

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

1. Aminoglycosides
 - 1.1 คุณสมบัติทั่วไปและโครงสร้าง
 - 1.2 เภสัชวิทยาคลินิก, ฤทธิ์ในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย และการรักษา
 - 1.3 การดื้อยา
 - 1.4 อาการไม่พึงประสงค์และอาการพิษ
 - 1.5 อันตรกิริยาระหว่างยา
 - 1.6 ผลของยากลุ่ม β -lactam ต่อการทำลายฤทธิ์ (Inactivation) ของ aminoglycosides
2. เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของกลุ่มยา aminoglycosides
 - 2.1 ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ต่อการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ
 - 2.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม aminoglycosides
 - 2.3 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่ม aminoglycosides
3. การศึกษาถึงผลของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในทางคลินิก
 - 3.1 ประสิทธิภาพจากการให้ยา (efficacy)
 - 3.2 พิษจากการให้ยา (toxicity)
4. การศึกษาถึงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์จากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง
5. ความสำคัญของค่าอัตราส่วน Cpeak/MIC ของยา aminoglycosides ในการศึกษาทางคลินิก
6. ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเภสัชพลศาสตร์ของยา aminoglycosides ต่อการเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในระหว่างการรักษา
7. การประยุกต์ใช้ทางคลินิกของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งหรือแบบขยายช่วงห่างการให้ยาในการรักษาโรคติดเชื้อ
8. แนวทางการให้คำแนะนำและติดตามการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง

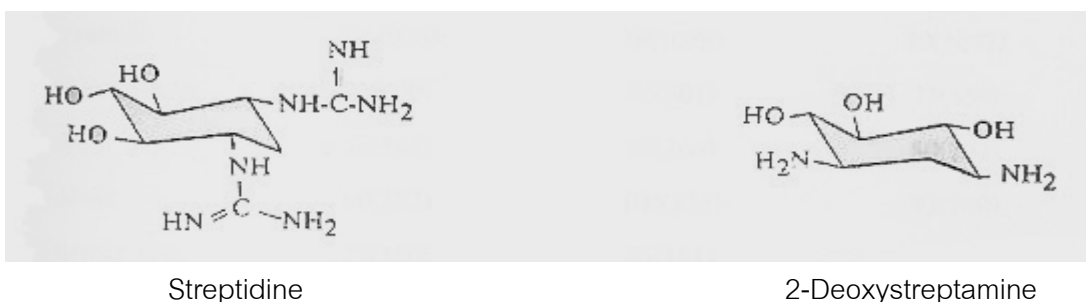
1. Aminoglycosides

ยาต้านจุลชีพกลุ่ม aminoglycosides ได้ถูกค้นพบมากกว่า 60 ปีแล้ว โดยเริ่มจากได้มีการค้นพบ streptomycin ในปี 1943 และ kanamycin ในปี 1957 และต่อมาในปี 1963 ก็ได้มีการค้นพบ gentamicin เพื่อนำมารักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (รวมถึง *Ps. aeruginosa*) ส่วน tobramycin ก็ได้มีการนำมาใช้ในปี 1968 , amikacin ในปี 1972 และ netilmicin ในปี 1975 ตามลำดับ (Edson and Terrell, 1999) ในปัจจุบันก็ยังเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจาก ราคาไม่แพงและยังคงใช้ได้ผลดีในการต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ และจากการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยาในกลุ่มนี้ทำให้เข้าใจถึงประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าการใช้ยาในกลุ่ม aminoglycosides จะได้ผลดีในรักษาโรคติดเชื้อแต่ยังพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นได้บ่อย ได้แก่อาการพิษต่อหูและไต จึงเป็นข้อพึงระวังในการใช้ยา

1.1 คุณสมบัติทั่วไปและโครงสร้างของยาในกลุ่ม aminoglycosides

Aminoglycosides เป็น high polar basic compound ที่มีประจุบวกอย่างมาก จึงละลายได้น้อยมากในไขมัน ในการต้านเชื้อของ aminoglycosides จะขึ้นกับสภาพของสิ่งแวดล้อม โดยจะออกฤทธิ์ได้ดีในภาวะที่เป็นด่าง ยามีความสามารถในการจับกับโปรตีนประมาณ 0-30% สำหรับ gentamicin และ 4-11% สำหรับ amikacin (เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

โครงสร้างของยาในกลุ่ม aminoglycosides จะประกอบด้วย aminosugars ตั้งแต่ 2 โมเลกุลขึ้นไปจับต่อกับ aminocyclitol nucleus ด้วย glycosidic linkage aminocyclitol ของ streptomycin เป็น streptidine ส่วนของ aminoglycosides ขนานอื่น ๆ เป็น 2-deoxystreptamine ดังภาพประกอบ 1 (สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภรณ์, 2532)



ภาพประกอบ 1 สูตรโครงสร้างของยา aminoglycosides ในส่วนของ aminocyclitol (สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภรณ์, 2532)

1.2 เกษัชวิทยาคลินิก, ฤทธิ์ในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียและการรักษา

Aminoglycosides ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรียที่ 30S subunit ของไรโบโซม (ribosome) ของแบคทีเรียโดยอาศัยพลังงานและออกซิเจน ดังนั้นยาจะออกฤทธิ์ไม่ได้ในภาวะแวดล้อมที่ขาดออกซิเจนหรือในการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อ anaerobes ยาจะมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ (bacteriostatic) ในระดับความเข้มข้นต่ำ แต่ที่ความเข้มข้นสูงยาจะสามารถมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ (bactericidal) aminoglycosides ออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นส่วนใหญ่ ทั้งต่อชนิดที่ใช้ออกซิเจนและชนิดที่ใช้ออกซิเจนเพียงเล็กน้อย (facultative) ยามีผลต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกบางชนิดเท่านั้น คือ *Staphylococcus aureus* รวมทั้ง methicillin susceptible *S. aureus* (MSSA) แต่ไม่รวมถึง methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) (เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

ผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยากลุ่ม aminoglycosides ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีธรรมราชในปี 2544 แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยา gentamicin, amikacin และ netilmicin ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีธรรมราชในปี 2544

Organisms	Gentamicin % (N)	Amikacin % (N)	Netilmicin % (N)
<i>Ps. aeruginosa</i>	65(1450)	75(1453)	93(1446)
<i>E. coli</i>	75 (1238)	90(1242)	86(921)
<i>K. pneumoniae</i>	74 (1315)	80(1314)	73(1012)
<i>S. aureus</i>	66(869)	-	-
<i>Coag. Neg. staph.</i>	59(729)	-	-
<i>A. baumannii</i>	37(1076)	39(1079)	70(1072)
<i>Enterobacter spp.</i>	73(600)	86(601)	73(559)
<i>A. lwoffii</i>	56(265)	68(266)	80(263)
<i>P. mirabilis</i>	90(232)	100(232)	92(200)
<i>Providencia spp.</i>	27(160)	95(161)	57(158)
<i>Acinetobacter spp.</i>	68(225)	66(226)	77(223)
<i>S. maltophilia</i>	7(167)	4(168)	24(168)
<i>Salmonella spp.</i>	92(26)	100(26)	96(24)

จากตารางที่ 1 จะเห็นว่าผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยา gentamicin, amikacin และ netilmicin ของโรงพยาบาลมหาสารคามนครศรีธรรมราชในปี 2544 นั้นส่วนใหญ่ netilmicin จะมีเปอร์เซ็นต์ความไวต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (รวมถึง *Ps. aeruginosa*) มากกว่า amikacin และ gentamicin ตามลำดับ ดังนั้นจึงอาจเลือกใช้ amikacin และ netilmicin ในกรณีที่เชื่อนั้นคือหรือสงสัยว่าจะคือต่อ gentamicin และยาที่มีความไวน้อยต่อเชื้อ *Streptophomonas maltophilia* จากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่า amikacin สามารถออกฤทธิ์ต้าน *Mycobacterium tuberculosis* ได้ และอาจได้ผลกับ atypical strains เช่น *Mycobacterium chelonae* และ *Mycobacterium fortuitum* นอกจากนี้ amikacin ยังถูกนำมาใช้เป็นยาร่วมใน multidrug regimen ในการรักษา mycobacterium avium complex อีกด้วย aminoglycosides เสริมฤทธิ์กับเพนนิซิลลินต่อเชื้อ *Staphylococci*, *Viridans streptococci* และ *Enterococci* จึงสามารถใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อหุ้มหัวใจ (bacterial endocarditis) ที่เกิดจากเชื้อเหล่านี้ได้ นอกจากนี้ยังนิยมใช้ร่วมกับยาด้านจุลชีพในกลุ่ม β -lactam ได้แก่ กลุ่มเพนนิซิลลินที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum penicillin) เช่น ticarcillin และ piperacillin หรือ third generation cephalosporins ในการรักษาการติดเชื้อรุนแรงจากแกรมลบรูปแท่ง เช่น *Ps. aeruginosa* และเชื้อแกรมลบอื่น ๆ โดย aminoglycosides จะช่วยให้ยาเหล่านี้ผ่านเข้าเซลล์ได้มากขึ้นและผนังเซลล์ของแบคทีเรียจะถูกทำลายโดยยาด้านจุลชีพกลุ่ม β -lactam

Streptomycin เป็นยาที่ใช้ร่วมในการรักษาการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* และนิยมให้โดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ไม่แนะนำให้บริหารยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ส่วน kanamycin และ neomycin ไม่นิยมใช้แล้วในปัจจุบัน เนื่องจาก neomycin มีพิษสูงทั้งต่อหูและไต ปัจจุบันจึงใช้เฉพาะที่ (topical use) ซึ่งรวมถึงการเตรียมภาวะปราศจากเชื้อ (sterilization) ในทางเดินอาหาร ก่อนการผ่าตัด, hepatoencephalopathy, ophthalmic infection และ bladder irrigation ส่วน kanamycin นั้นเชื้อส่วนใหญ่คือต่อยาและมียาใหม่ที่ได้ผลดีและปลอดภัยกว่าจึงไม่ค่อยนิยมใช้กันแล้วในปัจจุบัน (เด่นพงษ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

1.3 การดื้อยา

แบคทีเรียแต่ละชนิดมีกลไกการดื้อต่อ aminoglycosides แต่ละขนานแตกต่างกันไป ทำให้การออกฤทธิ์ต้านเชื้อของ aminoglycosides แต่ละขนานแตกต่างกันไปด้วย

การดื้อยาของเชื้อต่อ aminoglycosides เกิดได้โดยกลไก 3 อย่าง (สุวัฒน์ วิมลวัฒนา ภัณฑ, 2532) คือ

1.3.1 โดยการเปลี่ยนแปลงที่ target site คือ ไรโบโซม ตัวอย่างเช่น การดื้อยาของเชื้อแกรมลบบางชนิดและเชื้อ *Enterococci* ต่อ streptomycin การดื้อยาโดยกลไกนี้จะเกิดเป็นแบบ single step และจะไม่มี การดื้อข้ามพวกกับ aminoglycosides ขนานอื่น ๆ กลไกการดื้อยาแบบนี้เกิดขึ้นไม่มาก

1.3.2 โดยการเปลี่ยนแปลงใน permeability ของผนังเซลล์ ทำให้ยาผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ไม่ได้ ตัวอย่างเช่นการดื้อยาของเชื้อแกรมลบบางตัวต่อ gentamicin การดื้อยาโดยกลไกนี้จะเกิดเป็นแบบ stepwise และสามารถดื้อข้ามพวกกับ aminoglycosides ขนานอื่น ๆ ได้ กลไกการดื้อแบบนี้พบบ่อยกว่ากลไกแรก และเชื้อที่ดื้อยาโดยกลไกนี้มักมีความรุนแรง (virulence) น้อยลงกว่าเดิม

1.3.3 โดยการสร้างเอนไซม์ขึ้นมาเปลี่ยนแปลงยา เป็นกลไกที่สำคัญและพบบ่อยที่สุด กลไกนี้เกิดขึ้นโดยถ่ายทอดผ่านทาง R factor บนพลาสมิด (plasmid) เอนไซม์ที่แบคทีเรียสร้างขึ้นนี้จะอยู่ใน periplasmic space สำหรับเชื้อพวกแบคทีเรียแกรมลบ และอยู่ภายในเซลล์ซึ่งยังไม่ทราบตำแหน่งที่แน่นอน สำหรับเชื้อพวกแกรมบวก (cocci) เมื่อ aminoglycosides ผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ก็จะถูกเอนไซม์เหล่านี้เปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์ไป

เอนไซม์ที่แบคทีเรียสร้างขึ้นมี 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

- Aminoglycosides acetyltransferase (ACC) ทำให้เกิด acetylation ที่ amino group ของยา

- Aminoglycosides phosphotransferase (APH) ทำให้เกิด phosphorylation ที่ hydroxy group

- Aminoglycosides adenylyltransferase (AAD) ทำให้เกิด adenylation ที่ hydroxyl group

เอนไซม์ทั้ง 3 กลุ่มนี้ยังแบ่งออกไปได้อีกหลายชนิดซึ่งสามารถย่อย aminoglycosides ได้มากขึ้นแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของยา โดยพบว่า amikacin เป็นยาที่ทนต่อเอนไซม์ต่าง ๆ เหล่านี้ได้มากที่สุดชนิดที่สุดในกลุ่ม

1.4 อาการไม่พึงประสงค์และอาการพิษ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ aminoglycosides ที่มักพบคือ พิษต่อหู และพิษต่อไต และพบว่าการเกิดพิษมักสัมพันธ์กับระดับยาในกระแสเลือด ดังสรุปในตารางที่ 2 (เด่นพงค์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

ตารางที่ 2 ระดับยา aminoglycosides ในกระแสเลือดที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดพิษ

ยา	ระดับยาสูงสุด (มก./ลิตร)	ระดับยาต่ำสุด (มก./ลิตร)
Gentamicin, Netilmicin	> 10 - 12	> 2.0
Amikacin	> 32	> 10 - 12

1.4.1 พิษต่อหู (Ototoxicity)

พิษต่อหูของ aminoglycosides มีทั้งพิษต่อ vestibular และ cochlear ซึ่งเป็นผลมาจากการเหนี่ยวนำให้มีการสูญเสียการทำงานของ hair cell ใน vestibular และ vestibular labyrinth โดยยาแต่ละตัวจะมีการเกิดพิษแตกต่างกันไปเช่น gentamicin และ streptomycin มักทำให้เกิดพิษต่อ vestibular ส่วน amikacin และ netilmicin มักเป็นสาเหตุของการทำลาย cochlear และการเกิดพิษต่อหูของ aminoglycosides ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง (สุวัฒน์ วิมล วัฒนากัณฑ์, 2532; เด่นพงค์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543) ได้แก่

- ขนาดยาที่ได้รับ
- ระยะเวลาที่ได้รับ
- อายุของผู้ป่วย พบว่าผู้ใหญ่เกิดพิษมากกว่าเด็ก
- ภาวะการทำงานของไต ถ้าไตไม่ดีจะเสริมให้เกิดพิษมากขึ้น
- ยาขับปัสสาวะพวก loop diuretics ก็เสริมพิษต่อหูเช่นกัน

การเกิดพิษต่อหูเกิดขึ้นได้ช้า โดยอาจพบหลังจากสัปดาห์แรก หรือสัปดาห์ที่สองของการรักษา หรือการเกิดพิษต่อ vestibular อาจพบได้เมื่อ 3-6 สัปดาห์หลังหยุดการรักษาไปแล้วก็ได้ การเกิดพิษในช่วงแรกอาจเป็นแบบผันกลับได้ (reversible) โดยในการทำลาย vestibular อาจพบว่ามีการวิงเวียน (vertigo), เดินเซ (ataxia), ตากระตุก (nystagmus), คลื่นไส้ หรือ อาเจียนได้ (เด่นพงค์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

การเกิดพิษต่อ cochlear ในช่วงแรกจะสูญเสียการได้ยินในช่วงคลื่นความถี่สูง (>400 Hz) และหากยังได้รับการรักษาต่อไปอาจสูญเสียการได้ยินอย่างถาวร (irreversible) โดยมักเกิดกับหูทั้งสองข้าง และมักพบว่ามีการพัฒนาถึงขั้นหูหนวกแม้ว่าจะหยุดยาไปแล้ว นอกจากนี้พบว่าการมี peak level สูงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหูมากขึ้น (เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ระดับยา aminoglycosides ในกระแสเลือดที่ควรหลีกเลี่ยง เนื่องจากทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหูมากขึ้น (เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

ยา	ระดับยาที่ควรหลีกเลี่ยง
Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin	> 12 มก./ลิตร
Amikacin	> 32 มก./ลิตร

1.4.2 พิษต่อไต (Nephrotoxicity)

