ceftazidime เป็น ciprofloxacin ซึ่งในบางการศึกษาใช้คำว่า sequential therapy หรือ sequential switch therapy แต่ sequential therapy มักนิยมใช้ในกรณีที่ยาฉีดเป็นยาเดียวกันกับยารับประทาน เช่น การเปลี่ยนจาก ยาฉีด ciprofloxacin เป็นยารับประทาน ciprofloxacin

### 2.1.2 step-down therapy

เป็นการเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานที่มีความแรงลดลง เช่น การเปลี่ยนยาในกลุ่ม betalactams ชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน (Hendrickson and North, 1995; Vogel, 1995a)

### 2.1.3 antimicrobial streamlining

หมายถึง การเปลี่ยนจากยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างไปเป็นยาต้านจุลชีพตัวเดียวที่มีฤทธิ์ครอบคลุมแคบลง ทั้งนี้หมายถึง การเปลี่ยนจากยาต้านจุลชีพชนิดฉีดทั้งแบบผสม และแบบตัวเดียวเดี่ยว ๆ ไปเป็นยาต้านจุลชีพเพียงตัวเดียวที่มีฤทธิ์แคบลงซึ่งอาจจะเป็นยาชนิดฉีด หรือชนิดรับประทานก็ได้

### 2.1.4 conversion therapy

หมายถึง การเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานเพื่อให้ต่อเนื่องไปจนครบระยะเวลาการรักษาโรคติดเชื้อนั้น ๆ ซึ่งความหมายใกล้เคียงกับ switch therapy แต่จะพบในการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับยาต้านแบคทีเรียซึ่งมีความจำเพาะมากกว่า switch therapy ที่พบได้ในการศึกษาในกลุ่มอื่น ๆ ด้วย เช่น ยาลดความดันโลหิต และยาในกลุ่ม H<sub>2</sub> antagonists นอกจากนี้ switch

therapy ยังมี 2 ความหมายซึ่งอาจก่อให้เกิดความสับสนได้ ดังนั้น conversion therapy จึงเป็นคำที่ใช้ได้อย่างครอบคลุมสำหรับการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานซึ่งในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรงมักใช้ยาชนิดฉีดเพื่อให้มั่นใจว่าได้ระดับยาในเลือดเหนือค่า MIC ของเชื้อที่เป็นสาเหตุ (Rosenblatt, 1991; Craig and Andes, 1995a) โดยทั่วไป อาการทางคลินิกของผู้ป่วยมักดีขึ้นภายใน 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา ซึ่ง ณ เวลานี้เป็นช่วงที่สามารถพิจารณาให้ผู้ป่วยเปลี่ยนมารับประทานยาได้ (Malfair, *et al.*, 1996; Bernsrein, 1999) โดยส่วนใหญ่สามารถเริ่มได้ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 4 ของการนอนโรงพยาบาล ในกรณีที่ทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุซึ่งมักได้จากการเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการ และรายงานผลภายใน 3 วัน พร้อมผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ ในต่างประเทศมักมีการรายงานค่า MIC เพิ่มเติมด้วย ในกรณีนี้ การเลือกใช้ยารับประทานสามารถทำได้โดยง่ายด้วยการเลือกยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื่อนั้น แต่ในทางปฏิบัติ บ่อยครั้งที่ไม่สามารถตรวจพบเชื้อที่เป็นสาเหตุ ดังนั้น การเลือกใช้ยารับประทานต้องคำนึงถึงเชื้อที่มักเป็นสาเหตุ โดยอาจพิจารณาจากยาชนิดที่ใช้ก่อนแล้วจึงตัดสินใจเลือกยารับประทาน ทั้งนี้ ยารับประทานอาจเป็นยาในกลุ่มเดียวกันกับยาฉีดหรือเป็นยาต่างกลุ่มก็ได้ (Barriere, 1995; Woodhead, 1998)

conversion therapy หรือการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน เมื่อพิจารณาแล้ว ในทางปฏิบัติสามารถแบ่งออกเป็น 4 แบบดังตาราง 1 (Nathwani, 1998) คือ อย่างแรกเป็นการเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นยาเดิมชนิดรับประทาน โดยที่ความแรงไม่ลดลง อย่างที่สองเป็นการเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นยาในกลุ่มเดียวกันชนิดรับประทาน โดยความแรงลดลง อย่างที่สามเป็นการเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นยาต่างกลุ่มกันชนิดรับประทาน โดยความแรงลดลง และสุดท้ายเป็นการเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นยาในกลุ่มเดียวกันชนิดรับประทาน โดยความแรงไม่ลดลง เช่น การเปลี่ยนจากยาฉีด ceftriaxone เป็นยารับประทาน cefditoren เป็นต้น

ตาราง 1 วิธีต่าง ๆ ที่ใช้พิจารณาในการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน

Therapeutic options	Antimicrobials (%) <sup>1</sup>
same drug/same AUC <sup>2</sup>	metronidazole (100)
	clindamycin (90)
	cotrimoxazole (90-100)
	ofloxacin (98)
	ciprofloxacin (70)
	co-amoxiclav (60)
	amoxicillin (75)
	clarithromycin (50)
same drug/lower AUC	ampicillin (40)
	flucloxacillin (50)
	erythromycin (50)
	cefuroxime (40-50)
different drug/lower bioavailability	intravenous ceftriaxone to oral cefixime (<50)
	intravenous cefotaxime to oral cefpodoxime (<50)
different drug/good bioavailability	intravenous ceftazidime to oral ciprofloxacin (70)

ที่มา: Nathwani, 1998

<sup>1</sup> (%) = percent oral bioavailability

<sup>2</sup> AUC = area under the plasma (serum) concentration-time curve

## 2.2 การใช้ยาต้านแบคทีเรียในโรงพยาบาล

การใช้ยาต้านแบคทีเรียในทางคลินิกสามารถแบ่งได้เป็นการใช้แบบ prophylactic เมื่อยาต้านแบคทีเรียนั้นใช้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อ และการใช้แบบ therapeutic เมื่อยาต้านแบคทีเรียนั้นใช้เพื่อกำจัดหรือรักษาภาวะการติดเชื้อที่เป็นอยู่ การใช้แบบหลังนี้สามารถแยกย่อยออกเป็น empiric therapy, known pathogen therapy และ switch therapy ตามสภาวะการรักษาทางคลินิกขณะนั้น ๆ (Parsch and Paladino, 1997a)

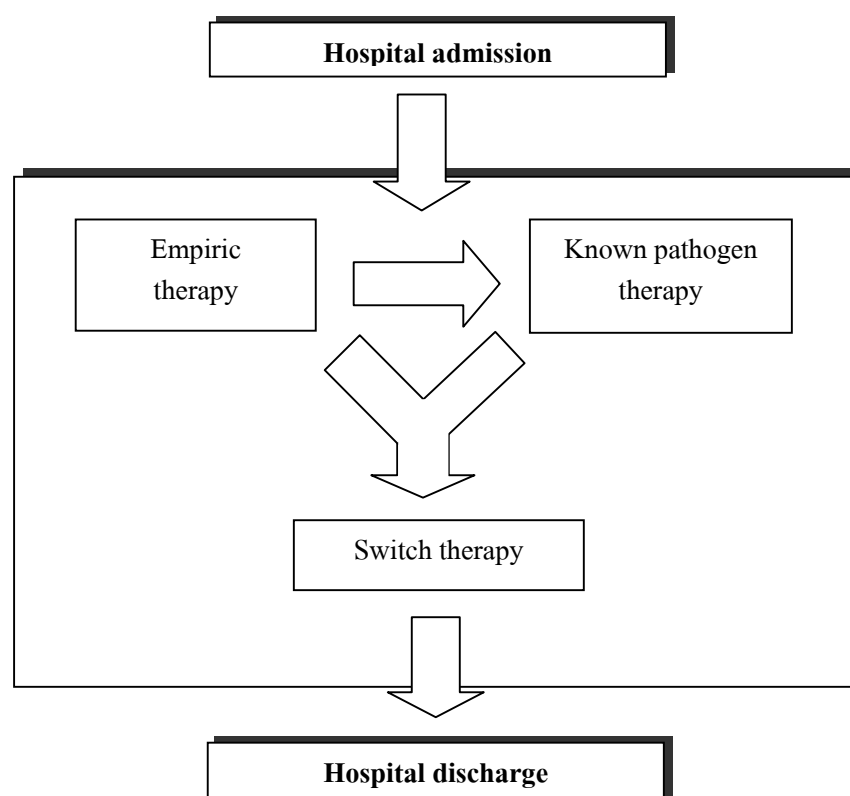
ในสภาวะการรักษาทางคลินิกแบบ empiric therapy มักเป็นช่วงต้นในการใช้ยา โดยเริ่มใช้ยาที่สามารถฆ่าเชื้อที่มักพบว่าเป็นสาเหตุ ดังนั้น ยาต้านแบคทีเรียที่ใช้จึงมักออกฤทธิ์กว้าง หรือมีการใช้ยาหลาย ๆ ตัวร่วมกัน เพื่อให้แน่ใจได้ว่าเชื้อที่เป็นเป้าหมายน่าจะถูกกำจัด การเลือกใช้ในขั้นตอนนี้จะมีประสิทธิภาพหรือไม่ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ความรุนแรงของอาการ และอาการแสดงทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้รับ และสภาวะ หรือโรค ร่วมอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยมี เช่น ภาวะติดเชื้อ HIV เม็ดโลหิตขาวต่ำ (neutropenia) เบาหวาน มีประวัติเคยได้รับยาต้านแบคทีเรีย หรือยาในกลุ่ม corticosteroids มาเป็นเวลานาน มีพยาธิสภาพที่ปอดแบบเรื้อรัง เป็นต้น นอกจากนี้ การพิจารณาแหล่งที่มาของการติดเชื้อว่าเป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired) หรือการติดเชื้อจากนอกโรงพยาบาล (community-acquired) ก็มีความสำคัญมากเช่นกัน ทั้งนี้ ก่อนจะเริ่มให้ยาต้านแบคทีเรีย แพทย์มักสั่งเก็บส่งตรวจต่าง ๆ เช่น เลือด ปัสสาวะ หนองจากแผลเพื่อข้อมติ และทดสอบความไวของเชื้อที่พบต่อยาต้านแบคทีเรีย โดยปกติผลการตรวจข้อมติเชื่อมักทราบผลใน 24 ชั่วโมง และผลทดสอบความไวของเชื้อที่พบต่อยาต้านแบคทีเรียมักทราบผลใน 24-72 ชั่วโมง การใช้ยาแบบ empirical therapy จึงไม่ควรใช้นานเกินระยะเวลาที่ทราบผลดังกล่าว

ในสภาวะการรักษาทางคลินิกแบบ known pathogen therapy การใช้ยาต้านแบคทีเรียเป็นไปตามเชื้อที่พบ และความไวต่อยาจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หากเดิมยาที่ใช้ใน empirical therapy เป็นยาผสม หรือมีฤทธิ์ครอบคลุมกว้าง ในระยะนี้จะมีการใช้ยาที่มีฤทธิ์แคบลงโดยเจาะจงต่อเชื้อที่ตรวจพบ การเลือกยาที่ต่อเนื่องอย่างเหมาะสมในระยะนี้ทำให้สามารถเลี่ยงการเกิดเชื้อดื้อยา และการติดเชื้อซ้ำจากเชื้อดื้อยาที่อาจเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้างเป็นเวลานานโดยไม่จำเป็น

ในสภาวะการรักษาทางคลินิกแบบ switch therapy ยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะถูกแทนที่โดยยาชนิดรับประทาน และต่อเนื่องไปจนครบระยะเวลาการรักษาโรค

ติดเชื่อนั้น ๆ ดังภาพประกอบ 1

ภาพประกอบ 1 การใช้ยาต้านแบคทีเรียในทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล



ที่มา: Ramirez, 1998b

ปัจจุบัน มีหลักฐานว่ายาต้านแบคทีเรียชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ผิวหนังและเยื่อหู หรือการติดเชื้อในกระดูกและข้อ (Neu, 1989; Feist, 1991; Gentry and Rodriguez-Gomez, 1991b; Ramirez, 1998b; Krumpel, *et al.*, 1999; Cohn, *et al.*, 2000) แต่ถึงแม้ว่าจะมีหลักฐานยืนยัน แพทย์บางกลุ่มยังคงมีความไม่แน่ใจที่จะให้ผู้ป่วยเปลี่ยนไปรับประทานยาแทนการฉีดทั้งที่ภาวะติดเชื้อมีการตอบสนองที่น่าพอใจกับยาชนิดระยะหนึ่งแล้ว และจากผลการเพาะเชื้อ และทดสอบความไวก็พบว่ามียารับประทานที่เหมาะสม หรือมีค่าใช้จ่ายถูกกว่าให้สามารถเลือกใช้ได้ โดยเฉพาะในระยะหลังนี้ มียา

รับประทานหลายชนิดในท้องตลาดที่ถูกดูดซึมหลังรับประทานดีมาก มีการกระจายของยาดี และมีระดับความเข้มข้นของยาในเลือด และในเนื้อเยื่ออยู่ในระดับที่ให้ผลในการรักษาได้ ดังนั้น การรักษาโรคติดเชื้ออย่างมีประสิทธิภาพด้วยยารับประทานจึงมีความเป็นไปได้ โดยควรส่งเสริมให้แพทย์มีการใช้ switch therapy หรือ conversion therapy มากขึ้น (Low, 1995; Cunha, 1997b; Wilcox, 1998)

## 2.3 หลักการใช้อย่างต้านแบคทีเรียชนิดรับประทาน

### 2.3.1 ปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์

การเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน สิ่งที่มีมักทำให้แพทย์ไม่แน่ใจคือ bioavailability ของยารับประทานมากพอหรือไม่ (MacGregor and Graziani, 1997) เป็นที่ทราบกันดีว่าการดูดซึมยาต้านแบคทีเรียจากระบบทางเดินอาหารมีความหลากหลายแสดงดังตาราง 2 ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดยา และสภาวะร่างกายผู้ป่วย เช่น ความคงตัวของยาในสภาวะที่เป็นกรดของกระเพาะอาหาร ความทนต่อการบริหารยา อาหารอื่นที่รับประทานร่วมด้วย ระยะเวลาที่อาหารถูกขับจากกระเพาะไปสู่ลำไส้เล็ก หลาย ๆ ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยาต้านแบคทีเรียชนิดรับประทาน ทารก และผู้สูงอายุมากกว่า 60 ปีมีแนวโน้มที่จะมีความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดต่ำลง ดังนั้น การดูดซึมยาบางชนิดที่จำเป็นต้องอาศัยสภาวะที่เป็นกรดในการแตกตัวจึงอาจลดลงได้ นอกจากนี้ ยังมีภาวะอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อการดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารได้ เช่น ประสิทธิภาพการทำงานของไต การมีเม็ดโลหิตขาวในเลือดต่ำ (neutropenia) หรือ ภาวะที่ร่างกายมีภูมิคุ้มกันต่ำ ประสิทธิภาพการทำงานของระบบทางเดินอาหาร ตลอดจนความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วยเอง (Chrysanthopoulos, *et al.*, 1989; Paladino, *et al.*, 1991b)

ตาราง 2 ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านแบคทีเรียชนิดรับประทานที่ใช้ในผู้ใหญ่

Group agent	Absorption (%)	Usual dosage	Peak serum level (mg/L)	Protein binding (%)	Half-life (hr)
<b>Penicillins</b>					
Amoxicillin	74-92	500 mg q8hr	3.5-5.0	17-20	1

ตาราง 2 (ต่อ)

<b>Group agent</b>	<b>Absorption (%)</b>	<b>Usual dosage</b>	<b>Peak serum level (mg/L)</b>	<b>Protein binding (%)</b>	<b>Half-life (hr)</b>
Amoxicillin/clavulana te	60	500 mg q8hr	3.7-4.8	18-25	1
Ampicillin	30-55	500 mg q6hr	6	20	0.7-1.4
Dicloxacillin	35-76	500 mg q8hr	10-18	75-97	0.3-0.9
Penicillin	60-73	500 mg q6hr	4.9-6.3	75-89	0.5
<b>Cephalosporins</b>					
Cephalexin	90-100	500 mg q6hr	15-18	10-19	0.6-1.3
Cephradine	90-95	500 mg q6hr	15-18	10-19	0.6-1.3
Cefaclor	>52-95	500 mg q6hr	13-15	20-25	0.6-1
Cefprozil	71-95	500 mg q12hr	8.2-10.4	36-45	0.9-1.4
Cefuroxime axetil	30-52	500 mg q12hr	7	33-50	1-2
Cefixime	30-50	400 mg q24hr	3.7-4.8	48-69	3.1-3.8
Cefpodoxime	29-53	400 mg q12hr	3.9-4.5	18-30	2.2-2.8
Loracarbef	90	400 mg q12hr	14	25	0.7-1
<b>Macrolides</b>					
Azithromycin	37	500 mg q24hr	0.04-4	7-50	35-72
Clarithromycin	55	500 mg q12hr	0.6-1.3	42-70	4.3-7



Erythromycin	Depends on salt of drug used	500 mg q6hr	0.3-3.8	65-90	1.5-3
--------------	------------------------------	-------------	---------	-------	-------

---

**Tetracyclines**

Doxycycline	>90 with food	200 mg q12hr	2.5	90	18
Tetracycline	>90 with food	500 mg q12hr	3.5	65	8