พิษต่อไตจากการใช้ aminoglycosides พบได้ร้อยละ 15-25 และพบหลังจากให้ยาหลายวันส่วนใหญ่จะอยู่ในระดับไม่รุนแรงและเป็นชั่วคราว ในระยะแรกของการเกิดพิษอาจเป็นแบบ nonoliguric แต่ถ้าใช้ยานานอาจเป็นแบบ oliguric ได้ มีการศึกษาถึงการเกิดพิษต่อไตของ aminoglycosides อย่างมากมาย และเชื่อว่าการเกิดพิษเกิดจากการที่ aminoglycosides ถูกกรองที่ glomerulus และถูกจับที่ brush border luminal membrane ของ proximal convoluted tubule และถูกดูดซึมโดยวิธี pinocytosis และกระบวนการของ lysosome ยาจะเข้าสู่เซลล์เหล่านี้อย่างช้า ๆ จนกระทั่งระดับยาในเซลล์อาจสูงกว่าในซีรัมได้ถึง 200 เท่า เมื่อเข้าสู่เซลล์แล้ว aminoglycosides จะจับกับ lysosome และ/หรือ mitochondria อย่างถาวร และขณะเดียวกันยาส่วนที่จับก็จะหมดฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อไปด้วย (microbiologically inactive) จากนั้น aminoglycosides ไปเหนี่ยวนำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ lysosomal phospholipase เป็นผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ phospholipid ใน renal cortex โดยการเพิ่มขึ้นนี้ จะทำให้ lysosome แตกหรือสูญเสียการทำงานไป ทำให้เกิด proximal tubular necrosis ตามมา เมื่อหน้าที่การดูดกลับของ proximal สูญเสียไป จะมีผลให้ glomerular filtration ลดลงเพื่อป้องกันการสูญเสียน้ำออกจากร่างกาย ทำให้ระดับ creatinine ในเลือดค่อย ๆ เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีสมมุติฐานอื่นกล่าวถึงการที่ aminoglycosides มีผลยับยั้ง PI-lipase C (Phosphatidylinositol phospholipase C) ซึ่งมีผลลดการสร้าง prostaglandin ซึ่งทำหน้าที่ขยายหลอดเลือด และผลของ aminoglycosides ต่อ

การยับยั้ง Sodium-potassium ATPase activity ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ renin activity และ adrenergic tone ทำให้อัตราการกรองที่ glomerular ลดลงในที่สุด (เด่นพงค์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

การประเมินพิษต่อไตของ aminoglycosides อาศัยการพิจารณาระดับค่า creatinine ในเลือด โดยดูการเพิ่มขึ้นจากค่าเดิม ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เกณฑ์การประเมินการเกิดพิษต่อไตโดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงค่า creatinine ในเลือด (เด่นพงค์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

ค่า creatinine ในเลือดเดิม (baseline), mg/dL	ค่า creatinine ในเลือดที่เพิ่มขึ้น, mg/dL
0.6 – 0.9	0.5 หรือมากกว่า
2.0 – 4.9	1.0 หรือมากกว่า
5.0 – 10	1.5 หรือมากกว่า

ปัจจัยที่พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตของยามิดังนี้ (Moore, *et al.*, 1984; Appel, 1990)

- อายุ พบว่าคนสูงอายุมีโอกาสเกิดพิษมากกว่าคนหนุ่มสาว
- ภาวะการทำหน้าที่ของไตก่อนได้รับยา ถ้าไม่ดีอยู่แล้วจะเกิดพิษได้มากยิ่งขึ้น
- ขนาดและระยะเวลาที่ได้รับยา
- เพศ พบว่าเพศหญิงมีโอกาสเกิดพิษได้มากกว่าเพศชาย
- เป็นโรคตับ (liver disease)
- ภาวะ volume depletion, ความดันโลหิตต่ำ หรือภาวะ shock
- ความถี่ของการได้รับยา (frequent dosing interval)
- การได้รับยาอื่นที่เสริมพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น furosemide, vancomycin, cisplatin, amphotericin B, cyclosporin เป็นต้น

นอกจากนี้พบว่าการที่มีระดับยาต่ำสุดสูงบ่งบอกถึงความสามารถในการกำจัดยาและอาจมีการสะสมของยาจนเกิดพิษได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงระดับยาต่ำสุดในขนาดที่สูงเกินไปโดยไม่จำเป็นต่อการรักษา ซึ่งจะเป็นการเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตแทน ตารางที่ 5 แสดงระดับยาในเลือดต่ำสุด (trough level) ที่ควรหลีกเลี่ยง

ตารางที่ 5 ระดับยาต่ำสุดที่ควรหลีกเลี่ยงเนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต (เด่นพงศ์ พัฒน-
เศรษฐานนท์, 2543)

ยา	ระดับยาต่ำสุดที่ควรหลีกเลี่ยง (มก./ลิตร)
Amikacin	> 10
Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin	> 2

1.4.3 พิษต่อระบบประสาท (Neurotoxicity)

พิษต่อระบบประสาทที่พบคือ muscular paralysis และกตการหายใจโดยมีฤทธิ์ยับยั้งที่ neuromuscular junction กลไกการเกิดพิษจากการที่ aminoglycosides ยับยั้งการหลั่ง acetylcholine จากปลายประสาท โดยยับยั้งการผ่านเข้าปลายประสาทของแคลเซียมและยังมีผลทำให้ฤทธิ์ของ acetylcholine ที่ postsynaptic ลดลงด้วย อาการพิษนี้เกิดขึ้นได้ในทุกวิธีการให้ยา ผู้ป่วยที่มีระดับยาในพลาสมาสูง, ผู้ป่วย myasthenia gravis, Parkinson's disease, severe hypocalcemia หรือผู้ที่ได้รับยา neuromuscular blocking agent เช่น d-tubocurarine, succinylcholine และ calcium channel blockers จึงเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดพิษ หากได้รับการรักษาด้วย aminoglycosides การป้องกันไม่ให้เกิดอาการพิษนี้ทำได้โดยให้ยาช้า ๆ นานกว่า 20-30 นาที และไม่ใช่ aminoglycosides ร่วมกับยาที่เสริมฤทธิ์ในการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อส่วนในกรณีที่เกิดอาการพิษดังกล่าวจาก aminoglycosides สามารถแก้ไขด้วยการให้ calcium gluconate ส่วนยา neostigmine, edrophonium ซึ่งสามารถยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase นั้นใช้ได้ผลบ้าง นอกจากนี้ในการใช้ aminoglycosides ยังอาจพบอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้เช่น anaphylaxis, สูญเสียการรับกลิ่น ในกรณีที่ได้ยาแบบ intranasal instillation, ผมหร่วง (alopecia), เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และผื่น (skin rash) (เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐานนท์, 2543)

1.5 อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)

มีรายงานถึงการที่ aminoglycosides เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นหลายชนิด โดยยาบางตัวสามารถทำให้โอกาสของการเกิดพิษต่อหูและไตเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยาบางตัวยังมีผลให้เภสัชจลนพลศาสตร์ของ aminoglycosides เปลี่ยนแปลงไปหรือทำลายฤทธิ์ (inactivation) ของ aminoglycosides โดยรายละเอียดการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาสรุปได้ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 อันตรกิริยาระหว่างกันของยาต่าง ๆ กับ aminoglycosides และการจัดการทางคลินิก (Tatro, 2000; เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

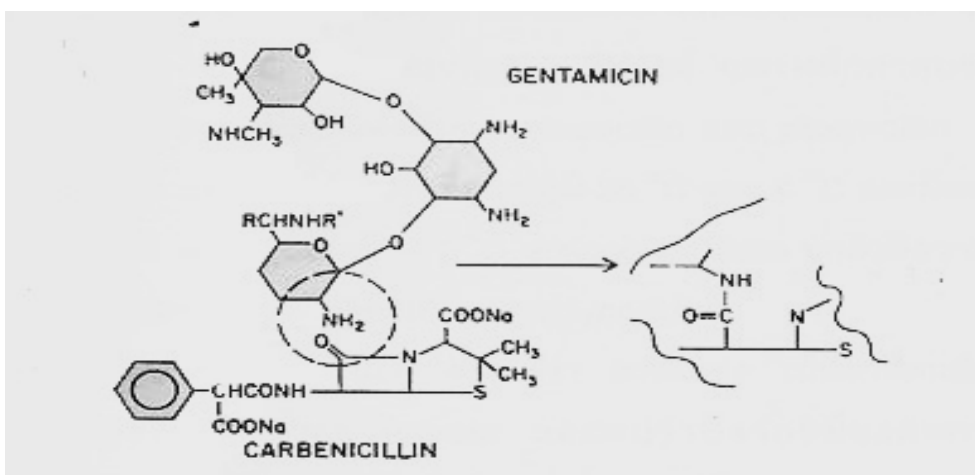
ยาหรือกลุ่มยา	ผลไม่พึงประสงค์ (adverse effect)	กลไก (mechanism)	การจัดการทางคลินิก (clinical management)	ระดับนัย สำคัญทาง คลินิก
cephalosporin	เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อ การเกิดพิษต่อไต	เพิ่มผลการเกิดพิษ ต่อไต	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันในผู้ ป่วยไตไม่ดี หากจำเป็นต้อง ใช้ควรติดตามการเกิดพิษ	2
furosemide	พิษต่อหู, พิษต่อไต	เพิ่มหรือเสริมฤทธิ์ต่อ การเกิดพิษ	ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด สูงควรทดสอบภาวะการฟัง, ติดตามการทำงานของไต	1
bumetanide	พิษต่อหู	ไม่ทราบ	พิจารณาทดสอบภาวะการ ฟังในผู้ป่วยที่มีการทำงาน ของไตบกพร่องหรือได้รับยา ในขนาดสูง	1
nondepolarizing neuromuscular blockers	ทำให้ภาวะ neuromuscular blockade ยาวนาน ขึ้นจนอาจทำให้เกิด การหายใจ และเกิด paralysis	เพิ่มหรือเสริมฤทธิ์ต่อ การเกิด neuromus- cular blockade	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันหรือ ติดตามภาวะการหายใจ และความต้องการออกซิเจน	1
penicillins	ลดฤทธิ์ของยา aminoglycosides (Inactivation)	Chemical - inactivation	ติดตามประสิทธิผลจากการ รักษาด้วยยา aminoglyco- sides โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ มีการทำงานของไตบกพร่อง	2

ตารางที่ 6 (ต่อ)

ยาหรือกลุ่มยา	ผลไม่พึงประสงค์ (adverse effect)	กลไก (mechanism)	การจัดการทางคลินิก (clinical management)	ระดับนัย สำคัญทาง คลินิก
succinylcholine	กตการหายใจ	เสริมฤทธิ์ต่อการเกิด neuromuscular blocking	ติดตามภาวะการหายใจ	2
vancomycin	พิษต่อไต	เพิ่มการเกิดพิษต่อไต	ติดตามหน้าที่การทำงานของไต	4
indomethacin	เพิ่มโอกาสการเกิด พิษของยา aminoglycosides	clearance ของยา aminoglycosides ลดลง	ติดตามระดับยา aminoglycosides ในเลือด	2

1.6 ผลของยากลุ่ม β -lactam ต่อการทำลายฤทธิ์ (Inactivation) ของ aminoglycosides

สำหรับผลของเพนนิซิลลินต่อการทำลายฤทธิ์ (inactivation) ของ aminoglycosides นั้นได้มีรายงานการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง, สัตว์ทดลอง และในผู้ป่วย โดยการทำลายฤทธิ์ของยา คาดว่าเกิดจากการที่วงแหวนส่วน nucleophilic ของ β -lactam ถูกเปิดออกแล้วไปรวม (combines) กับ amino group ของ aminoglycosides ส่งผลให้ฤทธิ์ของยาถูกทำลาย ดังภาพประกอบ 2



ภาพประกอบ 2 แสดงการเปิดวงแหวนส่วน nucleophilic β -lactam ของยา carbenicillin โดย amino group ของ gentamicin ทำให้โครงสร้างของยาในส่วน amide หมดยุติ (Henderson, *et al.*, 1981)

สำหรับในหลอดทดลองนั้นได้มีการศึกษาผลของยากลุ่ม β -lactam ต่อการทำลายฤทธิ์ของ aminoglycosides โดยมีการศึกษาพบว่ายากลุ่มเพนนิซิลลิน เช่น carbenicillin, ticarcillin, nafcillin, penicillins, piperacillin มีผลทำลายฤทธิ์ aminoglycosides ได้อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนยากลุ่ม cephalosporins เช่น cefoxitin, ceftazidime, cefazolin, cefotaxime และ cefoperazone พบว่ามีผลน้อยหรือไม่มีผลในการทำลายฤทธิ์ต่อยา aminoglycosides จากการศึกษาที่อุณหภูมิ -20°C , 4°C , 24°C และ 37°C เป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง (Hale, *et al.*, 1980; Henderson, *et al.*, 1981; Tindula, *et al.*, 1983; Giamarellou, 1986; Wright, *et al.*, 1988; Pennell, *et al.*, 1991)

และจากการศึกษาของ Pickering และคณะ (1981) ที่ได้ศึกษาในหลอดทดลองถึงผลของยาากลุ่มเพนนิซิลลิน (azlocillin, carbenicillin, mecillinam, mezlocillin และ piperacillin) ต่อการทำลายฤทธิ์ของ aminoglycosides (gentamicin, amikacin, netilmicin และ tobramycin) พบว่าความเข้มข้นของยาากลุ่มเพนนิซิลลินและระยะเวลาในการสัมผัสมีผลต่อการทำลายฤทธิ์ และ amikacin เป็น aminoglycosides ที่ถูกทำลายฤทธิ์น้อยที่สุด และในการศึกษานี้ได้มีการศึกษาถึงผลของอุณหภูมิต่อความคงตัวของ aminoglycosides ที่มียาากลุ่มเพนนิซิลลินดังกล่าวร่วมด้วย โดยศึกษาที่อุณหภูมิ -70°C เป็นระยะเวลา 30 วัน พบว่าไม่มีผลต่อการทำลายฤทธิ์ของ aminoglycosides อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ Glew และคณะ (1983) ก็ได้ศึกษาถึงความคงตัว (stability) ในหลอดทดลองของ gentamicin, tobramycin และ amikacin เดี่ยว ๆ หรือได้ร่วมกับ carbenicillin, piperacillin, cefotaxime และ moxalactam ที่อุณหภูมิ 25°C , 4°C , -8°C และ -70°C เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าที่อุณหภูมิ 4°C aminoglycosides เดี่ยว ๆ มีความคงตัวดี, carbenicillin และ piperacillin มีผลต่อการทำลายฤทธิ์ของ gentamicin และ tobramycin ที่อุณหภูมิ 25°C และ 4°C และมีผลต่อการทำลายฤทธิ์น้อยที่อุณหภูมิ -8°C และที่อุณหภูมิ -70°C aminoglycosides ทุกตัวมีความคงตัวดีและพบว่า cefotaxime, moxalactam ไม่มีผลต่อยา aminoglycosides

จากการศึกษาที่ผ่านมาสามารถสรุปได้ว่า amikacin เป็นยาที่ทนต่อการทำลายฤทธิ์ได้มากที่สุดและน้อยที่สุดคือ tobramycin และพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการทำลายฤทธิ์ของ aminoglycosides จากยาากลุ่มเพนนิซิลลินในหลอดทดลอง คือ

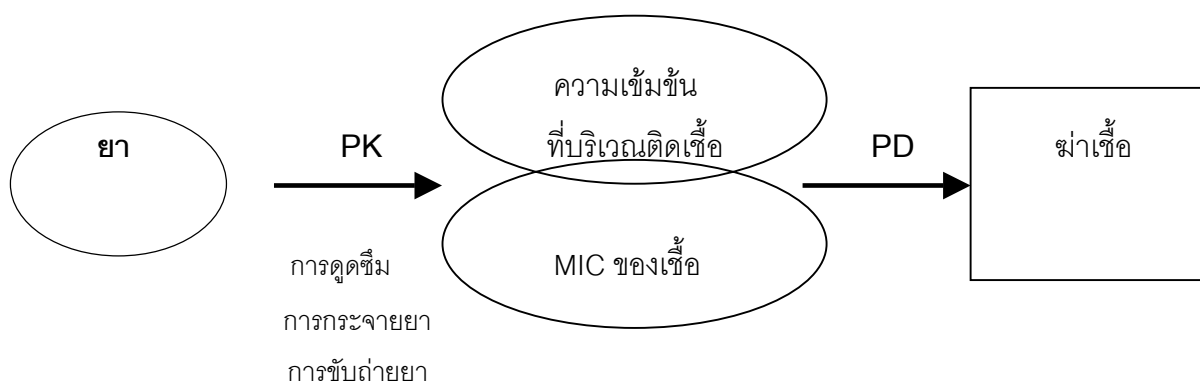
1. ความเข้มข้นของยาากลุ่มเพนนิซิลลิน ถ้ายิ่งมีความเข้มข้นสูงจะยิ่งทำลายฤทธิ์ aminoglycosides ได้เพิ่มขึ้น
2. ระยะเวลาในการสัมผัส (contact time)
3. อุณหภูมิ ถ้าอุณหภูมิยิ่งสูง aminoglycosides จะถูกทำลายฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้น

สำหรับการศึกษาในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วย (McLaughlin, *et al.*, 1971; Kradjan, *et al.*, 1980; Chow, *et al.*, 1982; Thomson, *et al.*, 1982) พบว่าภาวะทำลายฤทธิ์จะมีความสำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะไตล้มเหลวหรือไตล้มเหลวระยะสุดท้าย (end stage renal failure) เนื่องจากเพนนิซิลลินและ aminoglycosides จะถูกขับออกได้ช้าลงทำให้มีโอกาสเกิดการทำลายฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้น มีรายงานว่า การมีสัดส่วนความเข้มข้นของเพนนิซิลลินต่อ aminoglycosides ที่มากกว่า 50 ถึง 100 ต่อ 1 เป็นระยะเวลานานในผู้ป่วยที่มีภาวะไตล้มเหลวมีผลต่อการทำลายฤทธิ์ aminoglycosides

2. เกล็ดซจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของกลุ่มยา aminoglycosides

2.1 ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ต่อการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ

เภสัชวิทยาของยาต้านจุลชีพแบ่งได้เป็น 2 ส่วนที่แตกต่างกัน คือ เภสัชจลนศาสตร์ กับเภสัชพลศาสตร์ (ภาพประกอบ 3) โดยเภสัชจลนศาสตร์จะเกี่ยวข้องกับกระบวนการดูดซึม การกระจายยา การเมตาบอลิซึมและการขับถ่ายยา ซึ่งเป็นขบวนการที่มีผลต่อระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดและในเนื้อเยื่อระหว่างที่ได้รับยา ขณะที่เภสัชพลศาสตร์เป็นความเกี่ยวข้องระหว่างความเข้มข้นของยากับความสามารถในการกำจัดเชื้อจุลชีพ เมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย กระบวนการทั้งสี่ทางเภสัชจลนศาสตร์จะรับผิดชอบในการนำยาไปยังบริเวณที่มีการติดเชื้อ ซึ่งการใช้ยาให้มีประสิทธิภาพจำเป็นต้องมีความเข้มข้นของยา ณ บริเวณที่มีการติดเชื้อสูงกว่าค่า minimum inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อนั้น ๆ อันจะนำไปสู่การฆ่าเชื้อในที่สุด



ภาพประกอบ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics; PK) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics; PD) ต่อการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ (Nicolau, 1999)

2.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม aminoglycosides

2.2.1 การดูดซึม (Absorption)

aminoglycosides ดูดซึมได้ไม่ดีเมื่อให้โดยวิธีรับประทาน (ดูดซึมน้อยกว่า 1%) เมื่อให้ aminoglycosides โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อพบว่าสามารถดูดซึมได้ดีโดยใช้เวลา 30-90 นาทีเพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด สำหรับผู้ป่วยวิกฤตไม่ควรได้รับยา aminoglycosides โดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื่องจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ในผู้ป่วยเหล่านี้ไม่แน่นอน ส่วนการให้ยาทางกระเพาะปัสสาวะ (เช่น irrigation) หรือฉีดเข้าช่องไขสันหลัง หรือช่อง ventricle ในสมองพบว่าถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้น้อย ในการให้ยาทาง peritoneal ในผู้ป่วยที่ทำ continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) นั้นพบว่าระดับยาอยู่ในช่วงของการรักษาโดยมีค่า mean absolute systemic bioavailability ตั้งแต่ 49-84% หลังจากได้รับยาไปประมาณ 4-6 ชั่วโมง (เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

2.2.2 การกระจายตัวและการกำจัดยา (Distribution and Elimination)

aminoglycosides จับกับโปรตีนในพลาสมาได้น้อยและสามารถกระจายตัวได้ดีในของเหลวในร่างกายทั้งใน synovial fluid, peritoneal fluid และ pleural fluid และกระจายตัวได้น้อยใน น้ำดี, ต่อมลูกหมาก, cerebrospinal fluid และ vitreous humor ในลูกตา สำหรับในปอดพบว่า aminoglycosides ผ่านเข้าสู่ bronchial secretions ได้น้อยคือประมาณ 20 % ของระดับยาในเลือดสูงสุด (C_{peak}) นอกจากนี้พบว่า aminoglycosides สามารถผ่านเข้าสู่ placental tissue และ fetal urine ซึ่งตรวจพบว่ามีปริมาณของยาสูงใน placenta, fetal urine, ไต และน้ำนมของทารกในครรภ์ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อทารก aminoglycosides ไม่ถูก metabolized ในร่างกายและจะถูกขับออกในรูปแบบเดิมทางปัสสาวะถึง 85-95% ของปริมาณยาที่ได้รับ ยาถูกกำจัดออกโดยกระบวนการกรองที่ glomerular และมี proximal reabsorption บางส่วน หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยาจะมีการกระจายตัวอย่างรวดเร็วไปสู่อวัยวะที่มีเลือดไหลเวียนสูงและ extracellular fluid โดยใน distribution phase (α phase) ซึ่งเป็นช่วงที่ยากระจายไปในเลือดและ extracellular fluid โดย distribution phase นี้จะมีการกระจายตัวอย่างสมบูรณ์ในเวลา 25-75 นาที จากนั้นระดับยาจะเริ่มลดลงและมีการกระจายตัวอย่างช้า ๆ (β phase) โดยใน phase ที่ 2 นี้จะเริ่มมีการกำจัดยาออกจากร่างกายโดยการกรองที่ไตและค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาจะขึ้นกับอัตราการกรองที่ไตและ renal clearance

ของยา และ phase ที่ 3 (γ phase) เป็นการปลดปล่อยยาออกจาก tissue (ยาที่สะสมในไต) (เด่นพงค์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

โดยทั่วไปค่าครึ่งชีวิตของ aminoglycosides ในผู้ที่มีสภาวะไตปกติจะประมาณ 1.5-4 ชั่วโมง แต่ในการศึกษาในผู้ป่วย 855 ราย ที่มีการทำงานของไตปกติ แต่มีภาวะ sepsis ร่วมด้วย กลับพบว่าครึ่งชีวิตของค่าครึ่งชีวิตตั้งแต่ 0.4 ถึง 32.7 ชั่วโมง ดังนั้นจึงอาจต้องคำนึงไว้ด้วยว่าค่าครึ่งชีวิตหรือ clearance ของ aminoglycosides อาจมีความแปรปรวนได้มาก แม้ผู้ป่วยจะมีการทำงานของไตเป็นปกติ (เด่นพงค์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

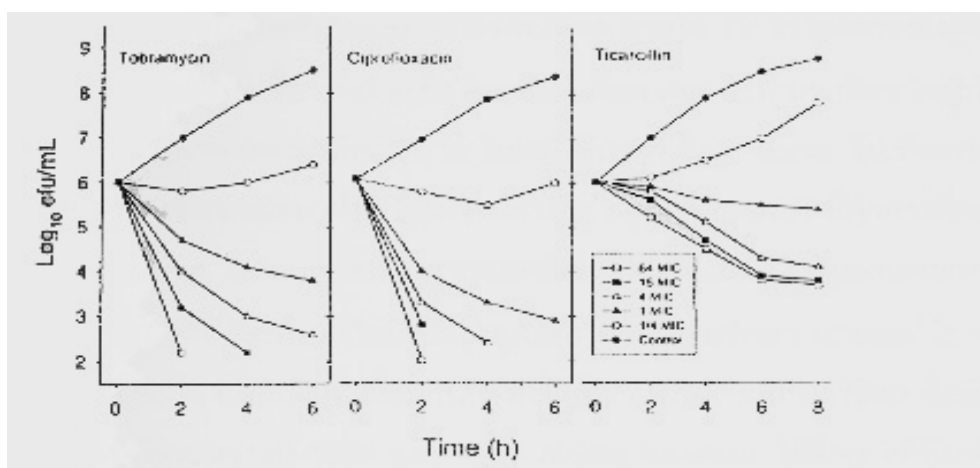
ผลจากการทำ dialysis ที่มีผลต่อระดับยาในเลือดจะขึ้นกับแต่ละวิธีของการทำ dialysis, ส่วนประกอบของ dialysate, ระยะเวลาที่ทำ dialysis, dialysate outflow rate และภาวะ peritonitis และพบว่าผู้ป่วยที่ทำ CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) มีการกำจัดยาออกจากทาง dialysate ประมาณ 15-50% แต่การกำจัดออกทางนี้มีความแปรปรวนมากเช่น 23% และ 4% ใน 22 ชั่วโมง เป็นต้น ในผู้ป่วยที่มีภาวะ anuria การทำ hemodialysis จะสามารถช่วยกำจัดยาออกได้ดีกว่าโดยการทำ hemodialysis 4-6 ชั่วโมง จะสามารถนำยาออกจากร่างกายได้มากกว่า 50% ของยาที่มีในกระแสเลือด ในขณะที่การทำ peritoneal dialysis เป็นเวลา 48 - 78 ชั่วโมง สามารถนำยาออกจากร่างกายได้เพียง 25% เท่านั้น (เด่นพงค์ พัฒนเศรษฐฐานนท์, 2543)

2.3 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของกลุ่มยา aminoglycosides

ในการออกฤทธิ์ของกลุ่มยา aminoglycosides จะมีคุณสมบัติหรือพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์หลายประการที่เข้ามามีอิทธิพลและส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาของยาคุณสมบัติเหล่านี้ได้แก่

2.3.1 การออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้น (concentration dependent killing) การให้ยาด้านจุลชีพให้มีประสิทธิภาพสูงสุด จะต้องเข้าใจถึงลักษณะการฆ่าเชื้อของยาชนิดนั้นๆ จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ากลุ่มยา aminoglycosides มีลักษณะการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อที่เป็นแบบขึ้นกับความเข้มข้นกล่าวคือ ความสามารถในการฆ่าเชื้อของยา aminoglycosides จะขึ้นกับความเข้มข้นของยา เมื่อยาที่มีความเข้มข้นสูงจะยังมีความสามารถในการฆ่าเชื้อได้มากและเร็ว (Craig, *et al.*, 1991; Dudley, *et al.*, 1991; Begg, *et al.*, 1992) ดังแสดงในภาพประกอบ 4 ซึ่งเปรียบเทียบลักษณะการฆ่าเชื้อระหว่าง tobramycin, ciprofloxacin (ยาในกลุ่มควิโนโลน) และ ticarcillin (ยาในกลุ่ม β -lactam) สำหรับควิโนโลนมีคุณสมบัติการฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้นเช่นเดียวกับ aminoglycosides จึงสังเกตได้ว่าเมื่อความเข้มข้นของยา

เท่ากับ 64 เท่าของค่า MIC จะลดปริมาณของเชื้อในหน่วย colony-forming unit ต่อมิลลิลิตร (cfu/ml) ได้มากและรวดเร็วภายในเวลาเพียง 2 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับที่ค่าความเข้มข้นของยาเท่ากับ 4 เท่าของค่า MIC จะใช้ระยะเวลามากกว่า 6 ชั่วโมงในการลดปริมาณเชื้อให้เหลือเท่ากัน ในขณะที่ยาในกลุ่ม β -lactams จะมีลักษณะการฆ่าเชื้อเป็นแบบขึ้นกับเวลา (ไม่ขึ้นกับความเข้มข้น) กล่าวคือ ความสามารถในการฆ่าเชื้อจะขึ้นอยู่กับการที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงกว่าค่า MIC ต่อเชื้อ และความสามารถในการฆ่าเชื้อจะไม่เพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของยามีค่ามากกว่า 4-5 เท่าของค่า MIC จะสังเกตได้ว่าที่ความเข้มข้นของ ticarcillin เท่ากับ 4 เท่าของค่า MIC ยาจะกำจัดเชื้อได้ในปริมาณที่ไม่แตกต่างจากเมื่อความเข้มข้นของยามีค่าเท่ากับ 64 เท่าของค่า MIC และจะเห็นว่าในความเข้มข้นที่เท่ากัน เช่น 64 เท่าของค่า MIC ยาที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับเวลา ความเข้มข้นจะสามารถลดการเจริญเติบโตของเชื้อได้มากกว่าและเร็วกว่ายาที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับเวลา (Craig, 1998)



ภาพประกอบ 4 Time-kill curves สำหรับเชื้อ *Ps. aeruginosa* ที่ได้รับยา tobramycin, ciprofloxacin และ ticarcillin ที่ความเข้มข้นตั้งแต่ 1/4 เท่า ถึง 64 เท่าของค่า MIC (Craig, 1998)

และมีการศึกษาพบว่าฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อของยา amikacin แบบขึ้นกับความเข้มข้นนั้นจะเกิดขึ้นได้มากในครั้งแรกและชั่วโมงแรกที่เชื้อได้สัมผัสกับยา (MacArthur, et al., 1984)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ที่สนับสนุนถึงคุณสมบัติการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้นของยา aminoglycosides สำหรับการศึกษานี้ในสัตว์ทดลองพบว่าค่าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (Cpeak) และค่า AUC มีความสัมพันธ์กับประสิทธิผลในการรักษาด้วยยา aminoglycosides (Leggett, *et al.*, 1989; Craig, *et al.*, 1991) สำหรับการศึกษาดังกล่าวในมนุษย์ถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเข้มข้นในเลือดสูงสุดกับผลการรักษา นั้นมีอยู่ทั้งหมด 6 การศึกษา โดยทุกการศึกษาไม่ได้ทำการทดลองแบบสุ่ม (nonrandomized) และ blinded การศึกษา โดยการศึกษาแรกได้แก่ การศึกษาของ Jackson และ Riff (1971) ที่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Ps. aeruginosa* ในกระแสเลือดที่ได้รับ gentamicin จำนวน 21 ราย ผลการศึกษายังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่า Cpeak (>4 มก./ลิตร) กับอัตราการรอดชีวิตเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้น้อยเกินไปแต่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่า Cpeak กับการยังคงตรวจพบเชื้อในกระแสเลือด (persistence of bacteremia) และการศึกษาของ Noon และคณะ (1974) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ได้รับ gentamicin จำนวน 106 ราย พบว่าอัตราการหาย (rate of cure) เท่ากับ 88% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ค่า Cpeak เพียงพอในการรักษา (Cpeak ≥ 5 มก./ลิตร ภายใน 72 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ, แผลติดเชื้อ หรือติดเชื้อในกระแสเลือด และ ≥ 8 มก./ลิตร ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ปอด) และพบอัตราการหายเพียง 35% ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า Cpeak ไม่เพียงพอในการรักษา ($P < 0.0001$) และการศึกษาต่อมาที่ทำโดย Noon และ Rogers (1976) ที่ทำการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ปอด (pneumonia) จากแบคทีเรียแกรมลบที่ได้รับ gentamicin จำนวน 20 รายพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ระดับยาในเลือดสูงสุดเพียงพอในการรักษา (Cpeak ≥ 8 มก./ลิตร) มีอัตราการหายกว่า 90% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ให้ค่า Cpeak < 8 มก./ลิตร ซึ่งมีอัตราการหายเท่ากับ 50% และในระหว่างปี 1984 และ 1987 Moore และคณะ ได้ทำการตีพิมพ์ผลการศึกษารถึงความสัมพันธ์ระหว่าง Cpeak ของยา aminoglycosides (gentamicin, tobramycin และ amikacin) กับผลการรักษา โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย pneumonia จำนวน 37 ราย ที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (Moore, *et al.*, 1984) พบว่าผู้ป่วยที่ให้ค่าระดับยาในเลือดสูงสุด (Cpeak: วัดที่ 1 ชั่วโมงหลังจาก infusion) ที่ ≥ 7 มก./ลิตร (gentamicin และ tobramycin) หรือ ≥ 28 มก./ลิตร (amikacin) ให้ผลการรักษาที่ประสบความสำเร็จ (successful outcome) เท่ากับ 78% โดยมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า Cpeak น้อยกว่านี้ ซึ่งให้ผลการรักษาที่ประสบความสำเร็จเท่ากับ 32% ($P < 0.006$) และจากผลการวิเคราะห์หึ่งถึงปัจจัยที่มีผลต่อการประสบความสำเร็จในการรักษาโดยใช้วิธี multivariate analysis พบว่าค่าความเข้มข้นของระดับยาในเลือดสูงสุดที่เพียงพอเป็นปัจจัยที่