**ตาราง 2 (ต่อ)**

Group agent	Absorption (%)	Usual dosage	Peak serum level (mg/L)	Protein binding (%)	Half-life (hr)
	food				
<b>Quinolones</b>					
Ciprofloxacin	65-85	500 mg q12hr	2.5	15-40	3.5-6
Ofloxacin	98	400 mg q12hr	5.5		7
Lomefloxacin	90-98	400 mg q24hr	3-4.7	10	7-8
<b>Others</b>					
Chloramphenicol	75-90	500 mg q6hr	10-13	25-60	1.5-3.5
Clindamycin	90	300 mg q6hr	3.6	94	2-3
Metronidazole	80	500 mg q8hr	11.5	<20	5-10
Trimethoprim-sulfamethoxazole	70-90	160 mg/800 mg q12hr	1-2 40-60	44 70	8-11 10-13

---

ที่มา: Macgregor, 1997

สิ่งจำเป็นอย่างมากที่ต้องคำนึงถึงคือ ประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียไม่ว่าจะเป็นยาชนิดฉีด หรือชนิดรับประทาน ยาชนิดรับประทานที่ถูกดูดซึมได้ดี ให้ค่า bioavailability ดี ทำให้ได้ระดับยาในเลือดและเนื้อเยื่อเช่นเดียวกับยาฉีด บริหารยาได้สะดวก และไม่เกิดอันตรกิริยากับยาและอาหารจัดเป็นคุณสมบัติในอุดมคติของยารับประทานที่ควรเลือกใช้ต่อจากยาฉีด (Vogelman, *et al.*, 1988; Offman, *et al.*, 2000) โดยเฉพาะยารับประทานที่สามารถให้ระดับยาในซีรัม และเนื้อเยื่อเช่นเดียวกับยาฉีดจะสามารถทำให้มั่นใจได้ว่าประสิทธิภาพในการรักษาน่าจะไม่แตกต่างกันดังตาราง 3

ตาราง 3 ยาต้านแบคทีเรียที่มี bioavailability ดีทั้งยาชนิดฉีด และชนิดรับประทาน

<b>Antimicrobials</b>
Amoxicillin
Doxycycline
Minocycline HCl
Trimethoprim-sulfamethoxazole
Azithromycin
Metronidazole
Chloramphenicol
Levofloxacin
Ciprofloxacin
Clindamycin

ที่มา: Cunha, 1997b

### 2.3.2 ภาวะผู้ป่วย

ภาวะของผู้ป่วยเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญมาก หลังจากภาวะการติดเชื้อดีขึ้นซึ่งพิจารณาได้จากอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ แล้ว ผู้ป่วยที่

สามารถดื่มน้ำหรือรับประทานยาได้ ไม่ได้มีภาวะที่รบกวนการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร เช่น อาเจียนหรืออุจจาระร่วงเฉียบพลันอย่างรุนแรง แม้แต่ผู้ป่วยที่ใช้ nasogastric tube ก็ยังสามารถเปลี่ยนมาใช้ยาด้านแบคทีเรียชนิดรับประทานได้โดยอาจบดเม็ดยา หรือให้ในรูปแบบยาน้ำแทน (Craig and Ebert, 1991b; Drusano, 1988) แต่มีโรคติดเชื้อบางตำแหน่งที่ยาด้านแบคทีเรียแพร่ผ่านไปถึงได้ค่อนข้างยาก เช่น การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมองและที่เยื่อปอด ซึ่งเป็นการติดเชื้อที่รุนแรง ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องใช้ยาด้านแบคทีเรียชนิดฉีดเท่านั้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ติดเชื้อ HIV ก็เป็นกลุ่มที่ควรได้รับยาด้านแบคทีเรียชนิดฉีดเพื่อความปลอดภัย (Vogelman, 1988) จึงไม่พบการศึกษาหลักการการเปลี่ยนยาด้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

## 2.4 การศึกษาทางคลินิก

จากหลักการทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยาด้านแบคทีเรีย และสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการเปลี่ยนยาด้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน ได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคติดเชื้อหลายประเภท เช่น pulmonary infection, skin and soft tissue infection, urinary tract infection, bone and joint infection และ intra-abdominal infection (Bouza, *et al.*, 1989; Zhanel, *et al.*, 1991; Vogel, 1994b; Craig and Andes, 1995a; Sutherland, 1995; Paladino, 1997a; Warren, *et al.*, 2000) ในปี 1985 Shann และคณะ (1985) ได้เริ่มศึกษาผู้ป่วยเด็กที่เป็น severe pneumonia โดยศึกษาการเปลี่ยนยา chloramphenicol จากชนิดฉีดมาเป็นชนิดรับประทาน พบว่าให้ผลการรักษาที่ดี แต่ยังไม่มีการศึกษาเรื่องดังกล่าวมากนัก จนในปี 1987 Quintiliani และคณะ (1987) ได้รวบรวมและจัดตั้งองค์กรสำหรับศึกษาเรื่องการเปลี่ยนยาด้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานขึ้น โรคที่มีการศึกษาค่อนข้างมากจนถึงปัจจุบันนี้ได้แก่ community-acquired pneumonia พบว่าการเปลี่ยนให้ผู้ป่วยใช้ยารับประทานเร็วขึ้นสามารถลดระยะเวลาในการอยู่โรงพยาบาลและประหยัดค่าใช้จ่ายได้ (Parsch and Paladino, 1997a; Ramirez, *et al.*, 1999e)

### 2.4.1 การศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรค pneumonia

ยาด้านแบคทีเรียชนิดฉีดที่นำมาศึกษาในผู้ป่วยโรคติดเชื้อบริเวณปอดมีหลายกลุ่ม การเลือกใช้จะขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อที่พบ หรือคาดว่าเป็นสาเหตุ ประกอบกับคุณลักษณะของยา

(Cunha, 1996a; Houck, *et al.*, 2001) ดังตาราง 4 ในช่วงแรกของผู้ป่วยได้รับยาชนิดฉีด ระดับยาในเลือดจะเพิ่มขึ้นจนถึงระดับที่ทำลายเชื้อได้อย่างรวดเร็วโดยแพร่ผ่าน alveolar-capillary membrane เข้าไปสู่ alveolar lining fluid และ interstitium มีผลลดจำนวนเชื้อก่อโรคในปอดลงได้มากจนผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาชนิดรับประทานในภายหลัง ซึ่งในระหว่างนี้จะมีการแพร่ผ่านยาโดยยังคงมีความเข้มข้นในระดับที่ทำลายเชื้อได้ แต่ความเข้มข้นนั้นอาจต่ำกว่าที่เคยได้รับจากยาชนิดฉีด แต่เนื่องจากปริมาณเลือดที่ไหลเวียนไปยังปอดมีมาก ประกอบกับเชื้อก่อโรคลดปริมาณลงแล้ว และสภาวะผู้ป่วยที่ดีขึ้น ยาชนิดรับประทานจึงสามารถคงประสิทธิภาพในการรักษาต่อไปได้จนผู้ป่วยหายจากโรค (Cunha, 1996a; Ramirez and Bordon, 2001c)

ตาราง 4 ตัวอย่างการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานที่ใช้ ใน community-acquired pneumonia ของ Winthrop-University Hospital, Mineola, New York

Cause of pneumonia	Initial IV therapy (3 days)	Oral therapy (after 3 days)
<b>Common pathogens</b>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ofloxacin	Ofloxacin
<i>Moraxella catarrhalis</i>	or	or
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Doxycycline	Doxycycline
<i>Legionella species</i>		or
<i>Mycoplasma species</i>		Azithromycin
<i>Aspiration pneumonia</i> <sup>1</sup>		
<b>Uncommon pathogens</b>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporins	Cephalosporins
	Fluoroquinolone	Fluoroquinolone
<i>Staphylococcus aureus</i>	Antistaphylococcal penicillin	Antistaphylococcal
	Antistaphylococcal cephalosporins	cephalosporins
	cephalosporins	
Group A streptococcus	any Beta-lactam antibiotics	Cephalosporins
Penicillin-resistant	Doxycycline	Doxycycline
<i>S. pneumoniae</i>	Vancomycin	Ofloxacin
	Ofloxacin	Clindamycin HCl
	Clindamycin phosphate	

ที่มา: Cunha, 1996a

<sup>1</sup> refers to cases caused by oral anaerobes which are sensitive to almost all antibiotics.