สำคัญที่สุด และรายงานการศึกษาต่อมาของคณะวิจัยเดิมได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 84 ราย ที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด (Moore, *et al.*, 1984) พบว่าถ้าให้ระดับยาในเลือดสูงสุด (วัดที่ 1 ชั่วโมงหลังจาก infusion) ที่มากกว่า 5 มก./ลิตร สำหรับ gentamicin หรือ tobramycin และมากกว่า 20 มก./ลิตร สำหรับ amikacin ร้อยละของการรอดชีวิต (% survived) จะเท่ากับ 97.6% เมื่อเปรียบเทียบกับระดับยาในเลือดสูงสุดที่น้อยกว่านี้ ซึ่งจะมีร้อยละของการรอดชีวิตเท่ากับ 79% และจากรายงานการศึกษาของ Moore และคณะ (1987) เช่นเดียวกันที่ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนของค่า Cpeak/MIC ที่มีต่อการตอบสนองในการรักษา (clinical response) โดยได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบจำนวน 236 ราย พบว่าการเพิ่มขึ้นของสัดส่วน maximal และ mean peak aminoglycosides concentration/MIC มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาอย่างมาก ($P < 0.00001$ และ $P < 0.0001$ ตามลำดับ) และพบว่าที่ Cpeak/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 จะให้ clinical response สูงสุด [Relative odds 8.41, 95% CI (4.62, 15.33)]

อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาที่มีการให้ยา aminoglycosides แบบวันละหลายครั้ง (ทุก 8 ชั่วโมง) และในปัจจุบันยังไม่มี การทดลองทางคลินิกที่ศึกษาถึงกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ aminoglycosides แบบวันละครั้ง โดยปรับขนาดยาตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ได้ค่า Cpeak / MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 เปรียบเทียบกับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา aminoglycosides แบบวันละครั้งตามปกติว่าจะมีผลการรักษาทางคลินิกที่แตกต่างกันหรือไม่อย่างไร

2.3.2 Post-Antibiotic Effect (PAE) เป็นความสามารถของยาต้านจุลชีพในความเข้มข้นที่ต่ำกว่าค่า MIC ที่ยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพได้โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่า PAE ได้แก่

2.3.2.1 ชนิดของเชื้อจุลชีพและชนิดของยาต้านจุลชีพ

จากการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม β -lactam (ยกเว้น carbapenems) มี PAE เฉพาะกับเชื้อแกรมบวกขณะที่ยา aminoglycosides มี PAE ต่อทั้งเชื้อแกรมบวกและแกรมลบ (ดังตารางที่ 7) ด้วยกลไกที่เชื่อว่าเกิดจากการที่ยาจับกับ ribosomal subunit ของแบคทีเรียแบบ irreversible ทำให้เกิด nonlethal damage (Vogelman and Craig, 1985)

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบ post-antibiotic effect (PAE) และฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพบางกลุ่ม (Dudley, 1991)

กลุ่มยา	In vitro PAE (hr) / Degree of Concentration-Dependent killing activities		
	<i>S. aureus</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
Aminoglycosides	1-2 / ++	1-4 / +++	1-4 / +++
β -lactam	2-6 / 0-++	0-1 / 0 -+	0-1 / 0-+
Carbapenems	1-3 / ++	1-2 / ++	1-4 / +
Fluoroquinolones	1-3 / +++	1-6 / +++	1-6 / +++

0 = ไม่มีฤทธิ์ ; + = มีฤทธิ์อ่อน ; ++ = มีฤทธิ์ปานกลาง ; +++ = มีฤทธิ์แรง

2.3.2.2 ความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพ

ระยะเวลาของ PAE จะมีความแตกต่างกันขึ้นกับความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพ จากการศึกษาพบว่าค่า PAE ของยา aminoglycosides ต่อเชื้อ *S. aureus* (methicillin susceptible) มีค่าตั้งแต่ 0.6–4.8 ชั่วโมงใน in vitro และ 2.5–3.4 ชั่วโมงใน in vivo (Craig, *et al.*, 1987; Fantin, *et al.*, 1990) และ PAE ต่อเชื้อแกรมลบมีค่าตั้งแต่ 2–7 ชั่วโมงใน in vitro และ 3–8 ชั่วโมงใน in vivo (Isaksson, *et al.*, 1988) นอกจากนี้การให้ขนาดยาที่แตกต่างกันก็มีผลต่อระยะเวลาของค่า PAE โดยพบว่าเมื่อความเข้มข้นของยาในระยะแรกยิ่งสูงจะยิ่งทำให้ระยะเวลาของ PAE ยาวนานขึ้น ค่า PAE นี้จะเกี่ยวข้องกับเกิดการดื้อยาหรือไม่ ยังไม่มีหลักฐานที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามจากการศึกษาใน in vitro ได้แนะนำไว้ว่า การให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งอาจจะลดการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในช่วงทำยา ๆ ของระยะเวลาการให้ยา (dosing interval) ได้มากกว่าการให้แบบวันละหลายครั้ง (Karlowsky, *et al.*, 1994)

2.3.2.3 ระยะเวลาที่ยาต้านจุลชีพสัมผัสกับเชื้อ

ระยะเวลาที่ยาต้านจุลชีพสัมผัสกับเชื้อพบว่ามีผลต่อค่า PAE โดยจะทำให้ค่า PAE เพิ่มขึ้นถ้าระยะเวลาในการสัมผัสเชื้อมานานขึ้น และการเพิ่มระยะเวลาที่ยาต้านจุลชีพสัมผัสกับเชื้อเป็นสองเท่าพบว่าสามารถเพิ่มค่า PAE ได้เท่ากับการเพิ่มความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพเป็นสองเท่าเช่นกัน (Vogelman and Craig, 1985) และจากการศึกษาของ Bundtzen และคณะ (1981) พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างค่า area under the drug-level curve (AUC) กับระยะเวลาของค่า PAE ที่เพิ่มขึ้น

2.3.2.4 การให้ยาต้านจุลชีพพร้อมกัน (antimicrobial combination)

การให้ยา aminoglycosides ร่วมกับยาากลุ่ม β -lactam พบว่าทำให้เกิด additive หรือ synergistic PAE ต่อเชื้อ *Enterococcus faecalis* ใน *in vitro* แต่ผลดังกล่าวไม่สนับสนุนจากการศึกษาใน *in vivo* (Hessen, *et al.*, 1989; Winstanley and Hastings, 1989; Isaksson, *et al.*, 1991 อ้างตาม Preston, 1995) อย่างไรก็ตามผล additive หรือ synergistic PAE อาจเกิดขึ้นเมื่อมีการให้ยา imipenem ร่วมกับ aminoglycosides ในการรักษาการติดเชื้อ *Ps. aeruginosa* (Gudmundsson, *et al.*, 1991 อ้างตาม Preston and Briceland, 1995)

2.3.3 Adaptive resistance

Adaptive resistance หมายถึง การนำยาเข้าสู่เซลล์ของเชื้อแบคทีเรียลดลงหลังจากเชื้อแบคทีเรียรอดชีวิตจากการสัมผัสยาที่ความเข้มข้นต่ำในครั้งแรก (Lacy, *et al.*, 1998) ภาวะ adaptive resistance พบว่าเกิดขึ้นได้ทั้งในการศึกษาแบบหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง (Gerber, *et al.*, 1982; Daikos, *et al.*, 1990; Daikos, *et al.*, 1991) ซึ่งภาวะดังกล่าวเกิดขึ้นเนื่องจากการให้ขนาดยา aminoglycosides ที่ไม่สูงพอในครั้งแรกที่แบคทีเรียได้สัมผัสกับยาทำให้เชื้อแบคทีเรียที่รอดชีวิตนำยาเข้าสู่เซลล์ลดลงเมื่อได้รับยาในครั้งต่อมาและอาจทำให้เชื่อดังกล่าวพัฒนาไปเป็นเชื้อดื้อยาในภายหลังได้ จากการศึกษาของ McGrath และคณะ (1993) พบว่าการให้ยา amikacin แบบวันละครั้งสามารถฆ่าเชื้อ *Ps. aeruginosa* ได้ถึงแม้จะมีช่วงระยะเวลาที่ยามีความเข้มข้นต่ำมาก ๆ (drug free interval) และนอกจากนี้ช่วงเวลาดังกล่าวอาจทำให้เชื้อแบคทีเรียที่เคยดื้อกลับมาเป็นเชื้อที่ไวต่อยา (sensitive phenotype) อีกครั้งหนึ่ง (Fisman, *et al.*, 2000) ดังนั้นจะเห็นว่าการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งจึงอาจลดภาวะการเกิด adaptive resistance ได้

3. การศึกษาถึงผลของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในทางคลินิก

3.1 ประสิทธิภาพในการรักษา (efficacy)

ประสิทธิภาพของการรักษาเมื่อมีการบริหารยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันปกติได้สรุปรวบรวมไว้ดังตารางที่ 8 โดยรายละเอียดของการศึกษามีดังนี้

ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ Labovitz และคณะ (1974) ได้ทำการศึกษาถึงการให้ยา gentamicin โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM) พบว่าการให้ยาแบบวันละครั้งมีประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างกับการแบ่งให้วันละหลายครั้ง ส่วน Tulken (1991) ได้ทำการศึกษาถึงผู้ป่วยที่มีการอักเสบของอุ้งเชิงกราน (pelvic inflammatory disease) จำนวนทั้งหมด 78 ราย ที่ได้รับยา netilmicin 6.5 มก./กก. หรือ amikacin 14.5 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับได้รับยา netilmicin 2.2 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง หรือ amikacin 7.2 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง การประเมินผลการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษา (clinical response) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อีกการศึกษาหนึ่งเป็นการศึกษาของ Strum (1989) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด 70 ราย ที่ได้รับยา netilmicin 6 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง (35 ราย) และ 2 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง (35 ราย) การประเมินผล clinical response และผลการตอบสนองในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย (bacteriological response) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยในการศึกษานี้ได้มีการหาค่าเฉลี่ยสูงสุดของ Cpeak/MIC (mean highest Cpeak/MIC) ของผู้ป่วยด้วย พบว่ามีค่าเท่ากับ 159.3 และ 44.9 ในกลุ่มที่ได้รับยาทุก 24 ชั่วโมง และทุก 8 ชั่วโมง ตามลำดับ สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในช่องท้อง (intraabdominal infection) (Fan, *et al.*, 1988; Hollender, *et al.*, 1989; De Vries, *et al.*, 1990; Mendes da Costa and Kaufman, 1992) จำนวนผู้ป่วยรวมทั้งหมด 633 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อการรักษาเท่ากับ 362 ราย และเพื่อป้องกันติดเชื้อเท่ากับ 271 ราย โดยได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบในตัวยา netilmicin ขนาดตั้งแต่ 4.5-6 มก./กก. หรือ amikacin 15 มก./กก. เมื่อให้วันละครั้งกับการแบ่งให้วันละหลายครั้ง ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทาง clinical response และ bacteriological response และจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม (randomization) ในผู้ป่วยทั้งหมด 141 ราย (Ter Braak, *et al.*, 1990) ที่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย ณ ตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ทางเดินปัสสาวะ, กระแสเลือด, ทางเดินหายใจส่วนล่าง เป็นต้น โดยผู้ป่วยได้รับยา netilmicin ขนาดเฉลี่ย 3.9 มก./กก. วันละครั้ง เปรียบเทียบกับเมื่อได้รับยา netilmicin ขนาดเฉลี่ย 3.8 มก./กก. แบ่งให้วันละหลายครั้ง โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยา ceftriaxone 2 กรัม วันละครั้งร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาร่วมใหญ่จะมีการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ (56 ราย) และทางเดินหายใจส่วนล่าง

(26 ราย) และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อ *E. coli* และ fermenting gram-negative rods อื่น ๆ ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง clinical response , bacteriological response และอัตราการตาย (mortality) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จากการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในร่างกายอาการค่อนข้างรุนแรง (seriously ill) เช่น ติดเชื้อในกระแสเลือด, ทางเดินปัสสาวะ และติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ เป็นต้น จำนวน 56 ราย (Nordstrom, et al., 1990) โดยผู้ป่วยจะได้รับยา gentamicin และ netilmicin ขนาด 4.5 มก./กก. ต่อ วัน แบบให้วันละครั้งหรือแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง และมีผู้ป่วยจำนวน 36 ราย ในทั้งหมด 56 ราย ได้รับยาต้านจุลชีพตัวอื่นร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ clinical และ bacteriological response อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มค่อนข้างน้อยจึงอาจจะยากสำหรับการจะสรุปผลการศึกษา จากการศึกษาแบบไม่สุ่ม (nonrandomization) ของ Beaucaire และคณะ (1991) ที่ศึกษาถึง clinical และ bacteriological efficacy ในผู้ป่วย 124 ราย ที่มีการติดเชื้อแบบรุนแรง (severe infection) ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและหอผู้ป่วยหนัก (n= 33 และ 91 ราย ตามลำดับ) โดยบริหารยา amikacin แบบวันละครั้งในขนาด 15 มก./กก.วัน ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น เช่น β -lactam, ofloxacin, imipenem และ vancomycin เป็นต้น ผลการศึกษาพบว่า clinical response ซึ่งในที่นี้หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีอาการหรืออาการแสดงของการติดเชื้อและเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุได้ถูกกำจัดให้หมดไป เท่ากับ 83.1% ของผู้ป่วยทั้งหมด และ bacteriological response ซึ่งในที่นี้หมายถึง เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อได้ถูกกำจัดให้หมดไป โดยผู้ป่วยไม่เกิดการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) หรือเกิดเชื้อก่อโรคตัวอื่นขึ้นมาอีก (superinfection) เท่ากับ 67.3% (จากผู้ป่วย 101 ราย) และพบว่าเชื้อที่สัมพันธ์กับความล้มเหลวต่อผลการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย (bacteriological failure) ได้แก่ *Pseudomonas*, *Acinetobacter* และ *Staphylococcus spp.* ซึ่งการศึกษานี้ก็แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการให้ยา amikacin แบบวันละครั้งในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่รุนแรง รวมถึง การติดเชื้อปอดอักเสบในโรงพยาบาล (nosocomial pneumonia), intraabdominal sepsis และ urosepsis และจากการศึกษาแบบสุ่มของ Giamarellou และคณะ (1991) ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบทั้งหมด 60 ราย ที่ได้รับ amikacin 7.5 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง (30 ราย) เปรียบเทียบกับ 15 มก./กก. วันละครั้ง (30 ราย) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ (37 ราย) และทางเดินหายใจ (17 ราย) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยารวันละ 2 ครั้งพบอัตราการหายทางคลินิก (clinical cure) เท่ากับ 76.7% เปรียบเทียบกับ 97% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยารวันละครั้ง ($P < 0.05$) และพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่บริหารยาแบบวันละครั้งจะมีค่า serum bactericidal titres (SBA) มากกว่า 1:16 ($P < 0.05$) และ

ผู้ป่วย 5 รายที่ล้มเหลวทางการรักษา (clinical failure) พบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในปอดและมีค่าระดับยาในเลือดสูงสุด (Cpeak: วัดที่ 1 ชั่วโมงหลังจากเริ่ม infusion 30 นาที) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 มก./ลิตร และมีค่า MIC 8–16 มก./ลิตร (*Ps. aeruginosa* และ *Serratia marcescens*) และพบ clinical failure 1 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับยาวันละครั้งโดยเป็นการติดเชื้อ *Pseudomonas* ที่เนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue infection) พบว่าค่า MIC ของเชื้อเท่ากับ 16 มก./ลิตร และ Cpeak เท่ากับ 34.1 มก./ลิตร จากผลการศึกษานี้ ผู้วิจัยสรุปว่าการให้ยา amikacin แบบวันละครั้งให้ค่า SBA ที่ดีกว่า และอาจมีประสิทธิผลในการรักษามากกว่าการให้ยาวันละหลายครั้ง และจากการศึกษาของ Maller และคณะ (Maller, *et al.*, 1991; Maller, *et al.*, 1993) ในผู้ป่วยทั้งหมด 316 ราย ที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ ทางเดินปัสสาวะ, ในกระแสเลือด, ช่องท้องและทางเดินหายใจ โดยผู้ป่วยได้รับยา amikacin 15 มก./กก. วันละครั้ง หรือ 7.5 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาวันละครั้งให้ค่า Cpeak/MIC ประมาณ 10 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาวันละ 2 ครั้งที่ให้ค่า Cpeak/MIC อยู่ที่ประมาณ 6 เท่า อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($P = 0.77$)