Community-acquired pneumonia จัดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 6 และทำให้มีการเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในตามโรงพยาบาลต่าง ๆ สูงถึง 900,000 ครั้งต่อปีในประเทศสหรัฐอเมริกา (Siegel, 1999a) ได้มีการศึกษาการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน และพบว่าช่วยลดจำนวนวันที่พักในโรงพยาบาล และยังลดค่าใช้จ่ายลง (Rhew, *et al.*, 1998a; Marrie, *et al.*, 2000) โดยมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่รับการรักษา ดังเช่นที่ Ramirez และคณะ (1995d) ได้ประเมินผลทางคลินิก และระยะเวลาที่ผู้ป่วย 75 รายพักรักษาในโรงพยาบาลด้วย community-acquired pneumonia โดยได้รับยาฉีด ceftriaxone หรือ ceftizoxime และเปลี่ยนมาใช้ยา รับประทาน ceftizoxime ทันทีเมื่อเข้าเกณฑ์ที่ตั้งไว้ พบว่าสามารถลดระยะเวลาเฉลี่ยในการอยู่โรงพยาบาลจาก 6 วันเป็น 4 วัน หลังจากเริ่มใช้เกณฑ์ที่กำหนดไว้ นอกจากนี้ จากการติดตามผู้ป่วยหลังถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเป็นเวลา 3-5 สัปดาห์ที่แผนกผู้ป่วยนอก พบว่าอัตราผู้ป่วยหายจากโรคสูงถึง 99%

Chan และคณะ (1995) สุ่มผู้ป่วย 541 รายที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง โดยให้รับยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีดตามด้วยยาชนิดรับประทาน คือ amoxicillin/clavulanate หรือยาในกลุ่ม cephalosporins พบผลการรักษาในลักษณะเดียวกันกับ Ramirez และคณะว่าการใช้ยาชนิดรับประทานรักษาในลักษณะดังกล่าวมีประสิทธิภาพดีเทียบเท่ากับการรักษาด้วยยาชนิดฉีดเพียงอย่างเดียว และยังสามารถลดระยะเวลาที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลลงได้ 3 วัน

Omidavari และคณะ (1998) ได้เปรียบเทียบผลการรักษา และค่าใช้จ่ายที่ประหยัด ได้ระหว่างการให้ยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีด 7 วันกับการใช้เพียง 2 วันแล้วตามด้วยยาต้านแบคทีเรียชนิดรับประทานในผู้ป่วย community-acquired pneumonia จำนวน 95 รายพบว่า ระยะเวลาในการรักษาโดยเฉลี่ย และอัตราการหายจากโรคไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มนี้ แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาชนิดรับประทานมีระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลที่สั้นกว่า และเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่าคือ 2,953 เหรียญสหรัฐ เทียบกับอีกกลุ่มหนึ่งที่เสียค่าใช้จ่าย 5,002 เหรียญสหรัฐ

ประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจคือ ช่วงเวลาใดที่ผู้ป่วยโรค community-acquired pneumonia ควรเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดรับประทาน แม้ว่าจะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ได้มีการศึกษาจาก Halm และคณะ (1998) ในผู้ป่วย 686 รายที่นอนรักษาในโรงพยาบาลด้วย community-acquired pneumonia เพื่อหาระยะเวลาที่อาการทางคลินิกเริ่มดีขึ้นพบว่า สัญญาณชีพต่าง ๆ เริ่มมีแนวโน้มเป็นปกติภายในวันที่ 2 หรือ 3 ของการนอนในโรงพยาบาล สอดคล้องกับการศึกษาของ

Weingarten และคณะ (1994b) ที่พบว่าค่ามัธยฐานของเวลาที่สัญญาณชีพ ระดับความรู้สึกตัว และความสามารถของผู้ป่วยในการรับประทานอาหารทางปากได้อยู่ที่วันที่ 3 โดยอาศัยวิธีการตรวจร่างกายที่นิยมใช้ทั่วไป ดังนั้น จึงมีคำแนะนำว่าในช่วงนี้น่าจะพิจารณาใช้หลักการ conversion therapy ได้

Weingarten และคณะยังได้กำหนดเกณฑ์การเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน จากนั้นนำมาศึกษาในผู้ป่วยโรค pneumonia จำนวน 503 รายที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ ผลคือ ณ วันที่ 3 ของการนอนในโรงพยาบาลมีผู้ป่วย 33% ที่จัดว่าเหมาะสมที่จะเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ และผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถออกจากโรงพยาบาลได้ในวันถัดไป

บางการศึกษาพบว่าสามารถใช้ conversion therapy ได้ค่อนข้างเร็ว Siegel และคณะ (1996b) ได้ศึกษาในผู้ป่วย 73 รายที่เป็น community-acquired pneumonia แต่แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม แต่ละกลุ่มได้รับยาฉีด cefuroxime เป็นเวลา 2, 5 และ 10 วัน โดย 2 กลุ่มแรกได้รับยารับประทาน cefuroxime axetil ต่อจากยาฉีด เพื่อให้ทุกกลุ่มได้รับยาต้านแบคทีเรียเป็นเวลา 10 วันเท่ากัน อัตราการหายจากโรคที่พบไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วย 3 กลุ่ม แต่ระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลลดลง 5 วันในกลุ่มที่ได้รับยาชนิดฉีด 2 วัน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาชนิดฉีดทั้ง 10 วัน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ติดตามผู้ป่วยหลังถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลแบบการศึกษาของ Ramirez และคณะ (1995d)

นอกจากนี้ มีผู้ศึกษาในประเด็นอื่นเกี่ยวกับยาชนิดฉีดที่ผู้ป่วยได้รับก่อนใช้ยาชนิดรับประทานว่าส่งผลกระทบต่อผลการรักษาหรือไม่ Brande และคณะ (1997) ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาฉีด cefuroxime ในขนาด 3 ครั้งต่อวัน กับ 2 ครั้งต่อวัน ตามด้วยยารับประทาน cefuroxime axetil จนครบ 7 วันในผู้ป่วยที่เป็น community-acquired pneumonia พบว่าอัตราการหายจากโรคเป็น 79% และ 84% ตามลำดับ

ในทางปฏิบัติ แพทย์มักยังไม่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล แม้จะเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดรับประทานแล้ว Rhew และคณะ (2001c) ได้สังเกตกลุ่มผู้ป่วย 144 รายที่รักษาตัวในโรงพยาบาล และถูกวินิจฉัยตามเกณฑ์ว่าเป็น low-risk pneumonia ผู้ป่วยทุกรายได้รับการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน ในจำนวนนี้ 102 รายยังคงพักอยู่ในโรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการหลังจากเปลี่ยนมารับประทานยาแล้ว ในขณะที่อีก 42 รายสามารถออกจากโรงพยาบาลได้เลยในวันที่เปลี่ยนไปใช้ยารับประทาน ผู้ศึกษาพบว่าทำให้ผู้ป่วยพักในโรงพยาบาล

ต่อนั้นไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ และหากไม่ใช้วิธีการนี้ คาดว่าจะสามารถลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลไปได้ 1 วันต่อรายซึ่งคิดเป็นจำนวนเงินที่ประหยัดได้ถึง 57,200 เหรียญสหรัฐในช่วงเวลา 22 เดือนที่ทำการศึกษา

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรค community-acquired pneumonia มีจำนวนค่อนข้างมาก แต่ส่วนใหญ่มักไม่มีกลุ่มควบคุม หรือมีแต่เป็นลักษณะ historical control นอกจากนี้ แต่ละการศึกษามีความหลากหลายในการออกแบบวิธีการศึกษา รวมถึงเกณฑ์ที่ใช้ในการเปลี่ยนยาตามแบบที่เรียกจากชนิดคิดเป็นชนิดรับประทานซึ่ง Rhew และคณะ (2001c) ได้ทำ meta-analysis ของการศึกษาเหล่านี้ พบว่าความหลากหลายดังกล่าว ทำให้ผลการศึกษาที่ได้แสดงตัวเลขแตกต่างกันไป แม้ว่าจะให้ผลในทำนองเดียวกัน คือ เป็นวิธีที่ปลอดภัยต่อผู้ป่วย และสามารถลดค่าใช้จ่ายลงได้ ส่วนระยะเวลาในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล จะลดได้หรือไม่นั้นยังไม่เป็นที่ชัดเจน เนื่องจากสภาพผู้ป่วย สถานที่ทำการศึกษา และวิธีการศึกษามีความแตกต่างกันดังตาราง 5 และ 6 อย่างไรก็ตาม เกณฑ์ที่มักใช้ในแทบทุกการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยไม่มีภาวะไข้ อาการทางคลินิกของ community-acquired pneumonia เช่น ไอ หอบเหนื่อย ดีขึ้น และสามารถรับประทานยาได้ แต่ผู้ป่วยจะสามารถถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้หรือไม่มักพิจารณาถึงโรค หรือภาวะอื่นที่เป็นร่วมด้วยเป็นสำคัญ ดังตาราง 7 และ 8



ตาราง 5 ผลการวิเคราะห์ระยะเวลาการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย community-acquired pneumonia จากการศึกษาแบบ prospective interventional controlled trials

Source, y	Intervention Group		Control Group		$\delta$ Length of Stay, d <sup>1</sup>
	No. of Subjects	Length of Stay, d <sup>1</sup>	No. of Subjects	Length of Stay, d <sup>1</sup>	
Marrie <i>et al</i> , 2000	9 <sup>2</sup>	8.2 (8.1 to 8.3)	10 <sup>2</sup>	9.6 (9.5 to 9.7)	-1.4 (-3.35 to 0.55)
Rhew <i>et al</i> , 1998	67	3.6 (3.5 to 3.7)	85	3.5 (3.4 to 3.6)	0.1 (-0.87 to 1.07)
Omidvari <i>et al</i> , 1998	58	7.3 (7.1 to 7.5)	37	9.7 (9.4 to 10)	-2.4 (-4.85 to 0.05)
Siegel <i>et al</i> , 1996 <sup>3</sup>	16	6.0 (4.4 to 7.6)	15	11.0 (10.5 to 11.6)	-5.0 (-6.67 to -3.33)
	15	8.0 (6.9 to 9.1)	...	...	...
Weingarten <i>et al</i> , 1996	68	4.0 (3.6 to 4.4)	78	4.2 (3.9 to 4.5)	-0.2 (-0.67 to 0.27)
Hendrickson and North, 1995 <sup>4</sup>	16	4.8	15	6.0	-1.2
Pooled	249	6.0 (4.4 to 7.7)	240	7.6 (4.9 to 10.3)	-1.64 (-3.30 to 0.02)
					Without the studies by Rhew and Weingarten and colleagues: -3.04 (-4.90 to -1.19) <sup>5</sup>

<sup>4</sup>ที่มา: Rhew, *et al.*, 2001c

<sup>1</sup>Data are given as the mean (95% confidence interval).