จากการศึกษาของ Prins และคณะ (1993) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในที่ต่าง ๆ เช่น ทางเดินหายใจ, ทางเดินปัสสาวะ, cholangitis และ peritonitis เป็นต้น ที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป และถูกสุ่มให้ได้รับยา gentamicin ในขนาด 4 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง (59 ราย) เปรียบเทียบกับ 4 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง (64 ราย) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีผลตอบสนองดีต่อการรักษา ซึ่งหมายถึง ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นร่วมกับไม่มีอาการของการติดเชื้อคือ อุณหภูมิของร่างกายกลับสู่ปกติ ($< 37.9^{\circ}\text{C}$) อย่างน้อย 48 ชั่วโมงและเม็ดเลือดขาวกลับสู่ปกติหรือลดลงอย่างน้อย 15% จากเดิม เท่ากับ 91% (32 ใน 35 ราย) และ 78% (25 ใน 32 ราย) ตามลำดับ และผลการประเมิน bacteriological response ซึ่งหมายถึง ผลการเพาะเชื้อไม่มีเชื้อขึ้น (negative culture) หลังจากหยุดยา 4-7 วัน หรือมีเชื้อใหม่เกิดขึ้นแต่ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของการติดเชื้อ พบว่าเท่ากับ 86% (12 ใน 14 ราย) และ 70% (7 ใน 10 ราย) ($P=0.34$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก 24 และทุก 8 ชั่วโมง ตามลำดับ จากผลการศึกษาดังกล่าวผู้วิจัยสรุปว่าการให้ยาในรูปแบบวันละครั้งมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการแบ่งให้วันละหลายครั้งและอีกการศึกษาหนึ่งของ Prins และคณะ (1994) ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับยา gentamicin 4 มก./กก. (93 ราย) และ netilmicin 5.5 มก./กก. (82 ราย) วันละครั้ง ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีผลตอบสนองดีต่อการรักษา เท่ากับ 92.6% ในกลุ่มที่ได้รับ gentamicin และ 92.3% ในกลุ่มที่ได้รับ netilmicin จากการศึกษาี้ผู้วิจัยสรุปว่า netilmicin ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่า gentamicin ในการให้ยา

แบบวันละครั้ง จากการศึกษาของ Gilbert และคณะ (1998) เปรียบเทียบประสิทธิผลจากการให้ยา gentamicin ร่วมกับ ticarcillin-clavulanate (gentamicin ทุก 8 ชั่วโมง และ ทุก 24 ชั่วโมง และปรับขนาดยา gentamicin ตาม CrCl) และการให้ ticacillin-clavulanate เดี่ยว ๆ ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือสงสัยว่าจะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในการประเมิน clinical และ biological efficacy ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม สำหรับการศึกษาของ Koo และคณะ (1996) ที่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุเฉลี่ย 69 ปี) ถึงการให้ยา gentamicin หรือ tobramycin แบบวันละครั้งในขนาด 4 มก./กก. และปรับขนาดยาให้ได้ค่าความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำสุดเท่ากับ (trough concentration) น้อยกว่า 1.5 มก./ลิตร เปรียบเทียบกับการให้ยาในขนาด 2 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง และปรับขนาดยาโดยอาศัยค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย (individual pharmacokinetic) เพื่อให้ได้ค่าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดอยู่ระหว่าง 6-10 มก./ลิตร และความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำสุดน้อยกว่า 1.5 มก./ลิตร ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในการประเมินถึงผลการรักษาทางคลินิกและผลในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย

ตารางที่ 8 ผลการศึกษาถึงประสิทธิผลจากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันปกติในทางคลินิก

ประชากรที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	ยาที่ใช้ (จำนวนผู้ป่วย)	ขนาดยา	ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วม	ผลการประเมินประสิทธิผล
Urinary tract Infection (Labovitz, et al., 1974)	O	G (11) G (10)	160 mg i.m qd (TDD 160 mg) 60-80 mg i.m q 8 h (TDD 180-240 mg)	-	ND
Pelvic Inflammatory Disease (Tulkens, 1991)	CP	N (19) N (19) A (20) A (20)	6.5 mg/kg i.v. qd 2.2 mg/kg i.v. tid (TDD 6.6 mg/kg) 14.5 mg/kg i.v. qd 7.2 mg/kg i.v. bid (TDD 14.4 mg/kg)	Ampicillin และ Tinidazole	Not well evaluate ND
Gram-negative bacteremia, various infection (Strum, 1989)	R,CP	N (35) N (35)	6 mg/kg i.v. qd 2 mg/kg i.v. q 8 h (TDD 6 mg/kg)	-	ND
Gangrenous and perforated appendix (Fan, et al., 1988)	P,CP	N (20) N (20)	4.5 mg/kg i.m. qd 1.5 mg/kg i.m q 8h (TDD 4.5 mg/kg)	Metronidazole	ND
Intra-abdominal Infection, gangrenous appendix (Hollender, et al., 1989)	R,M,CP	N (57) N (55)	4.5 mg/kg i.v qd 1.5 mg/kg i.v q 8 h (TDD 4.5 mg/kg)	None or metronidazole	ND

ตารางที่ 8 (ต่อ)

ประชากร ที่ศึกษา	รูปแบบการ ศึกษา	ยาที่ใช้ (จำนวนผู้ป่วย)	ขนาดยา	ยาต้านจุลชีพ ที่ใช้ร่วม	ผลการประเมิน ประสิทธิภาพ
Intra-abdominal Infection (DeVries, <i>et al.</i> , 1990)	R,P,M	N (98) N (99)	6 mg/kg i.v qd 2 mg/kg i.v q 8 h (TDD 6 mg/kg)	Tinidazole	ND (ประเมินผู้ ป่วย 156 ราย)
Serious systemic infection (Ter Braak, <i>et al.</i> , 1990)	R,P,CP	N (69) N (72)	3.8 mg/kg i.v qd 3.8 mg/kg i.v , multiple daily dose	Ceftriazone 2 g i.v qd	ND (111 ราย)
Serious Infection (Nordstrom, <i>et al.</i> ,1990)	R,P,CP,O	N (15) N (13) G (14) G (14)	4.5 mg/kg i.v qd 1.5 mg/kg i.v q 8 h (TDD 4.5 mg/kg) 4.5 mg/kg i.v qd 1.5 mg/kg i.v q 8 h (TDD 4.5 mg/kg)	12 ราย* 8 ราย* 8 ราย* 10 ราย*	ND
Severe Infection (critically ill) (Beaucaire, <i>et al.</i> , 1991)	M,O,P	A (124)	15 mg/kg i.v, 10 mg/kg i.v ถ้า อายุ > 80 ปี	β - lactam, quinolone, vancomycin, imidazole	Effective
Systemic gram-negative infection (Giamarellou, <i>et al.</i> ,1991)	O,R	A (30) A (30)	15 mg/kg i.v qd 7.5 mg/kg i.v q12h (TDD 15 mg/kg)	ผู้ป่วย 11 ราย ได้รับยากลุ่ม 3 rd - generation cephalosporin	วันละครั้งมีประ สิทธิภาพดีกว่า

ตารางที่ 8 (ต่อ)

ประชากร ที่ศึกษา	รูปแบบการ ศึกษา	ยาที่ใช้ (จำนวนผู้ป่วย)	ขนาดยา	ยาต้านจุลชีพ ที่ใช้ร่วม	ผลการประเมิน ประสิทธิภาพ
Serious infection (Maller, <i>et al.</i> , 1991;1993)	O,R,CP,M	A (164)	15 mg/kg i.v qd	218 รายได้รับ piperacillin, ampicillin, metronidazole	ND (ประเมินผู้ ป่วย 200 ราย)
		A (152)	7.5 mg/kg i.v q 12 (TDD 15 mg/kg)		
Serious infection (Prins, <i>et al.</i> , 1993)	R,P,CP,O	G (59)	4 mg/kg i.v qd	Amoxicillin 1 g i.v q 6 h	ND (ประเมินผู้ ป่วย 67 ราย)
		G (64)	4 mg/kg i.v แบ่งให้ วันละ 3 ครั้ง		
Serious infection (Prins, <i>et al.</i> , 1994)	R,CP,O	G (93)	4 mg/kg i.v qd	ผู้ป่วย 135 ราย ได้รับ amoxicillin i.v	ND
		N (82)	5.5 mg/kg i.v qd		
Serious Infection (Gilbert, <i>et al.</i> , 1998)	R,P,O,M	G (67)	5.1 mg/kg i.v qd (CrCl \geq 80 ml/min)	ticarcillin- clavulanate	ND
		G (71)	1.7 mg/kg i.v q 8 h (CrCl \geq 80 ml/min)		

หมายเหตุ TDD= total daily dose; G= gentamicin; N= netilmicin; A= amikacin
 ND= not statistic difference; R= randomized; O= open; P= prospective; CP=
 comparative; M= multicenter

* ได้รับยาอื่นร่วมด้วยแต่ไม่ทราบชนิด

สำหรับในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ (neutropenia) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ (immunocompromised) นั้นการติดเชื้อเป็นสาเหตุสำคัญที่ส่งผลต่ออัตราการตาย จากการศึกษาในผู้ป่วยพบว่าการใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) เช่น กลุ่ม β -lactam ร่วมกับ aminoglycosides นั้นมีประสิทธิภาพต่อการรักษามากกว่าการให้ยาเดี่ยว ๆ แต่เดิมจะไม่แนะนำให้ใช้ aminoglycosides แบบวันละครั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากการศึกษาในหนูทดลองพบว่ามีค่า PAE ที่ลดลง (Fantin, et al., 1990) แต่ในปัจจุบันมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการรักษาเมื่อมีการบริหารยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้น สำหรับรายละเอียดของการศึกษามีดังนี้

จากการศึกษาแบบสุ่มของ Hansen และคณะ (1988) ที่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutrophil $< 1000 \text{ mm}^3$) จำนวน 56 ราย ที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) ถึงประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา netilmicin ในขนาด 4–6.5 มก./กก. (300-450 มก.) วันละครั้งหรือแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ cefuroxime และประเมินผลการรักษาในผู้ป่วย 35 ราย พบว่าเปอร์เซ็นต์ความสำเร็จของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวันละครั้งเท่ากับ 93% เมื่อเปรียบเทียบกับ 65% ในกลุ่มที่ได้รับยารวันละ 3 ครั้ง ($P < 0.05$) และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยารวันละครั้งจะมีจำนวนวันที่อุณหภูมิร่างกายกลับสู่ปกติ ($\leq 37.5^\circ \text{C}$) ได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยารวันละ 3 ครั้ง (2.5 และ 4.7 วัน ตามลำดับ) และจากการศึกษาแบบ pilot study ของ Meunies และคณะ (1991) ที่ได้ทำการศึกษาถึงการให้ amikacin 1500 มก. แบบ i.v (median dose 22 มก./กก.) ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ($< 100 \text{ cells/mm}^3$) จำนวน 29 ราย โดยผู้ป่วยได้รับยา ceftriaxone ร่วมด้วย ถึงแม้ในการศึกษานี้จะไม่ได้มีการอธิบายการประเมินถึงผลการรักษา อย่างไรก็ตามก็พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วย 11 จาก 19 ราย (58%) และพบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีการติดเชื้อ *Ps. aeruginosa* ในเลือด (ค่า MIC = 12.5 มก./ลิตร สำหรับ amikacin) ล้มเหลวต่อการรักษาและยังคงตรวจพบเชื้อหลังจากได้รับยาไปแล้ว และจากการศึกษาแบบสุ่มและไปข้างหน้าของ Rozdzinski และคณะ (1993) ที่ได้ทำการศึกษาถึงผลของการให้ netilmicin ในขนาด 6 มก./กก. วันละครั้งเปรียบเทียบกับวันละ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำ ($< 100 \text{ cells/mm}^3$) ที่มีไข้ร่วมด้วย (febrile neutropenia) จำนวน 116 ราย โดยผู้ป่วยจะได้รับยาในกลุ่ม β -lactam ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของผลการตอบสนองต่อการรักษา (clinical response) ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (72% และ 69% ในกลุ่มที่ได้รับยารวันละครั้งและวันละ 3 ครั้ง ตามลำดับ)

และจากการศึกษาขององค์กร European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the EORTC, 1993) ซึ่งได้รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (≤ 100 cells/mm³) ในเด็ก และผู้ใหญ่จำนวน 677 ราย ที่ได้รับยา amikacin 20 มก./กก. วันละครั้ง ร่วมกับ ceftriaxone เปรียบเทียบกับ amikacin 6.5 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับยา ceftazidime ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของผลการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

จะเห็นได้ว่าในการศึกษาที่ผ่านมาขนาดยา aminoglycosides ที่ใช้จะเป็นขนาดยาที่ค่อนข้างสูงเนื่องจากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนั้นต้องการระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังกล่าว (Preston, *et al.*, 1995) จากการศึกษาของ Tod และคณะ (1998) ได้มีการแนะนำขนาดยาของ amikacin ที่เหมาะสมในผู้ป่วย neutropenia (neutrophil < 500 cells/mm³) ที่มีภาวะไตปกติหรือไตบกพร่อง (ตารางที่ 9) เพื่อให้ได้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดี ซึ่งขนาดยาที่แนะนำนั้นต้องการระดับยาในเลือดสูงสุด (Cpeak) มากกว่า 60 มก./ลิตร และระดับยาในเลือดต่ำสุด (Ctrough) น้อยกว่า 5 มก./ลิตร

ตารางที่ 9 ขนาดยา amikacin ในผู้ป่วย febrile neutropenia ที่ภาวะไตต่าง ๆ

(Tod, *et al.*, 1998)

ค่า Cl _{cr} (มล./นาที)	ขนาดยา (มก./กก.)	ช่วงห่างของการให้ยา (ชั่วโมง)
80 - 130	20	24
60 - 80	22	36
40 - 60	20	36
20 - 40	20	48
10 - 20	17	48

Cl_{cr} = creatinine clearance

3.2 พิษจากการให้ยา (toxicity)

จากการศึกษาแบบ meta-analysis (ตารางที่ 10) ถึงผลของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งเปรียบเทียบกับวันละหลายครั้งต่อประสิทธิภาพในการรักษาและการเกิดพิษ พบว่าการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งและวันละหลายครั้งไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพการรักษาและความเป็นพิษจากยา แต่มีแนวโน้มว่าการให้ยาแบบวันละครั้งจะเพิ่มประสิทธิภาพและลดความเป็นพิษลงได้ (Barclay, *et al.*, 1999)

ตารางที่ 10 สรุปผลการศึกษาแบบ meta-analysis ถึงผลของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง (OD) เปรียบเทียบกับวันละหลายครั้ง (MD) (Barclay, *et al.*, 1999)

ผู้ทำการศึกษา	จำนวนการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	Efficacy			ความเป็นพิษ	
			Clinical	Bacteriological	total	พิษต่อไต	พิษต่อหู
Galloe และคณะ (1995)	16	1200			OD>MD (NS)	OD=MD	OD=MD
Ferriol-Lisart และคณะ (1996)	18	2317			OD>MD	OD<MD	O D < M D (NS)
Hatala และคณะ (1996)	13	1200*	OD>MD (NS)	OD=MD		O D < M D (NS)	O D < M D (NS)
Munckhof และคณะ (1996)	20	2881	OD>MD	OD>MD (NS)	OD>MD	O D < M D (NS)	OD=MD
Freeman และคณะ (1996)	15				OD>MD [†]	OD<MD	
Ali และ Goetz (1997)	26	2035	OD>MD	OD>MD (NS)	OD>MD	OD=MD	M D < O D (NS)
Bailey และคณะ (1997)	22	2500	OD>MD	OD>MD (NS)		O D < M D (NS)	OD=MD
Hatala และคณะ (1997)	4	422 [‡]	OD=MD	OD=MD		O D < M D (NS)	OD=MD

* Immunocompetent adults

† มีวิธีในการวิเคราะห์ meta-analysis มากกว่าหนึ่งวิธีและค่านัยสำคัญทางสถิติขึ้นกับวิธีวิเคราะห์

‡ Immunocompromised adults

MD = ให้ยวันละหลายครั้ง; OD = ให้ยวันละครั้ง; NS = ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4. ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง

จากการที่ aminoglycosides มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อเป็นแบบขึ้นกับความเข้มข้นและประสิทธิภาพในการรักษาเกี่ยวข้องกับค่าทางเภสัชพลศาสตร์ของยา ดังนั้นการทำความเข้าใจในพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งจะทำให้การให้ยามีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีผลเกี่ยวข้องกับโดยตรงต่อระดับความเข้มข้นของยาในเลือด

จากการศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งพบว่าไม่มีความแตกต่างจากการให้แบบวันละหลายครั้ง และระดับความเข้มข้นของยา aminoglycosides ในเลือดก็เป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดยาที่ได้รับ (Marra, *et al.*, 1996)