<sup>2</sup>Length of Stay comparison was made between 9 intervention sites (716 patients) and 10 control sites (1027 patients). Other studies compared length of stay at the patient level.

<sup>3</sup>Ellipses indicate data not applicable.

<sup>4</sup>This article was excluded from meta-analysis because the SD or 95% confidence intervals were not provided in the study.

<sup>5</sup>The studies by Rhew and Weingarten and colleagues recommended an intervention length of stay that was longer than or equal to the control length of stay.

ตาราง 6 ลักษณะต่างๆที่พบจากการศึกษาแบบ prospective controlled trials ที่อาจเป็นปัจจัยกวนต่อการวิเคราะห์ระยะเวลาการพักรักษาตัวใน  
โรงพยาบาลของผู้ป่วย community-acquired pneumonia<sup>1</sup>

Source, y	Outcome				Subjects Lost to Follow-up or Excluded Due to Protocol Violation (Based on ITT) <sup>3</sup>
	Death	Complications <sup>2</sup>	Readmissions	Intolerance to the Oral Antibiotic	
Marrie <i>et al</i> , 2000	I, 2.4%; and C, 2.5%	I, 4.6%; and C, 4.0%	I, 3.6%; and C, 2.9%	NA	5% (1/20) of hospital (from I)
Rhew <i>et al</i> , 1998	NA	NA	I, 7.7%; and C, 8.5%	NA	37% (90/242)
Omidvari <i>et al</i> , 1998	NA (5 deaths occurred after hospitalization; deaths were related to underlying disease)	“Similar” rate between the patients in the I and C groups who were hospitalized >10 d	NA	I, 1/58 (2%); and C, 1/37 (3%)	30% (40/135) (majority from C)
Siegel <i>et al</i> , 1996	NA	4 patients (7%): I1, 1; I2, 2; and C, 1	NA	NA	24% (18/75)
Weingarten <i>et al</i> ,	I, 0%; and C, 0% (95%	4 patients (2.7%)	Total, 4.1%	NA	32% not able to be contacted 1 mo

1996

CI, 0%-25%)

(none life threatening) (95% CI, 1.3%-  
9.2%)

after discharge; 1-mo survival status

ตาราง 6 (ต่อ)

Source, y	Outcome				Subjects Lost to Follow-up or Excluded Due to Protocol Violation (Based on ITT) <sup>3</sup>
	Death	Complications <sup>2</sup>	Readmissions	Intolerance to the Oral Antibiotic	
Hendrickson and North, 1995	NA	NA	NA	NA	not available for 0.7% 0% (0/31)

ที่มา: Rhew, *et al.*, 2001c

<sup>1</sup>ITT indicates intention-to-treat analysis; I, intervention group; C, control group; NA, not addressed; I1, intervention 1; I2, intervention 2; and CI, confidence interval.

<sup>2</sup>Complications experienced during hospitalization may include respiratory tract failure, system sepsis, empyema, new onset of congestive heart failure, atrial fibrillation, stroke, pulmonary infarction, myocardial infarction, or necrotizing pneumonia.

<sup>3</sup>A protocol violation includes signing out of the hospital against medical advice.

ตาราง 7 เกณฑ์ต่างๆที่ใช้ในการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานใน community-acquired pneumonia<sup>1</sup>

Source, y	Early Switch Criteria								
	No Fever of Respiratory Tract Signs and Symptoms	Improvement or Resolution of Respiratory Tract Signs and Symptoms	Able to Take Oral Antibiotic s	Normal or Normalizin g WBC Count	Hemodynami c Stability <sup>2</sup>	“Clinically Stable” or “No Unstable Comorbid Diseases”	No Other Sites of Infection <sup>3</sup>	Improving or Stable Chest Radiograph	No Short- term Mental Status Change
Marrie <i>et al</i> , 2000	x	x	x	...	x	...	x	...	...
Ramirez <i>et al</i> , 1999	x	x	x	x	...	...	...	...	...
Ramirez, 1998	x	x	x	x	...	...	...	...	...
Omidvari <i>et al</i> , 1998	x	x	...	...	...	...	...	x	...
Rhew <i>et al</i> , 1998	x	x	x	...	x	x	x	...	x

Ross <i>et al</i> , 1997 <sup>4</sup>	x	x	...	...	...	x	...	x	...
Weingarten <i>et al</i> ,	x	x	x	...	x	x	x	...	x

ตาราง 7 (ต่อ)

Source, y	Early Switch Criteria								
	No Fever	Improvement or Resolution of Respiratory Tract Signs and Symptoms	Able to Take Oral Antibiotic s	Normal or Normalizin g WBC Count	Hemodynami c Stability <sup>2</sup>	“Clinically Stable” or “No Unstable Comorbid Diseases”	No Other Sites of Infection <sup>3</sup>	Improving or Stable Chest Radiograph	No Short- term Mental Status Change
1996 Ramirez <i>et al</i> ,	x	x	x	x	...	...	...	...	...
1995 Hendrickson and North,	x	...	...	x	x	x	...	...	...
1995 <b>Total</b>	9 (100%)	8 (89%)	6 (67%)	4 (44%)	4 (44%)	4 (44%)	3 (33%)	2 (22%)	2 (22%)



ที่มา: Rhew, *et al.*, 2001c

<sup>1</sup>x indicates the criterion is present; WBC, white blood cells; and ellipses, data not applicable.

<sup>2</sup>For example, absence of hypotension, tachycardia, or dehydration with hypernatremia.

<sup>3</sup>Or negative blood culture results.

<sup>4</sup>An early switch and early discharge intervention is a component of clinical pathway. Listed as discharge criteria in the study, but applied as switch criteria

ตาราง 8 เกณฑ์ต่างๆที่ใช้พิจารณาเพื่อจำหน่ายผู้ป่วย community-acquired pneumonia ออกจากโรงพยาบาล<sup>1</sup>

Source, y	Early Discharge Criteria <sup>2</sup>						Recommend Day of Switch From Parenteral to Oral antibiotics	Type of Oral Antibiotic	Recommended Day of Discharge
	Care of Comorbid Disease	Need for Diagnostic Workup	Social Needs	Stable After Observation	Normal WBC Count	Normal Oxygenation			
Marrie <i>et al</i> , 2000	x	...	...	...	x	x	...	S	...
Ramirez <i>et al</i> , 1999	x	x	x	...	...	...	3	A	3
Rhew <i>et al</i> , 1998	x	...	...	...	...	...	3	A	4
Weingarten <i>et al</i> , 1996	x	...	...	...	...	...	3	A	4
Ramirez <i>et al</i> , 1995	...	...	...	x	...	...	After criteria were met	S	After 1 d of observation
Total	4 (80%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	...	...	...

ที่มา: Rhew, *et al.*, 2001c

<sup>1</sup>WBC indicates white blood cells; X, the criterion is present; S, specified; A, any; and ellipses, data not applicable.

<sup>2</sup>Examples of some of the early discharge criteria are as follows: 1, care of congestive heart failure; 2, need for bronchoscopy for a lung mass; 3, an unstable home situation; 5,  $\leq 12 \times 10^9 /L$ ; and 6, oxygen saturation  $> 90\%$  with room air (for patients with chronic obstructive pulmonary disease,  $PO_2 > 60$  mm Hg and  $PCO_2 < 45$  mm Hg

ในแต่ละการศึกษา ยาด้านแบคทีเรียที่ใช้รักษา community-acquired pneumonia มีความหลากหลายแตกต่างกันไป ในต่างประเทศมีแนวทางที่นิยมใช้กันคือของ British Thoracic Society (BTS) และ American Thoracic Society (ATS) ซึ่งได้แนะนำแนวทางในการรักษาแบบ empirical therapy ในผู้ป่วย mild to moderate และ very severe pneumonia ยาที่แนะนำให้ใช้มีความแตกต่างกันบ้าง เช่นแนวทางตาม BTS แนะนำให้ใช้ยารับประทานเป็น amoxicillin หรือ clarithromycin ถ้าผู้ป่วยเป็น mild to moderate severe pneumonia และใช้ยารับประทาน ciprofloxacin, amoxicillin หรือ co-amoxiclav และ clarithromycin สำหรับ very severe pneumonia ในขณะที่ ATS แนะนำให้ใช้ยาด้านแบคทีเรียชนิดรับประทานในกลุ่ม fluoroquinolones, doxycycline, trimethoprim หรือ chloramphenicol ในผู้ป่วย moderate และ very severe pneumonia community-acquired pneumonia (Weingarten, *et al.*, 1996a; Rhew, *et al.* 1998b)

สำหรับยาในกลุ่ม fluoroquinolones ตัวใหม่ ๆ ในระยะหลังได้มีการศึกษากันมาก เกี่ยวกับการนำมารักษา pneumonia (Amodio-Groton, *et al.*, 1996; Davey, 1999; Dresser, *et al.*, 2001) การศึกษาส่วนหนึ่งชี้ให้เห็นว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาในกลุ่ม third generation cephalosporins โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคเรื้อรัง ผู้สูงอายุ หรือผู้ที่ต้องเข้ารับการรักษแบบผู้ป่วยใน อย่างไรก็ตาม ผู้ทำการศึกษา และแพทย์ไม่น้อยที่ยังให้ความสนใจเกี่ยวกับค่า MIC<sub>90</sub> ที่พบว่ามีค่าเป็นช่วงแคบ ๆ เมื่อเป็นเชื้อแกรมบวกชนิดทรงกลม (gram positive cocci) ที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ ดังนั้น บางการศึกษาจึงยังมีข้อจำกัดว่าควรจะใช้ยากลุ่ม quinolones ในการรักษาโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจจากเชื้อแกรมลบเท่านั้น (Gangji, *et al.*, 1989; Thys, *et al.*, 1989; Cooke, *et al.*, 1993)

ตัวอย่างยาด้านแบคทีเรียที่ใช้ และผลการรักษาเมื่อมีการเปลี่ยนยาด้านแบคทีเรียจากชนิดคิดเป็นชนิดรับประทานในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น community-acquired pneumonia และโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างจากการศึกษาต่าง ๆ แสดงดังตาราง 9

ตาราง 9 การศึกษา conversion therapy ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง

Study	Type of infection	Treatment regimen		Clinical outcome (%)
		Intravenous	Oral	
Vogel <i>et al.</i>	LRTI <sup>1</sup>	Cefotaxime, 7-10 days	-	94

ตาราง 9 (ต่อ)

Study	Type of infection	Treatment regimen		Clinical outcome (%)
		Intravenous	Oral	
		Cefotaxime, 2-3 days	Cefixime, 5-8 days	94
<b>Khan and Basir</b>	Respiratory tract infection	Ceftazidime, 7 days	-	90
		Ciprofloxacin, 6 days	Ciprofloxacin, 5 days	91
<b>Paladino et al.</b>	LRTI	Unspecified > 8 days	-	83
		Unspecified 3 days	Ciprofloxacin > 5 days	79
<b>Brambilla et al.</b>	LRTI	Cefuroxime, 2-3 days	Cefixime, 6 days	100
		Ceftriaxone, 2 days	Co-amoxiclav, 6 days	94
<b>Feist</b>	LRTI	Ofloxacin, 3 days	Ofloxacin, 4-7 days	94
		Co-amoxiclav, 3 days	Co-amoxiclav, 4-7 days	94
<b>Khajalia et al.</b>	LRTI	Ofloxacin, 3 days	Ofloxacin, 4-7 days	100
		Co-amoxiclav, 3 days	Co-amoxiclav, 4-7 days	94
<b>Ramirez et al.</b>	Pneumonia	Ceftizoxime or Ceftriaxone, 1-6 days	Cefixime, 10 days	99
<b>Gentry et al.</b>	Pneumonia	Ofloxacin, 6 days	Ofloxacin, 7 days	92
<b>Ramirez &amp; Akhee</b>	Pneumonia	Ceftriaxone+ Erythromycin, 3 days	Clarithromycin, 7-11 days	100
<b>Kastanakis et al.</b>	LRTI	Cefuroxime, 2-3 days	Cefuroxime, 5 days	95
		Co-amoxiclav, 2-3 days	Co-amoxiclav, 5 days	90

ตาราง 9 (ต่อ)

Study	Type of infection	Treatment regimen		Clinical outcome (%)
		Intravenous	Oral	
Britton	LRTI	Cefuroxime, 2-3 days	Cefuroxime, 5 days	87
		Co-amoxiclav, 2-3 days	Co-amoxiclav, 5 days	93
Kohl	LRTI	Cefuroxime, 3-4 days	Cefuroxime axetil, 8-10 days	96
		Cefotiam, 7-9 days	-	90
Zuch <i>et al.</i>	Broncho-pneumonia	Ceftriaxone, 10 days	-	97
		-	Cefpodoxime, 10 days	95

ที่มา: Khan and Basir, 1989; Khajalia, 1990; Zuch, *et al.*, 1990; Feist, 1991; Paladino, *et al.*, 1991b; Brambilla, *et al.*, 1992; Vogel, 1994b; Ramirez, *et al.*, 1995d; Gentry, *et al.*, 1998d; Nathwani, 1998

<sup>1</sup> = Lower respiratory tract infection

#### 2.4.2 การศึกษาในโรคติดเชื้ออื่น ๆ

หลักการก่อโรคติดเชื้อโดยทั่วไป เมื่อเชื้อก่อโรคเข้ามาในร่างกาย จะเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดย cytokines ต่าง ๆ จะถูกหลั่งออกมา ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบ ณ ตำแหน่งที่ติดเชื้อ และอาจลุกลามไปทั่วทั้งร่างกาย การตอบสนองต่อการอักเสบ ณ ตำแหน่งที่ติดเชื้อ มักจะเป็นสาเหตุของอาการ และอาการแสดงที่บ่งว่ามีการติดเชื้อตรงตำแหน่งนั้น ๆ ในขณะที่การตอบสนองต่อการอักเสบแบบทั่วทั้งระบบมักเป็นสาเหตุของภาวะไข้ และเม็ดโลหิตขาวในเลือดสูง

(leukocytosis) เมื่อจำนวนของเชื้อก่อโรค ณ ตำแหน่งที่ติดเชื้อมีจำนวนลดลงจากผลของยาต้านแบคทีเรีย และกลไกของร่างกายผู้ป่วยเอง การสร้าง cytokines ต่าง ๆ ก็จะลดลงด้วย ทำให้ภาวะไข้และเม็ดโลหิตขาวในเลือดสูงเริ่มเข้าสู่ภาวะปกติ อาการ และอาการแสดงต่าง ๆ ก็ดีขึ้นเช่นกัน ซึ่งจะ เป็นจุดบ่งชี้ว่ากระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นลดลงแล้ว และสามารถนำมาใช้อ้างอิงเป็นเกณฑ์เพื่อ แสดงให้เห็นว่าไม่มีความจำเป็นที่ต้องใช้ยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีดต่อไปจนครบระยะเวลาการรักษา แต่สามารถเปลี่ยนมาใช้รับประทานแทนได้ (Vogel, 1995a)

จากหลักการดังกล่าวข้างต้น ทำให้เห็นนอกจากโรค community acquired pneumonia แล้ว ยังพบการศึกษาการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานในโรคติดเชื้ออื่น ด้วย การศึกษาส่วนใหญ่มักเปรียบเทียบการใช้ยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีดอย่างเดียวกับการใช้ยาชนิด ฉีดตามด้วยยาชนิดรับประทาน มีบางส่วนที่เป็นในลักษณะการเปรียบเทียบก่อน และหลังที่จะมีการ ใช้ข้อตกลง หรือเกณฑ์สำหรับเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทาน โดยมุ่งดูผล การรักษาทางคลินิก ควบคู่ไปกับค่าใช้จ่ายที่ประหยัดได้

ในปี 1997 Cunha ได้จัดทำตัวอย่างรายการยาต้านแบคทีเรียชนิดรับประทานที่สามารถเลือกใช้ต่อจากยาชนิดฉีด เพื่อทดลองใช้ที่ Winthrop-University Hospital ดังตาราง 10 ได้ข้อสรุปว่า ควรพยายามให้มี conversion therapy เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้เมื่ออาการทางคลินิกของผู้ป่วย รายนั้น ๆ ดีขึ้น เพราะนอกจากจะประหยัดค่าใช้จ่ายได้อย่างมากแล้ว ยังมีประโยชน์อื่น ๆ ตามมาอีก มาก รวมถึงการลดโอกาสติดเชื้อทางสายสวนหลอดเลือดดำอีกด้วย