มีตัวแปรหลายชนิดที่พบว่า มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides ได้แก่ วิธีในการบริหารยา, ระยะเวลาในการให้ยา, ภาวะน้ำในร่างกายและภาวะการทำงานของไต เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ เช่น อายุ, ปริมาตรการกระจายตัวของยา และน้ำหนัก ที่พบว่าจะมีผลทำให้เกิดความแตกต่างของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละรายได้ (Walting, *et al.*, 1993; Marra, *et al.*, 1996) จากตารางที่ 12 ซึ่งแสดงถึงการศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง พบว่ามีผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีความแตกต่างกันในค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ aminoglycosides ได้มาก โดยเฉพาะจากการศึกษาในหอผู้ป่วยหนัก (intensive care unit) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตจากการศึกษาในอดีตพบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีค่าแตกต่างจากคนปกติ (normal volunteer) หรือผู้ป่วยที่มีสภาวะต่าง ๆ ปกติ (stable patient) จึงอาจจำเป็นต้องมีการพิจารณาปรับเปลี่ยนขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว โดยพบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงไป เช่น ค่าปริมาตรการกระจายยา หรือ clearance ซึ่งจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยหนักทางศัลยกรรม, ผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บ (trauma), ผู้ป่วยวิกฤตหรือผู้ป่วย sepsis มักจะมีค่าปริมาตรการกระจายยาที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยอื่นที่มีค่าปริมาตรการกระจายของ aminoglycosides ปกติ (ซึ่งมีค่าปริมาตรการกระจายของยาอยู่ที่ประมาณ 0.2-0.25 ลิตร/กก.) โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา aminoglycosides ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะผอมรุนแรง (cachexia) เนื่องจากทำให้ค่าสัดส่วนของปริมาณน้ำในร่างกายต่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น, ภาวะท้องมาน (ascites), หัวใจล้มเหลวและอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะน้ำเกินในร่างกายหรือเพิ่มปริมาณน้ำนอกเซลล์ เป็นต้น (Walting, *et al.*, 1993) จากการศึกษาของ Niemiec และคณะ (1987) ที่ได้ทำการ

ศึกษาถึงค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา ในผู้ป่วยหนักทางศัลยกรรม จำนวน 100 ราย อายุตั้งแต่ 19 ถึง 91 ปี พบว่าค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 0.34 ± 0.121 ลิตร/กก. และมีค่าใกล้เคียงกันในทุกช่วงอายุ, ค่าคงที่ของการกำจัดยา (Ke) เท่ากับ 0.1478 ± 0.0951 ต่อชั่วโมง (พิสัย 0.0110 ถึง 0.4229 /ชั่วโมง) ส่งผลให้ค่าครึ่งชีวิตของยามีค่าตั้งแต่ 1.6-63 ชั่วโมงและพบว่าเมื่ออายุเพิ่มขึ้นค่าครึ่งชีวิตของยาจะเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 2.8 ถึง 5.6 ชั่วโมง สำหรับผลของปัจจัยต่าง ๆ ที่มีต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides แสดงดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides
(DiPiro, *et al.*, 1996)

ปัจจัย (Factor)	ผลต่อค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์
การทำงานของไตบกพร่อง (Renal dysfunction)	ค่า creatinine clearance ลดลงทำให้เพิ่มค่าครึ่งชีวิตของยา และอาจมีผลเพิ่มปริมาตรการกระจายตัวของยา เนื่องจากการสะสมของเหลวเพิ่มขึ้น
ภาวะท้องมาน, บวม หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว	มีการเพิ่มขึ้นของของเหลวนอกเซลล์ทำให้เพิ่มปริมาตรการกระจายของยา
ผู้ป่วยที่มีแผลไฟไหม้ (Burn injury)	เพิ่มการกำจัดยา aminoglycosides จึงอาจจำเป็นต้องเพิ่มความถี่ในการให้ยา
ผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บ (trauma) หรือผู้ป่วย sepsis	เพิ่มปริมาตรการกระจายของยา, การชำระยาอาจเพิ่มขึ้นถ้าผู้ป่วยไม่เกิดภาวะไตล้มเหลว

สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุนั้นพบว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides ก็มีความแตกต่างกันได้มากและอัตราการชำระยาจะลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น จากการศึกษาของ Zaske และคณะ (1982) ในผู้ป่วยสูงอายุนับจำนวน 417 ราย (อายุตั้งแต่ 65 ถึง 95 ปี) ที่ได้รับยา gentamicin พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยามีค่าตั้งแต่ 0.3 ถึง 32.7 ชั่วโมง (ค่าเฉลี่ย 4.4 ชั่วโมง), ปริมาตรการกระจายตัวมีค่าเฉลี่ย 0.23 ± 0.11 ลิตร/กก. (พิสัย 0.07 ถึง 0.53 ลิตร/กก.)

ตารางที่ 12 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง

ผู้ทำการ ศึกษา (ปี)	จำนวนผู้ป่วย (อายุเฉลี่ย) [ช่วง]	กลุ่มผู้ป่วย ที่ศึกษา	ยาและขนาดยา ต่อวัน(เฉลี่ย มก./กก.) mean \pm SD	ยาต้านจุลชีพ อื่นที่ใช้ร่วม	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์				หมายเหตุ
					ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง) [ช่วง]	การชำระยา (ลิตร/ชม./กก.)	ปริมาตรการกระจาย (ลิตร/กก.) [ช่วง]	ระดับยาในเลือดสูงสุด (มก./ลิตร) [ช่วง]	
Barletta และ คณะ(2000)	19 (40 \pm 17)	ผู้ป่วยบาดเจ็บ ที่มีภาวะวิกฤต	G 6.9 \pm 0.39 T 6.6 \pm 1.03	ไม่รายงาน	2.9	5.47	0.3	[13.1 – 26.1]	เจาะวัดระดับยาที่ 4 และ 8 ชม หลังอินฟิวชัน 30 นาที
Dwivedi และ คณะ(1999)	19 (68 \pm 2.4)	ผู้ป่วยหนักทาง ศัลยกรรม	G หรือ T 9.5 \pm 1.2	ไม่รายงาน	6.0 \pm 0.6	ไม่รายงาน	0.49 \pm 0.05	20	ไม่รายงานเวลาที่เจาะเลือด
Wolfe และ คณะ(1998)	13 (43 \pm 15)	ผู้ป่วยหนักทาง ศัลยกรรม	G หรือ T 6.4 \pm 1.0	ไม่รายงาน	4.0 \pm 2.6 [1.8 – 10.2]	118 \pm 48 (มล./นาที่)	0.42 \pm 0.19 [0.22 – 0.77]	15.9 \pm 6.0 [8.4 – 27]	เจาะวัดระดับยาที่ 1 และ 8 - 12 ชม. หลังอินฟิวชัน 1 ชม.
Sanchez- Alcaraz และ คณะ(1998)	22 (52 \pm 16)	ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ รุนแรง	T 252 \pm 36 มก.	ไม่รายงาน	4.95 \pm 1.41	ไม่รายงาน	0.35 \pm 0.11	11.00 \pm 2.89	เจาะวัดระดับยาทันทีหลัง อินฟิวชัน 2 ชม. เสรีจ (Cpeak)
Sangha และ คณะ(1995)	7 [18 - 70]	ผู้ป่วยหนักทาง ศัลยกรรม	G 6 มก./กก.	ไม่รายงาน	4.0 \pm 1.1	ไม่รายงาน	0.40 \pm 1.10	17.1 \pm 2.7	เจาะวัดระดับยา 30 นาที หลังอินฟิวชัน 30 นาที เสรีจ (Cpeak)
Tulkens (1991)	40	ผู้ป่วยติดเชื้อที่ อวัยวะภายใน	N 6.5 \pm 0.6 A 14.5 \pm 1.0	ampicillin, tinidazole	1.66 \pm 0.23 1.49 \pm 0.18	ไม่รายงาน ไม่รายงาน	0.29 \pm 0.05 0.23 \pm 0.03	20.3 \pm 3.9 53.8 \pm 10.1	

ตารางที่ 12 (ต่อ)

ผู้ทำการ ศึกษา (ปี)	จำนวนผู้ป่วย (อายุเฉลี่ย) [ช่วง]	กลุ่มผู้ป่วย ที่ศึกษา	ยาและขนาดยา ต่อวัน(เฉลี่ย มก./กก.)	ยาด้านจุลชีพ อื่นที่ใช้ร่วม	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์				หมายเหตุ
					ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	การชำระยา (ลิตร/ชม./กก.)	ปริมาตรการกระจาย (ลิตร/กก.)	ระดับยาในเลือดสูงสุด (มก./ลิตร)	
Giamarellou และคณะ(1991)	12 [20-76]	ติดเชื้อแบคทีเรีย แกรมลบ	A 15 มก./กก.	ไม่รายงาน	3.2	0.114±0.064 0.083±0.016	ไม่รายงาน	40.4±14.4 39.2±13.9	วัด peak ที่ 30 นาทีหลัง อินฟิวชัน 30 นาที เสร็จ
Maller และ คณะ(1990)	29 [50-75]	ติดเชื้อในกระแส เลือด	A 11 มก./กก. A 15 มก./กก.	ไม่รายงาน	5.2 4.4	0.08 0.08	0.4 0.4	42 55	เจาะเลือดวัดระดับยา ทันทีหลังจากอินฟิวชัน 30 นาที เสร็จ
Pierre และ คณะ(1988)	30 [21-30]		N 4.5 มก./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	teicoplanin	2.3	0.06	0.2	13.5	
MacGowan และคณะ(1994)	7 [18-75]	febrile neutropenia	G 4.5 มก./กก.	azlocillin	1.34± 0.05	13.1±0.5 (ลิตร/ชม.)	25.2±0.6 (ลิตร)	10.9±0.6	ค่าระดับยาในเลือดที่ 1 ชม. หลังจากอินฟิวชัน 30 นาที เสร็จ

หมายเหตุ G = gentamicin; T = tobramycin; N = netilmicin; A = amikacin

สำหรับในผู้ป่วยกลุ่มที่มีใช้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) นั้นพบว่าค่า ปริมาตรการกระจายยาและ clearance ของยา aminoglycosides จะมีค่าเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (Zeitany, *et al.*, 1990; Davis, *et al.*, 1991) และจากการศึกษาของ Romano และคณะ (1999) ถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าจลนศาสตร์ของยา amikacin ในผู้ป่วย haematologic malignancies 207 ราย พบว่า น้ำหนัก, ภาวะการทำงานของไต, ชนิดของโรค (ผู้ป่วยที่เป็น acute myeloblastic leukaemia) และภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัช จลนศาสตร์ของยา

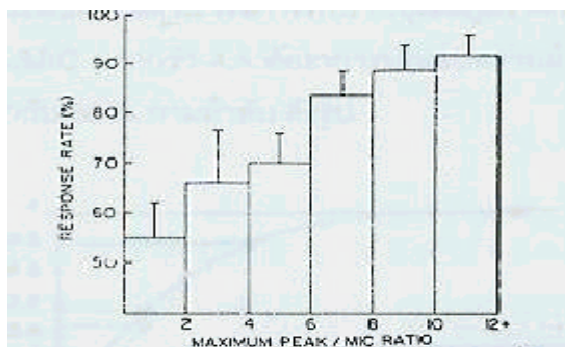
จากการศึกษาถึงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides ข้างต้น พบว่ามีความสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มที่มีพารามิเตอร์ทางจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลงไปได้แก่ ปริมาตร การกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากทำให้ระดับยาในเลือดสูงสุดต่ำกว่าที่จะให้ผลในการรักษา หรือผู้ป่วยที่มีการกำจัดยาเร็วเกินไปทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยามีค่าสั้นลง ผู้ป่วยจึงมีช่วงระยะเวลาที่จะ ตรวจไม่พบระดับยาในเลือด (drug free interval) ยาวนานขึ้นได้ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพ ในการรักษาได้เช่นกันเนื่องจากอาจยาวนานกว่าค่า PAE ของยา

สำหรับการศึกษาค่าระดับยาในเลือดสูงสุดในผู้ป่วยที่ได้รับยา aminoglycosides แบบ วันละครั้งนั้น ส่วนใหญ่การศึกษาต่าง ๆ จะเจาะวัดค่าระดับยาในเลือดสูงสุดที่ 30 นาที หลังจาก Infusion 30 นาที เสร็จ หรือเจาะทันทีหลังจาก infusion เป็นเวลา 60 นาที เสร็จ ซึ่งค่าความเข้มข้น ของยาในเลือดสูงสุดที่เวลาดังกล่าวนั้นยายังอยู่ในช่วงระหว่างการกระจายตัว การเจาะเลือดใน ขณะที่ยายังกระจายตัวได้ไม่สมบูรณ์นั้นทำให้ค่าระดับยาในเลือดสูงสุดที่วัดได้มีค่าสูงเกินจริงทำ ให้การแปลผลหรือการนำไปใช้ผิดพลาดได้ (Bertino, *et al.*, 1997; Wallace, *et al.*, 2002) จาก การศึกษาของ Demczer และคณะ (1997) และ McNamara และคณะ (2001) ที่ได้ทำการศึกษา ถึงค่าทางจลนศาสตร์ของยา gentamicin พบว่ายาน gentamicin ที่ขนาดสูง (high dose) จะมีค่า การกระจายตัวที่ยาวนานกว่าขนาดยาปานกลาง (intermediate dose) และขนาดยาต่ำ (low dose) โดยพบว่า gentamicin ที่ขนาด 7 มก./กก. จะมีค่าการกระจายตัวของยาสมบูรณ์อยู่ที่ ประมาณ 2 ชั่วโมง หลังเริ่ม infusion และที่ขนาดยาปานกลางและขนาดยาต่ำ (≤ 4.5 มก./กก.) จะมีช่วงการกระจายตัวของยาที่สมบูรณ์ประมาณ 1.5 ชั่วโมง หลังเริ่ม infusion

5. ความสำคัญของค่าอัตราส่วน Cpeak/MIC ของยา aminoglycosides ในการศึกษาทางคลินิก

จากที่กล่าวมาแล้วว่ายาที่แสดงคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแบบขึ้นกับความเข้มข้น ซึ่งได้แก่ aminoglycosides และ fluoroquinolone นั้นพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีความสำคัญต่อประสิทธิภาพของการรักษาคือค่า Cpeak/MIC และ AUC/MIC

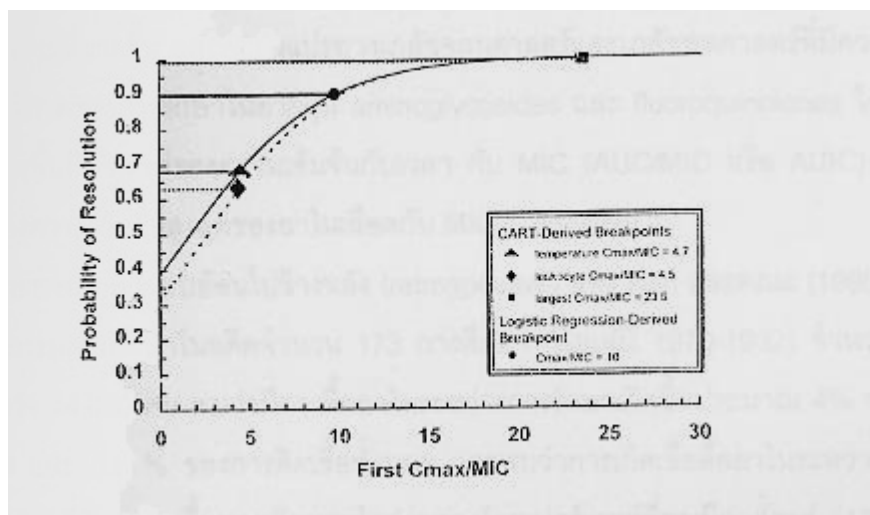
สำหรับการศึกษาแรกทางคลินิกที่สามารถแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของค่า Cpeak/MIC ของยา aminoglycosides ที่มีต่อผลการรักษา ได้แก่วิจัยของ Moore และคณะ (1987) ที่พบความแตกต่างของค่า maximal peak ต่อ MIC อย่างมากระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (8.5 ± 5) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (5.5 ± 3.6) ($P=0.00001$) และจากการวิเคราะห์ถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวพบว่าเมื่อค่า maximal peak ต่อ MIC มีค่าเพิ่มขึ้นจะมีผลทำให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาเพิ่มขึ้นด้วยดังภาพประกอบ



ภาพประกอบ 5 ความสัมพันธ์ของค่า Cpeak/MIC กับการตอบสนองต่อการรักษา (Moore, et al., 1987)

จากภาพประกอบ 5 จะเห็นว่าค่าระดับยา aminoglycosides ในเลือดที่เท่ากับ 8-12 เท่าของค่า MIC มีความสำคัญต่อการประสบความสำเร็จต่อการรักษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและเปอร์เซ็นต์การตอบสนองจะสูงสุดที่ค่า Cpeak/MIC มีค่าอย่างน้อยเท่ากับ 10-12 (ประมาณ 90%) และจากการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ของ Nicolau และคณะ (1995) ถึงโปรแกรมการใช้ aminoglycosides (ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะได้รับ gentamicin 94% , amikacin <1% และที่เหลือเป็น tobramycin) แบบวันละครั้งในผู้ป่วย 2,184 ราย (ODA program) โดยการศึกษาจะออกแบบการให้ยาเพื่อให้ได้ค่า Cpeak อย่างน้อยเท่ากับ 10 เท่าของค่า MIC จึงมีการกำหนดขนาดในการให้ยา gentamicin เท่ากับ 7 มก./กก./วัน เนื่องจากขนาดยาดังกล่าวจะให้ค่า Cpeak ที่ประมาณ 20 มก./ลิตร และค่า median MIC ของยา gentamicin ต่อ