ตาราง 10 ตัวอย่างการเปลี่ยนยาต้านแบคทีเรียจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานที่ใช้ ใน Winthrop-University Hospital, Mineola, New York

Infection	Intravenous agent	Oral agent
Acute bacterial meningitis	Ceftriaxone sodium	Chloramphenicol
Biliary tract sepsis	Ampicillin/sulbactam or Cefoperazone sodium	Levofloxacin or Amoxicillin plus Cefixime
<b>Community-acquired pneumonia</b>		
• Typical	Ceftriaxone or Cefizoxime sodium or Levofloxacin	Doxycycline or Azithromycin or Levofloxacin

or Cefuroxime axetil

or Cefixime



ตาราง 10 (ต่อ)

Infection	Intravenous agent	Oral agent
<ul style="list-style-type: none"> <li>Atypical</li> </ul>	Doxycycline or Erythromycin or Levofloxacin	Doxycycline or Azithromycin or Levofloxacin
<b>Intra-abdominal sepsis (excluding biliary tract)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild/moderate</li> </ul>	Ampicillin/sulbactam or Ceftizoxime	Metronidazole plus Levofloxacin or TMP-SMX or Cefixime
<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe</li> </ul>	Meropenam or Metronidazole plus Gentamicin or Ceftriaxone or Levofloxacin	Metronidazole plus Levofloxacin or TMP-SMX or Cefixime
<b>Urosepsis</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gram-negative</li> </ul>	Aminoglycoside or Levofloxacin <sup>1</sup> or Aztreonam	TMP-SMX or Levofloxacin <sup>1</sup> or Cefixime
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gram-positive</li> </ul>	Ampicillin	Amoxicillin or Erythromycin or Levofloxacin
<b>Skin and soft tissue infection</b>	Ceftizoxime	Cephalexin or Cefuroxime axetil or Cefixime

ที่มา: Cunha, 1997b

<sup>1</sup>In case of urosepsis due to urologic instrumentation, use Ciprofloxacin for coverage against *Pseudomonas* species.

Gangji และคณะ (1989) ศึกษาผู้ป่วย septicemia จากเชื้อแกรมลบจำนวน 65 รายที่ถูกส่งมาให้ได้รับยาฉีด ciprofloxacin อย่างเดียวหรือยาฉีดช่วงสั้น ๆ แล้วตามด้วยยารับประทาน พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาฉีดมี 5 ราย (14%) ที่คาดว่าจะการสวนหลอดเลือด

สัมพันธ์กับภาวะ septicemia ที่เป็นอยู่ ส่วน Amodio-groton และคณะ (1996) ได้ศึกษาในลักษณะเดียวกัน พบว่าประหยัดค่าใช้จ่ายได้ 78,000 เหรียญสหรัฐในผู้ป่วย 24 รายที่ใช้ยาต้านปรอทาน ciprofloxacin ต่อจากการใช้ยาชนิดในช่วงสั้น ๆ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้เฉพาะยาชนิดนี้ต่อเนื่องจนครบระยะการรักษา ผลการรักษาที่พบว่ามีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน

Paladino และคณะ (1991b) ได้ศึกษาผู้ป่วยที่ได้ยาชนิด ciprofloxacin 53 รายเทียบกับอีก 52 รายที่มีการเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดรับประทานตัวเดียวกัน หลังจากได้ยาชนิดนี้ไประยะหนึ่ง โดยทั้งหมดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโรคติดเชื้อรุนแรงตามระบบต่าง ๆ และจำเป็นต้องได้รับยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีดอย่างน้อย 8 วัน พบว่าผลการรักษาทางคลินิก และทางพยาธิวิทยาในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน และยังสามารถประหยัดค่ารักษาไปได้โดยเฉลี่ย 293 เหรียญสหรัฐต่อราย หรือคิดเป็น 38 เหรียญสหรัฐต่อวัน ส่วนอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาลกลับไม่แตกต่างกัน เนื่องจากการศึกษานี้ศึกษาเจาะจงที่ยาเพียงชนิดเดียว ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นภาวะ thrombophlebitis พบเพียง 3 ราย แต่ส่วนใหญ่ที่พบเป็นอาการที่เกิดได้ทั่วไปทั้งจากยาชนิดฉีด และชนิดรับประทาน เช่น ผื่น ทำให้ผลรวมไม่แตกต่างกัน อีกทั้งมีปัจจัยกวนต่าง ๆ ในการศึกษาระยะเวลาการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ทำให้ผลที่ได้ไม่ชัดเจน

การศึกษาส่วนมากจะเลือกใช้ ciprofloxacin ทั้งนี้อาจเนื่องจากเป็นยาที่มี bioavailability ดีมาก ออกฤทธิ์ได้ครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่พบได้ทั่วไป จึงสามารถใช้ในผู้ป่วยหลายประเภท ยังมีการศึกษาที่ใช้ยาอื่น เช่น Malfair และคณะ (1996) ได้ประเมินการใช้ยาชนิด cefuroxime และยารับประทาน cefuroxime axetil เมื่อมีการใช้เกณฑ์การเปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานในผู้ป่วยโรคติดเชื้อต่าง ๆ รวมถึงผู้ป่วยที่ติดเชื้อหลังผ่าตัด ผลการรักษาก่อนและหลังใช้เกณฑ์ไม่แตกต่างกันแต่หลังจากใช้เกณฑ์ ระยะเวลาในการอยู่โรงพยาบาลของผู้ป่วยลดลงและประหยัดค่าใช้จ่ายได้ 10 เหรียญสหรัฐต่อรายต่อวัน

บางการศึกษาไม่สามารถเปรียบเทียบการใช้ยาชนิดฉีดอย่างเดียวกัยกับการใช้ยาชนิดฉีดตามด้วยยาชนิดรับประทาน เนื่องจากในหลาย ๆ โรงพยาบาลมีการนำหลักการ conversion therapy มาใช้อยู่บ้างแล้ว เช่น Ahkee และคณะ (1997) ได้สังเกตผู้ป่วยจำนวน 171 รายแบบ prospective study เป็นเวลา 6 เดือน เน้นเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น nosocomial infection และได้ยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีดไม่เกิน 7 วัน พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่สำหรับผู้ป่วยที่แพทย์ไม่สามารถใช้เกณฑ์ conversion therapy ภายใน 7 วันได้ เนื่องจากมีภาวะติดเชื้อที่รุนแรงโดยอาการแสดงของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีภาวะอื่นร่วมเช่น congestive heart failure, diabetes mellitus,

atherosclerosis ซึ่งเป็นภาวะที่คาดว่าน่าจะทำให้การดูดซึมยาจากกระเพาะอาหารไม่ดี แต่ในการศึกษานี้ชี้ว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็สามารถใช้หลักการ conversion therapy ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และปลอดภัยเช่นกัน

จากการที่บางโรงพยาบาลได้มีการใช้ conversion therapy อยู่แล้ว จึงไม่สามารถใช้วิธีสุ่มผู้ป่วยเพื่อเปรียบเทียบได้ จึงกำหนดให้ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ conversion therapy แล้ว แต่แพทย์ไม่ได้เปลี่ยนยาจากชนิดฉีดเป็นชนิดรับประทานเป็นกลุ่มควบคุมไป เพื่อนำไปเปรียบเทียบกับอีกกลุ่มที่มีการเปลี่ยนยาตามเกณฑ์ conversion therapy ที่ตั้งไว้ เช่น Przybylski และคณะ (1997) ได้รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย 242 รายที่มีภาวะต่าง ๆ ได้แก่ urinary tract infection, skin and soft tissue infection, pneumonia, osteomyelitis, pneumothorax และ chest tube prophylaxis ว่าค่าเฉลี่ยของจำนวนวันทั้งหมดที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้เกณฑ์ conversion therapy รับประทานต้านแบคทีเรียสั้นกว่าของกลุ่มที่ไม่ได้ใช้เกณฑ์ดังกล่าวอยู่ 1.53 วัน และในกลุ่มที่ใช้เกณฑ์สามารถลดค่าใช้จ่ายเฉพาะค่ายาต้านแบคทีเรียไปได้ 76 เหรียญสหรัฐต่อราย อย่างไรก็ตาม Lainig และคณะ (1998) ซึ่งทำการศึกษาในทำนองเดียวกันกับ Przybylski และคณะตั้งข้อสังเกตว่า วิธีที่มีประสิทธิภาพที่จะทำให้มี conversion therapy เกิดขึ้น ก็คือควรมีเกณฑ์ที่ตกลงกันไว้ปรากฏอยู่ในแฟ้ม หรือเวชระเบียนผู้ป่วย หรือทำเป็นสิ่งพิมพ์ติดตามหอยผู้ป่วยในที่ที่แพทย์สังเกตเห็นได้ง่าย มากกว่าที่จะเขียนแนะนำลอย ๆ หรือทำเป็นกระดาษจดย่อ ๆ โดยทั้งนี้ จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือจากแพทย์ และบุคลากรอื่น ๆ ด้วย จึงจะสามารถดำเนินการได้ต่อเนื่องในระยะยาว

Zamin และคณะ (1997) ได้ศึกษาอีกแนวทางหนึ่งโดยพิจารณาช่วงเวลาผู้ป่วยยังรับประทานชนิดฉีดทั้งที่สามารถเปลี่ยนเป็นชนิดรับประทานได้แล้ว หลังจากใช้เกณฑ์ conversion therapy มีผลให้ช่วงเวลาดังกล่าวลดลงและลดค่าใช้จ่ายไปได้ 60 เหรียญสหรัฐต่อราย การศึกษานี้ทำในผู้ป่วย 57 รายที่มีภาวะ skin and soft tissue infection หรือ respiratory tract infection

ตัวอย่างชนิดยาต้านแบคทีเรีย ผลการรักษาที่ได้ เมื่อใช้เกณฑ์ conversion therapy ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ แสดงดังตาราง 11

**ตาราง 11** การศึกษา conversion therapy ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อต่าง ๆ

Study	Infection	Drugs	Dosing regimen	Clin resp <sup>1</sup> (%)	Bact resp <sup>2</sup> (%)
<b>Paladino et al.</b>	Mixed infections	Ciprofloxacin <sup>3</sup>	750 mg PO q 12 hr	88	95
		Various beta-lactam, Vancomycin, and aminoglycosides	Varied doses	80	86
<b>Peacock et al.</b>	Mixed infections	Ciprofloxacin <sup>3</sup>	200 mg IV q 12 hr 500 mg PO q 12 hr	76	82
		Ceftazidime	2 g IV q 8 hr	82	84
<b>Gaut et al.</b>	Mixed infections	Ciprofloxacin <sup>3</sup>	200 mg IV q 12 hr 500 mg PO q 12 hr	82	54
		Ceftazidime	1-1.5 g IV q 8-12 hr	71	55
<b>Gentry et al.</b>	Skin & soft tissue	Ciprofloxacin	750 mg PO q 12 hr	97	87
		Cefotaxime	2 g IV q 8 hr	94	83
<b>Gentry et al.</b>	Skin & soft tissue	Ofloxacin	400 mg PO q 12 hr	98	90
		Cefotaxime	2 g IV q 8 hr	98	77
<b>Gentry et al.</b>	Skin & soft tissue	Ciprofloxacin <sup>3</sup>	200 mg IV q 12 hr 750 mg PO q 12 hr	75	78
		Ceftazidime	2 g IV q 8 hr	58	72
<b>DelRosal et al.</b>	Skin & soft tissue	Ciprofloxacin <sup>3</sup>	200 mg IV q 12 hr 500 mg PO q 12 hr	95	88
		Ceftazidime	1 g IV q 12 hr	88	90
<b>Gentry et al.</b>	Osteomyelitis	Ciprofloxacin	750 mg PO q 12 hr	77	77
		Nafcillin plus Amikacin or Ceftazidime	Not stated	79	79
<b>Gentry et al.</b>	Osteomyelitis	Ofloxacin	400 mg PO q 12 hr	74	74
		Cefazolin or	1 g IV q 8 hr	86	86
		Ceftazidime	2 g IV q 8-12 hr		
<b>Bailey et al.</b>	Pyelonephritis	Ciprofloxacin <sup>3</sup>	100 mg IV q 12 hr	88	88

is

ตาราง 11 (ต่อ)

Study	Infection	Drugs	Dosing regimen	Clin resp <sup>1</sup> (%)	Bact resp <sup>2</sup> (%)
			250 mg PO q 12 hr		
		Nelitimicin	2 mg/kg IV q 12 hr	88	88
<b>Cox et al.</b>	Complicated urinary tract infections	Ciprofloxacin <sup>3</sup>	200 mg IV q 12 hr	100	100
		Ceftazidime	500 mg PO q 12 hr 500 mg IV q 8 hr	97	87
<b>Thadepalli et al.</b>	Acute pelvic infections	Ciprofloxacin <sup>3</sup>	300 mg IV q 12 hr 500 mg PO q 12 hr	93	95
		Clindamycin plus Gentamicin	600 mg IV q 6 hr 80 mg IV q 8 hr	90	95
<b>Crombleholme et al.</b>	Acute pelvic infections	Ciprofloxacin <sup>3</sup>	300 mg IV q 12 hr 750 mg PO q 12 hr	94	97
		Clindamycin plus Gentamicin	600 mg IV q 6 hr 1 mg/kg IV q 8 hr	97	100
<b>Fredlung et al.</b>	Comm.acquired pneumonia <sup>4</sup>	Penicillin V Penicillin G	1.6-2 g PO q 8 hr 3 G IV q 8 hr	100 100	NA NA
<b>Zuck et al.</b>	Comm.acquired pneumonia <sup>4</sup>	Cefpodoxime Ceftriaxone	200 mg PO q 12 hr 1 g IM q 24 hr	98 95	94 97
<b>Regnier et al.</b>	Comm.acquired pneumonia <sup>4</sup>	Cefixime Ceftriaxone	200 mg PO q 12 hr 1 g IV q 24 hr	94 98	89 94

ที่มา: Gault, *et al.*, 1989; Gentry, *et al.*, 1989c; Gentry, *et al.*, 1989e; Gentry and Koshedl, 1989a; Peacock, *et al.*, 1989; Gentry and Rodriguez-Gomez, 1991b; Paladino, *et al.*, 1991b; Craig and Andes, 1995a

<sup>1</sup> = clinical response

<sup>2</sup> = bacteriologic response

<sup>3</sup> = indicates step-down therapy

<sup>4</sup> = community acquired pneumonia

### 2.4.3 การศึกษาในผู้ป่วยเด็ก

ผู้ป่วยเด็กมีภาวะภูมิคุ้มกันที่ค่อนข้างต่ำ เมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ แต่การใช้ยารับประทานในเด็กจะให้ประโยชน์อย่างมาก เนื่องจากเด็กมักให้ความร่วมมือในการรับประทานยากว่าการโดนฉีดยาซึ่งทำให้เจ็บปวด และการที่เด็กสามารถรับประทานยาที่บ้าน หรือที่โรงเรียนได้ ทำให้ผู้ปกครองไม่จำเป็นต้องหยุดพักงาน ซึ่งนอกจากจะประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษาแล้ว ยังทำให้ไม่เกิดการสูญเสียรายได้จากการทำงานด้วย อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ป่วยเด็กยังพบน้อย และส่วนใหญ่มีวิธีการศึกษาไม่แตกต่างจากที่ทำในผู้ป่วยผู้ใหญ่

Dagan และคณะ (1994) ได้ประเมินผู้ป่วยเด็กที่มีอายุในช่วง 9 เดือน ถึง 5 ปี จำนวน 193 ราย ทุกรายมีภาวะ lobar หรือ segmental pneumonia และถูกสุ่มให้ได้รับยาฉีด IV ceftriaxone 1 วัน หรือ IM ceftriaxone 2 วัน ตามด้วยยารับประทาน cefetamet ต่อจนครบ 7 วัน เมื่อสิ้นสุดการรักษา อัตราการหายจากโรคสูงถึง 98% และ 99% ตามลำดับ โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ 12% และ 11% ตามลำดับ นอกจากนี้ ยังพบการศึกษาการใช้เกณฑ์ sequential therapy ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น severe lower respiratory tract infection กลุ่มที่มีการใช้เกณฑ์จำนวน 45 ราย จากการติดตามแบบ prospective study พบว่ามีระยะเวลาที่นอนในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้ข้อมูลจาก retrospective study จำนวน 44 รายอย่างมีนัยสำคัญ (4 วัน และ 8.3 วัน ตามลำดับ) โดยเป็นผลจากจำนวนวันที่ได้รับยาต้านแบคทีเรียชนิดฉีดสั้นลง สามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาได้ 52% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยผลการรักษาทางคลินิกไม่แตกต่างกัน

Bradley และคณะ (1987) ได้ศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านแบคทีเรียชนิดรับประทานที่ใช้ต่อจากยาชนิดฉีดช่วงสั้น ๆ ในผู้ป่วยเด็ก 62 รายที่มีภาวะโรคติดเชื้อต่าง ๆ ยกเว้น โรคติดเชื้อที่ระบบประสาทส่วนกลาง ไม่พบว่ามีความแตกต่างของอาการรุนแรงใด ๆ ที่เกิดจากการได้รับการรักษาที่ไม่เพียงพอ โดยประเมินทั้งทางคลินิก และทางพยาธิวิทยา ผลการศึกษาที่มีอยู่ แม้ว่าจะมี

จำนวนจำกัด แต่พอจะเห็นถึงแนวโน้มที่สามารถใช้หลักการ conversion therapy ให้เกิดประโยชน์  
ในผู้ป่วยเด็กได้เช่นกัน