เชื้อ *Ps. aeruginosa* มีค่าประมาณ 2 มก./ลิตร ดังนั้นเพื่อให้ได้ค่า Cpeak/MIC เท่ากับ 10 จึงใช้ขนาดยาดังกล่าวและปรับช่วงระยะเวลาของการให้ยาตามค่า creatinine clearance ของผู้ป่วย จากการศึกษาที่ผู้วิจัยสรุปว่า ODA program ให้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดีพร้อมกับแนะนำว่า ควรใช้ขนาดยาที่สูงตั้งแต่เริ่มแรกในกรณีที่สูงสัปดาห์จะมีการติดเชื้อที่มี MIC ค่อนข้างสูงหรือในเชื้อที่ค่อนข้างดื้อยา เช่น *Ps. aeruginosa* และในการศึกษานี้พบการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วย 27 ราย (1.2%) พิษต่อหู 3 ราย แต่อย่างไรก็ดีในการศึกษานี้ระยะเวลาในการรักษาอยู่ที่ประมาณ 3 วัน (median length of therapy = 3 วัน : mean 4.5 วัน ; พิสัย 1-26 วัน) และจากการศึกษาของ Kashuba และคณะ (1999) พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อปอดอักเสบในโรงพยาบาล (nosocomial pneumonia) จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่รักษาด้วย aminoglycosides (โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับยาในกลุ่ม β -lactam ร่วมด้วย) พบว่าถ้าให้ค่า Cpeak/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 10 ภายใน 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา ความน่าจะเป็นที่อุณหภูมิของร่างกายและเม็ดเลือดขาวจะกลับสู่ค่าปกติในวันที่ 7 ของการรักษาเท่ากับ 90% (วิเคราะห์โดย logistic regression) และในการศึกษาเดียวกันนี้หากใช้วิธีวิเคราะห์ที่เรียกว่า Classification and Regression Tree (CART analysis) พบว่าถ้าให้ Cpeak/MIC มากกว่า 4.7 อัตราการประสบความสำเร็จในการรักษา (อุณหภูมิร่างกายกลับสู่ภาวะปกติ) เท่ากับ 89% และถ้าให้ Cpeak/MIC มากกว่า 4.5 อัตราการประสบความสำเร็จในการรักษา (เม็ดเลือดขาวกลับสู่ภาวะปกติ) เท่ากับ 86% ตามลำดับ ดังภาพประกอบ 6



ภาพประกอบ 6 อัตราการประสบความสำเร็จในการรักษาเมื่อใช้ Cpeak/MIC เป็นตัวทำนาย จากการวิเคราะห์โดยใช้ CART-Derived breakpoints และ logistic regression (Kashuba, et al., 1999)

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะพบว่าผู้ทำการวิจัยส่วนใหญ่จะเน้นไปที่ความจำเป็นของการให้ขนาด aminoglycosides ที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ค่า Cpeak/MIC ที่อย่างน้อยมากกว่าหรือเท่ากับ 10

6. ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเภสัชพลศาสตร์ของยา aminoglycosides ต่อการเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในระหว่างการรักษา

(Pharmacodynamic of Aminoglycosides and Emergence of Resistance)

มีปัจจัยหลายชนิดที่มีความเกี่ยวข้องในการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพในระหว่างการรักษา (emergence of resistance) และปัจจัยที่นับว่ามีความสำคัญมากก็คือ การที่เชื้อแบคทีเรียได้รับการสัมผัสซ้ำ ๆ กับยาต้านจุลชีพในความเข้มข้นที่ต่ำกว่าปกติ (suboptimal concentrations) (Burgess, 1999) ซึ่งการเกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในระหว่างทำการรักษาอาจส่งผลทำให้การรักษาล้มเหลวได้

ความรู้ทางเภสัชพลศาสตร์ทำให้มีความเข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพในกระแสเลือดต่อผลของยาที่มีต่อเชื้อ จากความเข้าใจดังกล่าวทำให้เลือกให้ยาได้อย่างเหมาะสมและป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในระหว่างการรักษาได้ (Craig, 2001)

จากที่กล่าวมาแล้วว่ายานในกลุ่ม aminoglycosides, fluoroquinolone (เช่น ciprofloxacin) แสดงคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียเป็นแบบขึ้นกับความเข้มข้น ซึ่งหมายความว่าความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC มากเท่าไร จะยิ่งทำให้เชื้อแบคทีเรียถูกฆ่าด้วยอัตราเร็วและปริมาณที่มากขึ้นเท่านั้น และค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของการรักษาในยาในกลุ่ม aminoglycosides และ fluoroquinolones ได้แก่ อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นกับเวลา กับ MIC (AUC/MIC หรือ AUIC) และ อัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดกับ MIC (Cpeak/MIC)

จากการศึกษาแบบย้อนไปข้างหลัง (retrospective) ของ Fish และคณะ (1995) ซึ่งได้ทบทวนวรรณกรรมการศึกษาในอดีตจำนวน 173 การศึกษา (ตั้งแต่ปี 1970-1992) จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดมากกว่า 14,000 คน พบว่ามีการดื้อยาในระหว่างการรักษาเกิดขึ้นประมาณ 4% ของจำนวนเชื้อทั้งหมด และ 5.6% ของการติดเชื้อทั้งหมด และพบว่าเกิดการเกิดเชื้อดื้อยาในระหว่างรักษามักพบในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างโดยเปอริเชนดท์ที่พบมีค่าตั้งแต่ 31% ในผู้ป่วย cystic fibrosis ถึง 9% ในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ โดยเชื้อที่พบว่าทำให้เกิดการดื้อยาในระหว่างการรักษาได้บ่อย คือ *Ps. aeruginosa* (15.4%), *Serratia species* (7.8%) และ *Enterobacter species* (6.8%) สำหรับเชื้อแกรมบวกจะพบได้น้อยกว่า คือ *S. aureus* (2.2%), *Enterococcus species* (1.7%), *S. pneumoniae* (0.5%) และ *Streptococci* (0.3%)

และจากการศึกษาของ Thomas และคณะ (1998) ที่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างเฉียบพลันรุนแรง จำนวน 107 ราย (เชื้อก่อโรคทั้งหมด 128 ชนิด) พบว่าเกิดเชื้อดื้อยาในระหว่างการรักษาทั้งหมด 25% และพบว่ากลุ่มเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สามารถทำให้เกิดการดื้อยาได้มากที่สุดคือ *Ps. aeruginosa* (46%) ตามมาด้วยเชื้อแกรมลบที่สามารถสร้าง type-1 β -lactamase เช่น *Enterobacter*, *Serratia species* (27%) และรองลงมาเป็น *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *P. mirabilis* (10%) ตามลำดับ และในการศึกษานี้ได้มีการหาความสัมพันธ์ระหว่างค่า 24-h AUC/MIC ของยา ciprofloxacin กับการเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในระหว่างการรักษาด้วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ให้ค่า 24-h AUC/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 100 หรือค่า Cpeak/MIC ที่มากกว่า 8 (Peloquin, 1989) มีความสัมพันธ์ต่อการลดความเสี่ยงที่จะเกิดเชื้อดื้อยาในระหว่างการรักษาได้

สำหรับการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของค่าทางเภสัชพลศาสตร์ต่อการป้องกันการเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในระหว่างการรักษาของยากลุ่ม aminoglycosides ได้แก่การศึกษาของ Blaser และคณะ (1987) ซึ่งเป็นการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าทางเภสัชพลศาสตร์ คือ Cpeak/MIC ต่อการเกิดการดื้อยาในหลอดทดลอง จากการศึกษาพบว่า netilmicin สามารถป้องกันการดื้อยาของเชื้อ *Ps. aeruginosa*, *E. coli* และ *S. aureus* ได้ถ้าให้ค่า Cpeak/MIC อย่างน้อยเท่ากับ 10

7. การประยุกต์ใช้ทางคลินิกของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งหรือแบบขยาย ช่วงห่างการให้ยาในการรักษาโรคติดเชื้อ

หลักและจุดมุ่งหมายในการให้ยา aminoglycosides ในรูปแบบวันละครั้งในการรักษาการติดเชื้อพบว่าประกอบด้วยหลัก 2 ประการ คือ (Freeman, *et al.*, 1997)

1. เพื่อต้องการฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่เหมาะสม (optimal bactericidal activity) กล่าวคือ ต้องการให้ค่าอัตราส่วนของ Cpeak/MIC มีค่าสูงสุดเนื่องจากมีผลต่อการตอบสนองของการรักษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ

2. พิษของ aminoglycosides จะต้องไม่เพิ่มขึ้นจากการให้ยาในขนาดสูงเพียงครั้งเดียว

7.1 การประยุกต์ใช้ทางคลินิกของการให้ยา aminoglycosides ในรูปแบบวันละครั้ง

7.1.1 กลุ่มผู้ป่วย

การศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพและพิษของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งนั้นได้มีการศึกษาในผู้ป่วยหลาย ๆ กลุ่ม ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาในขนาดสูงและยืดช่วงระยะเวลาอาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยบางประเภทและยังมีการศึกษาอย่างจำกัดในบางกลุ่มประชากร ในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้ใช้การบริหารยาโดยวิธีนี้ในกลุ่มผู้ป่วยดังต่อไปนี้

(รัฐภรณ์ วิสัย, 2543)

- ผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี
- ผู้ป่วยที่มีแผลไฟไหม้ (>20% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคตับรุนแรง เช่น ท้องมาน (ascites) หรือ ตับแข็ง (cirrhosis)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคไตรุนแรง (CrCl < 20 มล./นาที)
- ผู้ป่วยเยื่อหัวใจอักเสบ (endocarditis)

จะเห็นว่าส่วนใหญ่จะไม่แนะนำให้ใช้ในกลุ่มประชากรที่มีการเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ มีการเปลี่ยนแปลงปริมาตรในการกระจายยา (volume of distribution : Vd) และ/หรือ การกำจัดยา (drug clearance) แม้ว่าทางทฤษฎีหลักและจุดมุ่งหมายของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งจะอาจสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แต่ก็ยังไม่มียังไม่มีข้อมูลมาสนับสนุนเพียงพอถึงรูปแบบ (เช่น ขนาดหรือช่วงห่างของการให้ยา) ที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ในอดีตการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งยังไม่แนะนำในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) เนื่องจากไม่แน่ใจในประสิทธิภาพของการรักษาที่แต่เดิมเข้าใจว่าเม็ดเลือดขาวที่ต่ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจส่งผลต่อการฆ่าเชื้อแบคทีเรียถ้าให้ยาแบบวันละครั้ง แต่จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าการให้ยาในรูปแบบวันละครั้งในผู้ป่วย neutropenia ให้ประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างจากการให้แบบวันละหลายครั้ง ดังนั้นจึงสามารถให้ยาในรูปแบบวันละครั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ และสำหรับในเด็กนั้นปัจจุบันก็มีการศึกษาหลายการศึกษาที่ประเมินถึงประสิทธิภาพของการรักษาและการเกิดพิษจากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งเปรียบเทียบกับวันละหลายครั้ง ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการให้ยาแบบวันละครั้งนั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาและการเกิดพิษที่ไม่แตกต่างจากการให้วันละหลายครั้ง (Marik, *et al.*, 1991; Elhanan, *et al.*, 1995; Charnas, *et al.*, 1997; Carapetis, *et al.*, 2001) และจากการศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides ในเด็กพบว่ามีความแปรปรวนการกระจายของยาที่มากกว่าผู้ใหญ่ ดังนั้นในเด็กจึงอาจต้องใช้ขนาดยาที่สูงกว่าในผู้ใหญ่ (Fisman, *et al.*, 2000)

ตารางที่ 13 กลุ่มประชากรผู้ป่วยที่เหมาะสมในการให้ยาในขนาดสูงและขยายช่วงระยะเวลาของการให้ยา aminoglycosides (Freeman, *et al.*, 1997)

กลุ่ม	ความหมาย	ผู้ป่วย
A	มีหลักฐานทางคลินิกมาสนับสนุนเพียงพอถึงประโยชน์ที่ได้รับ	ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น ปอดอักเสบ, ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ, ติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน, ติดเชื้อในกระแสเลือด
B	มีหลักฐานทางคลินิกมาสนับสนุนปานกลางว่าอาจได้ประโยชน์ หรือไม่มีความแตกต่างของประสิทธิภาพและการเกิดพิษเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้แบบวันละหลายครั้ง	ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ดังผู้ป่วยในกลุ่ม A, การติดเชื้อในช่องท้อง, ผู้ป่วยเด็ก
C	มีหลักฐานมาสนับสนุนน้อยหรือไม่มีเลยถึงประโยชน์จากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง	ผู้สูงอายุ, ตั้งครรภ์, คนอ้วน, ผู้ป่วยแผลไฟไหม้, ผู้ป่วย cystic fibrosis, CrCL < 20 มล./นาที, ผู้ป่วยท้องมาน, เยื่อหุ้มสมองอักเสบ, การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน, การติดเชื้อ - mycobacteria, osteomyelitis
D	การให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งอาจไม่เหมาะสม	ติดเชื้อ enterococcal

7.1.2 การเลือกขนาดการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง

สำหรับขนาดให้ยานั้น ณ ปัจจุบันยังไม่ค่อยชัดเจนถึงขนาดยาที่แน่นอน เนื่องจากขนาดการให้ยาของ gentamicin, tobramycin และ netilmicin จะอยู่ระหว่าง 3-7 มก./กก./วัน (เฉลี่ย 5 มก./กก./วัน) และ amikacin จะอยู่ระหว่าง 11-20 มก./กก./วัน (เฉลี่ย 15 มก./กก./วัน) ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตปกติ ซึ่งขนาดการให้ยาดังกล่าวมักคำนวณมาจากขนาดยารวมจากการแบ่งให้วันละหลายครั้ง แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะไตทำงานบกพร่อง มีข้อแนะนำขนาดการให้ยาและช่วงห่างของการให้ยาพร้อมทั้งการปรับขนาดการให้ยาตามภาวะการทำงานของไตอยู่ 2 วิธี ได้แก่ (รัฐภาภรณ์ วิสัย, 2543)

7.1.2.1 การปรับลดขนาดยา เป็นการให้ยาทุก 24 ชั่วโมง แล้วลดขนาดยาตามภาวะการทำงานของไต ดังวิธีของ Prins และคณะ (1995) และ Sanford guide (Gilbert, *et al.*, 2003) ซึ่งจะมีทั้งการปรับลดขนาดยาและยืดช่วงห่างของการให้ยาเป็นทุก 48 ชั่วโมงที่ CrCl < 30 มล./นาที

ตารางที่ 14 การปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตลดลงของ Prin และคณะ (1995)

Creatinine clearance (มล./นาที)	% ของขนาดยามาตรฐาน
> 90	100
90	90
80	88
70	84
60	79
50	74
40	66
30	57

ตารางที่ 15 ขนาดยาที่แนะนำของ Sanford (2003) เมื่อมีการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง

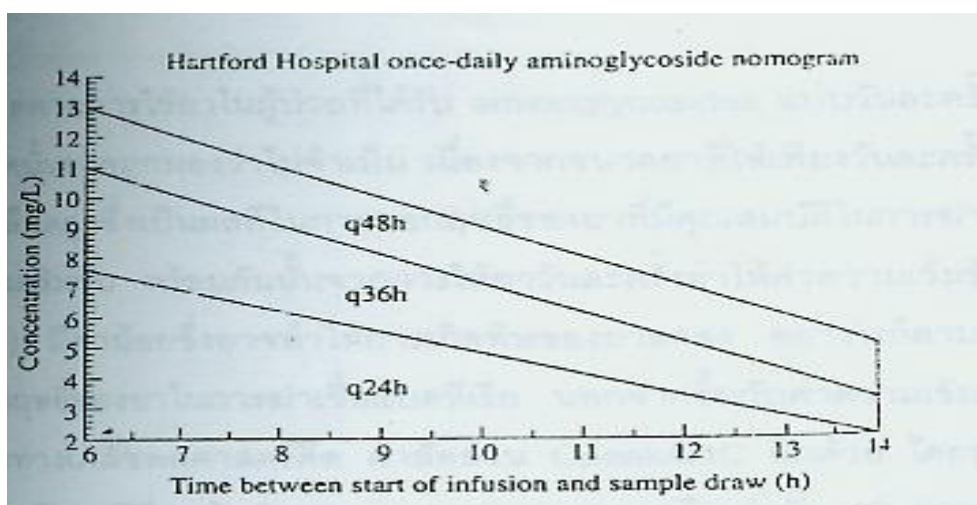
CrCL (มล./นาที)	> 80	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	<10
	ขนาดยาทุก 24 ชม (มก./กก.)				ขนาดยาทุก 48 ชม (มก./กก.)		
Gentamicin	5.1	4	3.5	2.5	4	3	2
Amikacin	15	12	7.5	4	7.5	4	3
Netilmicin	6.5	5	4	2	3	2.5	2

7.1.2.2 การปรับช่วงห่างของการให้ยา (extended interval) เป็นการปรับเพิ่มช่วงห่างของการให้ยาตามภาวะการทำงานของไตดังของ Hartford hospital (Nicolau, *et al.*, 1995) และ Barnes-Jewish Hospital และ University of Rochester (Anaizi, 1997 อ้างตาม Wallace, 2002)

ตารางที่ 16 การปรับเพิ่มช่วงห่างของการให้ยา gentamin และ tobramycin ของ Hartford Hospital (Nicolau, *et al.*, 1995)

Creatinine clearance (มล./นาที)	ขนาดและช่วงห่างของการให้ยา
≥ 60	7 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง
60-40	7 มก./กก. ทุก 36 ชั่วโมง
40-20	7 มก./กก. ทุก 48 ชั่วโมง
< 20	7 มก./กก. จากนั้นให้ยาค้างครั้งต่อไปได้เมื่อระดับยาที่วัดได้ก่อนให้ยา < 1 มก./ลิตร)

นอกจากนี้ในกรณีที่สามารถวัดระดับยาในเลือดได้ Hartford Hospital ยังสร้าง nomogram เพื่อใช้กับยา gentamicin และ tobramycin โดยให้ขนาดยาเริ่มต้นเท่ากับ 7 มก./กก แก่ผู้ป่วยแล้วทำการเจาะเลือด 1 ครั้ง ในช่วงเวลา 6-14 ชั่วโมง หลังให้ยาขนาดแรก เมื่อทราบระดับยาในเลือดแล้วจึงนำมาปฏิบัติตาม nomogram ดังภาพประกอบ 7



ภาพประกอบ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดและเวลาเมื่อให้ยาในขนาด 7 มก./กก. ทุก 24, 36 หรือ 48 ชั่วโมง (Freeman, et al., 1997)

ตารางที่ 17 การปรับเปลี่ยนช่วงห่างของการให้ยา gentamicin ของ Barnes-Jewish Hospital และ University of Rochester (Anaizi, 1997 อ้างตาม Wallace, 2002)

nomogram	ขนาดยาของ gentamicin (มก./กก.)	ช่วงห่างของการให้ยา (ชั่วโมง)		
		$Cl_{cr} \geq 60$ มล./นาที	$Cl_{cr} 40-59$ มล./นาที	$Cl_{cr} 20-39$ มล./นาที
Barnes-Jewish Hospital	5	24	36	48
University of Rochester	5	24	36	48*

Cl_{cr} = creatinine clearance * Cl_{cr} 30-39 มล./นาที

ซึ่งจะเห็นว่าวิธีของ Hartford Hospital จะเลือกใช้ขนาดยาที่สูง (higher dose) แล้วยืดช่วงห่างระหว่างการให้ยา (extended interval) โดยพิจารณาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เพื่อให้ได้อัตราส่วนระหว่างระดับยาในเลือดสูงสุดต่อค่า MIC เป็น 10:1 และขนาดยาที่ใช้ (7 มก./กก.) ก็เป็นขนาดยาที่มุ่งหวังให้ยาสามารถฆ่าเชื้อ *Ps. aeruginosa* ได้ ในขณะที่เดียวกันเมื่อภาวะการทำงานของไตลดลงการใช้ยาแบบ higher dose, extended interval สามารถทำได้โดยยืดช่วงห่างการให้ยาออกไปโดยไม่ลดขนาดยาเพื่อให้ได้ค่าระดับยาในเลือดสูงสุดต่อค่า MIC ยังคงเป็น 10:1

8. แนวทางการให้คำแนะนำและติดตามการใช้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง

สำหรับการติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับ aminoglycosides แบบวันละครั้งโดยการตรวจวัดระดับยาในเลือดนั้นอาจถูกมองว่าไม่จำเป็น เนื่องจากขนาดยาที่ให้เพียงวันละครั้งเดียวทำให้มั่นใจว่าระดับยาในเลือดสูงซึ่งเป็นผลดีในการออกฤทธิ์ของยาที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียเป็นแบบขึ้นกับความเข้มข้น พร้อมกันนั้นจากการให้ยารวันละครั้งทำให้ค่าความเข้มข้นต่ำสุด (trough concentration) มีค่าน้อยซึ่งอาจทำให้เกิดพิษของยาลดลง อย่างไรก็ตามเนื่องจากประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย นอกจากขึ้นกับค่าความเข้มข้นของยาในเลือดแล้วยังขึ้นกับค่าทางเภสัชพลศาสตร์คือ ค่าอัตราส่วน Cpeak/MIC อีกด้วย โดยพบว่าผู้ป่วยให้การตอบสนองต่อการรักษาที่ดีที่สุดถ้าค่า Cpeak/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 10 จากเหตุผลดังกล่าวทำให้มีการศึกษาถึงการให้ยา gentamicin และ tobramycin แบบวันละครั้ง โดยให้ยาในขนาด 7 มก./กก. เนื่องจากขนาดยาดังกล่าวจะให้ค่าระดับยาในเลือดสูงสุดอยู่ที่ประมาณ 20 มก./ลิตร ซึ่งเท่ากับ 10 เท่า สำหรับเชื้อ *Ps. aeruginosa* ที่มีค่าเฉลี่ยของ MIC อยู่ที่ประมาณ 2 มก./ลิตร และปรับยืดช่วงระยะเวลาของการให้ยาตามค่า creatinine clearance ที่ลดลงเพื่อให้ค่าอัตราส่วน Cpeak/MIC ยังคงเป็น 10 เท่า (Nicolau, 1999)

จากการศึกษาของ Garrelts (1996) ที่ทำการประเมินค่าระดับยาในเลือดสูงสุดและระดับยาในเลือดต่ำสุด ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและมีค่า creatinine clearance เฉลี่ย 56.5 ± 32 มล./นาที (พิสัยตั้งแต่ 6-138 มล./นาที) ที่ขนาดยาตามน้ำหนักตัวตั้งแต่ 4-7 มก./กก. หรือ ค่าการคำนวณขนาดยาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดที่ 10, 15 หรือ 20 มก./ลิตร โดยให้ได้ค่าระดับยาในเลือดต่ำสุดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ลิตร จากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วย 100 ราย โดยใช้วิธีของ Bayesian ในการทำนาย (simulated) ผลการศึกษาแสดงได้ดังตาราง

ตารางที่ 18 ผลการทำนายค่าระดับยาในเลือดสูงสุดและระดับยาในเลือดต่ำสุดที่ขนาดยาตามน้ำหนักตัวต่าง ๆ ในผู้ป่วยวัย (กลุ่มละ 100 ราย) (Garrelts, 1996)

ขนาดยา (มก./กก.)	ระดับยาในเลือดสูงสุด (มก./ลิตร)*	ระดับยาในเลือดต่ำสุด (มก./ลิตร)*	ขนาดยาทั้งหมด (มก.)*
4	12.8±2.2 (7.2–18.5)	0.27±0.27 (0–0.9)	258±48 (130–485)
5	15.9±2.8 (9.1–24.3)	0.30±0.28 (0–0.9)	322±60 (160–605)
6	19.0±3.4 (11–28.9)	0.32±0.29 (0–0.9)	386±72 (190–725)
7	22.2±3.9 (12.7–33.9)	0.33±0.29 (0–0.9)	450±84 (225–850)

* mean ± SD

ตารางที่ 19 ค่าช่วงห่างของการให้ยา (dosing interval) ที่ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่าง ๆ โดยให้ได้ค่าระดับยาในเลือดต่ำสุดที่ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ลิตร (กลุ่มละ 100 ราย) (Garrelts, 1996)

ขนาดยา (มก./กก.)	ช่วงห่างของการให้ยา (ชั่วโมง)								
	24	36	48	60	72	96	108	120	144
4	83	9	3	1	1	2	0	1	0
5	81	11	3	1	0	2	1	0	1
6	77	14	4	1	0	2	1	0	1
7	74	15	6	0	1	2	0	1	1

ตารางที่ 20 ค่าอัตราส่วนของ Cpeak/MIC₉₀ ที่ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวที่ MIC₉₀ ต่าง ๆ
(กลุ่มละ 100 ราย) (Garrelts, 1996)

ขนาดยา (มก./กก.)	ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วน Cpeak/MIC ₉₀ ที่ค่า MIC ₉₀ ต่าง ๆ		
	0.5 มก./ลิตร	1.0 มก./ลิตร	2.0 มก./ลิตร
4	26 : 1 (14:1–37:1)	13 : 1 (7:1–19:1)	6 : 1 (4:1–9:1)
5	32 : 1 (18:1–49:1)	16 : 1 (9:1–24:1)	8 : 1 (5:1–12:1)
6	38 : 1 (22:1–58:1)	19 : 1 (11:1–29:1)	10 : 1 (6:1–15:1)
7	44 : 1 (25:1–68:1)	22 : 1 (13:1–34:1)	11 : 1 (6:1–17:1)

ตารางที่ 21 ผลการทำนายขนาดยาและขนาดยาต่อน้ำหนักตัวที่ค่าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดต่าง ๆ ที่ต้องการ (กลุ่มละ 100 ราย) (Garrelts, 1996)

ระดับยาในเลือดสูงสุด, ต่ำสุด ที่ต้องการ(มก./ลิตร)	ขนาดยาที่ทำนายได้ (มก.)*	ขนาดยาต่อน้ำหนักตัว (มก./กก.)
10, ≤ 0.3	206 ± 49 (105–365)	3.2
15, ≤ 0.3	312 ± 74 (155–550)	4.8
20, ≤ 0.3	418 ± 99 (210–740)	6.5

* mean ± SD

ตารางที่ 22 ค่าช่วงห่างของการให้ยาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดที่ต้องการ

(กลุ่มละ 100 ราย) (Garrelts, 1996)

ค่าระดับยาในเลือด สูงสุด,ต่ำสุด(มก./ลิตร)	ช่วงห่างของการให้ยา (ชั่วโมง)								
	24	36	48	60	72	96	108	120	144
10, ≤ 0.3	85	5	6	0	0	2	0	1	1
15, ≤ 0.3	82	8	5	1	0	2	0	1	1
20, ≤ 0.3	77	12	6	1	0	1	0	1	1

ผลการศึกษาจากตารางที่ 18 จะเห็นว่าการเพิ่มขนาดยาของ gentamicin หรือ tobramycin ขึ้น 1 มก./กก. หรือเฉลี่ย 64 มก. จะเพิ่มค่าระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 3 มก./ลิตร และในแต่ละขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่าง ๆ จะมีความแตกต่างกันของค่าระดับยาในเลือดสูงสุดและขนาดยา (มก.) ได้มาก เช่น ที่ขนาดยา 7 มก./กก. ค่าระดับยาในเลือดสูงสุดที่ได้จะมีค่าตั้งแต่ 12.7 ถึง 33.9 มก./ลิตร และขนาดยาจะมีช่วงตั้งแต่ 225 ถึง 850 มก. และเมื่อประเมินถึงช่วงห่างของการให้ยาที่ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่าง ๆ (ตารางที่ 19) จะเห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้ยารวันละครั้งและเมื่อเพิ่มขนาดยาขึ้นแนวโน้มที่ผู้ป่วยจะได้รับยารวันละครั้งก็จะลดลง เมื่อประเมินถึงค่า C_{peak}/MIC_{90} ที่ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่าง ๆ (ตารางที่ 20) จะเห็นว่าที่ระดับ MIC 0.5 และ 1 มก./ลิตร ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วน C_{peak}/MIC จะมากกว่า 10:1 ทุกขนาดยา แต่ที่ MIC 2.0 มก./ลิตร เฉพาะที่ 6 และ 7 มก./กก. ถึงจะให้ค่าเฉลี่ยของ C_{peak}/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10

และจากการทำนายขนาดยาที่ได้จากความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดต่าง ๆ (ตารางที่ 21) พบว่าถ้าต้องการเพิ่มระดับยาในเลือดจาก 10 มก./ลิตร เป็น 20 มก./ลิตร ต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นประมาณ 2 เท่า และหากต้องการที่จะเพิ่มระดับยาในเลือดจาก 10 เป็น 15 มก./ลิตร หรือ 15 เป็น 20 มก./ลิตร ต้องเพิ่มขนาดยาประมาณ 106 มก. และเช่นเดียวกับการทำนายระดับยาในเลือดสูงสุดจากขนาดยาต่อน้ำหนักตัว ที่มีความแตกต่างกันของขนาดยาที่ได้ในแต่ละความเข้มข้น เช่น ที่ ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดเท่ากับ 20 มก./ลิตร ขนาดยาที่ได้มีค่าตั้งแต่ 210 ถึง 740 มก. และจากตารางที่ 22 จะเห็นว่าเมื่อระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดเพิ่มขึ้น แนวโน้มที่ผู้ป่วยจะได้รับยารวันละครั้งจะลดลง

จากผลการศึกษาดังกล่าวผู้ทำการวิจัยสรุปว่าการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในผู้ป่วยโดยกำหนดขนาดยาที่แน่นอน (fixed dose) ให้ค่าระดับยาในเลือดสูงสุดที่มีช่วงค่อนข้างกว้างและแตกต่างกันทำให้ไม่ได้รับระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ต้องการ โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะ

การทำงานของไตดีอาจทำให้ได้ค่าอัตราส่วน C_{peak}/MIC มีค่าต่ำได้ ดังนั้นการตรวจวัดระดับยาในเลือดอาจช่วยในการทำนายประสิทธิผลในการรักษา, ปรับขนาดยา และประเมินค่าอัตราส่วน C_{peak}/MIC ได้ถ้าทราบค่า MIC₉₀ ของโรงพยาบาลนั้น ๆ

นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยวิกฤต, ผู้ป่วยหนักทางศัลยกรรม เป็นต้น ก็มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น ค่าปริมาตรการกระจายตัว ที่แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ จึงทำให้ไม่สามารถกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมแน่นอนในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้แต่อาจต้องใช้ขนาดยาที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น

สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องก็อาจจะให้ยาในขนาดสูงและยืดช่วงห่างของการให้ยามากกว่า 24 ชั่วโมง เพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดที่สูงพอและหลีกเลี่ยงการเกิดพิษของยา (Barclay, *et al.*, 1999) และจากการศึกษาของ Batal และคณะ (2003) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ได้รับยา aminoglycosides วันละครั้งโดยจุดมุ่งหมายในการศึกษาเพื่อต้องการศึกษาเปรียบเทียบถึงการเกิดพิษต่อไต (หมายถึง มีการเพิ่มขึ้นของค่า creatinine ในเลือด ≥ 1.4 มก./ดล. หรือมากกว่า 25% จากเดิม) และประสิทธิภาพในการรักษาโดยประเมินจากอัตราการตายในวันที่ 28 หลังจากได้รับยาและอัตราการหายจากการติดเชื้อ (cure of infection) ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น, ไข้ลดลง, เม็ดเลือดขาวปกติและตรวจไม่พบเชื้อก่อโรค ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ปรับขนาดการให้ยาตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย (pharmacokinetic dosing group) โดยให้ได้ระดับยาในเลือดสูงสุดเท่ากับ 20 มก./ลิตร สำหรับ gentamicin และ 60 มก./ลิตร สำหรับ amikacin และค่าระดับยาในเลือดต่ำสุดน้อยกว่า 1 มก./ลิตร สำหรับยาทั้งสองตัว (จำนวนผู้ป่วยเท่ากับ 43 ราย) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาที่แน่นอน (จำนวนผู้ป่วยเท่ากับ 38 ราย) โดยขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มคือ gentamicin 3 มก./กก. และ amikacin 15 มก./กก. ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ของอัตราการตายที่ 28 วัน และอัตราการหายจากการติดเชื้อ ($P = 0.3$) แต่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการปรับขนาดยาตามค่าจลนศาสตร์ของยาจะมีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.03$)

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่าภาวะวัดระดับยาในเลือดอย่างน้อยสองจุด ทำให้ทราบถึงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา aminoglycosides ซึ่งอาจจะมีผลสำคัญโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา aminoglycosides เดี่ยว ๆ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่รุนแรงส่วนใหญ่มักจะไม่ใช่ aminoglycosides เดี่ยว ๆ แต่มักจะได้รับร่วมกับยาในกลุ่ม β -lactam ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็อาจอาศัยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในการลดการเกิดพิษและถ้าการ

ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรก็อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยา aminoglycosides เพื่อเพิ่มค่าอัตราส่วน Cpeak/MIC และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาให้สูงสุด

สำหรับบทบาทของเภสัชกรอาจให้ข้อแนะนำและความรู้แก่แพทย์ถึงการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาหรือแนะนำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยบางกลุ่ม สำหรับการตรวจวัดระดับยาในเลือด จะช่วยในการปรับขนาดยาหรือเลือกช่วงเวลาของการให้ยาที่เหมาะสม พร้อมกับติดตามผลการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยร่วมด้วย