

บทที่ 1

บทนำ



1.1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

มีการใช้ยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มาประมาณ 50 ปีแล้ว ถึงแม้ว่าจะมีการพัฒนายาต้านจุลชีพกลุ่มใหม่ๆตามมามากมาย แต่ยาเหล่านี้ยังคงนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน โดยนำมาใช้รักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบทั้งชนิดที่รุนแรงและไม่รุนแรง เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี ราคาถูก เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม beta lactams จะทำให้ผลการรักษาดีขึ้น และมีอัตราการดื้อยาดำ

แต่ก่อนยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีการบริหารแบบแบ่งให้วันละหลายครั้ง (multiple dose) คือให้ทุก 8-12 ชั่วโมง แต่ปัจจุบันนิยมใช้ในขนาดที่สูง และขยายเวลาการให้เป็นวันละครั้ง หรือนานกว่านั้น เพราะการให้ยาแบบวันละหลายครั้งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหูและไต หรือเกิดความล้มเหลวในการรักษาสูง เนื่องจากระดับยาสูงสุด (peak level) อาจไม่สูงพอที่จะฆ่าเชื้อได้

เนื่องจากยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อ ที่ขึ้นกับระดับยาในเลือด (concentration dependent killing) (15-17) และมีผลหลังได้รับยาต้านจุลชีพนาน (post antibiotic effect; PAE) ตามความเข้มข้นของยา (10, 15) ทำให้หลายปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษากันอย่างมากถึงประโยชน์ของการบริหารยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้ง

จากการศึกษาทั้งทางคลินิกและ meta-analysis (5, 11-14, 16, 23-24) สรุปได้ว่าการให้ยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้ง อย่างน้อยก็มีประสิทธิภาพเท่ากับการแบ่งให้วันละหลายครั้ง และไม่พบว่ามีพิษเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการแบ่งให้วันละหลายครั้ง ดังนั้นปัจจุบันจึงนิยมให้ยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้งหรือนานกว่านั้น เพราะสะดวกและง่ายในการคำนวณขนาดยา เพิ่มประสิทธิภาพ มีความปลอดภัยในการใช้ยา สะดวกต่อผู้ป่วยและพยาบาลที่ไม่ต้องให้ยารวันละหลายครั้ง และลดความจำเป็นในการตรวจวิเคราะห์หาระดับยาในเลือด

อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานใด ที่สามารถยืนยันในประสิทธิผลของการให้ยากลุ่ม อะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูงแบบวันละครั้ง หรือนานกว่านั้นในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ enterococcal endocarditis หญิงมีครรภ์ ผู้ป่วยที่ถูกไฟไหม้น้ำร้อนลวก ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 20 มล./นาที หรือผู้ที่มีภาวะน้ำในช่องท้อง (ascites) มากกว่าร้อยละ 20 ของ น้ำหนักตัวเป็นต้น (5)

การใช้ยาเหล่านี้มีข้อจำกัดเนื่องจากมีพิษต่อหูและไต การเกิดพิษดังกล่าวนี้สามารถลดลงได้โดยเลือกให้ผู้ป่วยที่เหมาะสม มีการติดตามอย่างใกล้ชิด และกำจัดปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษ รวมทั้งการใช้ nomogram เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ nomogram ที่ได้จากความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวและค่า creatinine clearance มักทำให้ได้ระดับยาต่ำสุด ก่อนให้ยาครั้งต่อไป (trough level) สูงกว่าที่ต้องการ และได้ระดับยาสูงสุดหลังให้ยาดำกว่าที่ ต้องการอยู่บ่อยครั้ง (40)

ได้มีผู้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการขจัดยาจากกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ กับการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต เช่น ระดับ creatinine ในซีรัม หรือ creatinine clearance โดยใช้ nomogram (37-39) พบว่าความสัมพันธ์เหล่านี้ บางครั้งก็ไม่สามารถพยากรณ์ขนาดยาที่เหมาะสมกับการรักษาได้ (23) ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนด้วยการวัดระดับยาในเลือด (28, 30, 32, 41) เพราะผู้ป่วยแต่ละคนมีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน ทั้งในผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติหรือทำงานบกพร่อง ทำให้มีหลักฐานสนับสนุนมากมายถึงความจำเป็นในการวัดระดับยาในเลือดของยาเหล่านี้ (33-36)

การใช้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameters) จากการเจาะวัดระดับยาในเลือดมาคำนวณขนาดการให้ยาจากกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ช่วยลดค่าใช้จ่ายโดยรวม เพราะผู้ป่วยหายเร็วและลดการเกิดพิษจากยาทำให้ลดระยะเวลาที่ต้องนอนในโรงพยาบาล (42)

ยาจากกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ เป็นยาต้านจุลชีพที่สำคัญในการรักษาการติดเชื้อที่รุนแรงในผู้ป่วยหนัก (43) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (intensive care unit) มีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันมาก (44) เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงระบบต่างๆของร่างกายในภาวะช็อคเนื่องจากการติดเชื้อ ยิ่งกว่านั้นยังพบอีกว่า การใช้เครื่องช่วยหายใจและการได้รับ Positive End Expiratory Pressure (PEEP) ตลอดจนการได้รับยาจากกลุ่ม cathecolamine ก็มีผลสำคัญต่อความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละคน (32, 45)

Lugo และ Castaneda_Hernandez (45) ได้ศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของพลวัตการไหลเวียนโลหิต (hemodynamic) และการบำบัดเพื่อประคองชีพ (vital support therapy) เช่น oxygen extraction ratio การได้รับเครื่องช่วยหายใจ การใช้ PEEP หรือการได้รับยาในกลุ่ม catecholamine มีความสัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของยา amikacin ในผู้ป่วยหนักที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต และข้อควรระวังด้วย

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในหออภิบาลผู้ป่วยหนักในโรงพยาบาลนานไม่ได้มีอาการรุนแรงเหมือนกับผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษาดังกล่าว คือบางรายไม่เกิดภาวะช็อคจนถึงขั้นต้องได้รับยากลุ่ม catecholamine หรือมีระบบการหายใจบกพร่องถึงขนาดต้องได้รับ PEEP ดังนั้นผู้ป่วยที่รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรมของโรงพยาบาลนาน อาจจะมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างจากที่นักวิจัยทางชาติตะวันตกได้ทำการศึกษาไว้ก็ได้

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ที่ให้แบบวันละครั้งอย่างจริงจังในคนไทยยังไม่เป็นที่กว้างขวางนัก ข้อมูลที่นำมาใช้ในการคำนวณขนาดยาในปัจจุบันส่วนใหญ่อาศัยข้อมูลจากการศึกษาในประเทศทางตะวันตก การคำนวณขนาดยาดังกล่าวอาจมีความผิดพลาดได้ เพราะเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละเชื้อชาติอาจแตกต่างกัน นอกจากนี้ค่าต่างๆที่นำมาใช้ใน nomogram เช่น creatinine clearance เพื่อคำนวณขนาดและช่วงเวลาการให้ยา อาจใช้ไม่ได้ในคนไทย รวมทั้งอาจมีความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ เช่น ระดับของ albumin, creatinine, อายุ, น้ำหนัก, เพศ หรือ body mass index หรืออาจจะสัมพันธ์กับ creatinine clearance เหมือนกับ nomogram ต่างๆ แต่อาจไม่เป็นแบบเดียวกันก็ได้

จากการศึกษาของ Demczar และคณะ (54) ซึ่งทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าเวลาที่ใช้ในการกระจายตัว (distribution time) ของยา gentamicin ในขนาด 7 มก./กก. จะใช้เวลา 2.7 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา ส่วนขนาด 2 มก./กก. จะใช้เวลา 1.5 ชั่วโมง

ในบางการศึกษา (20, 55 - 59) ที่ได้เจาะเลือดที่เวลา 30 นาทีหลังจากเสร็จสิ้นการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาที หรือเจาะทันทีหลังจากหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ 60 นาที และกำหนดว่าระดับยาที่เจาะได้นี้เป็นระดับยาที่สูงสุดหลังจากให้ยา จึงอาจทำให้ได้ระดับยาที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับการเจาะในเวลาที่ยากระจายตัวถึงสมดุลแล้ว ทำให้การคำนวณค่า

ทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิดผลผลิตได้เมื่อใช้ one-compartment model ซึ่งสันนิษฐานว่าได้เจาะเลือดหลังจากที่ยาได้กระจายตัวจนถึงสมดุลแล้ว

จากการที่ความสัมพันธ์ระหว่างค่า \log ของระดับยากับเวลา มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง การเจาะเลือดเพียง 2 ครั้งอาจทำให้แปลผลผิดได้ เพราะไม่ทราบวาระดับยาที่เจาะมานั้นอยู่ในช่วงของการกระจายตัวอยู่หรือไม่ เพราะกราฟจะเป็นเส้นตรงเสมอ แต่ถ้าทำการเจาะเลือดหลังให้ยาอย่างน้อย 3 ครั้ง และให้แต่ละครั้งมีช่วงห่างพอสมควรก็จะสามารถทราบความผิดพลาดดังกล่าวได้ โดยกราฟที่ได้จะไม่เป็นเส้นตรงถ้าการเจาะเลือดครั้งแรกอยู่ในช่วงการกระจายยา ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างจุดที่ 1 กับจุดที่ 2 จะชันมากกว่าจุดระหว่างจุดอื่นๆ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างจุดอื่นๆ จะเป็นเส้นตรงและใช้ความสัมพันธ์ในการคำนวณหาค่าคงที่ของการขจัดยา และค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา ส่วนค่าระดับยาสูงสุดหลังให้ยาคือค่า antilog ของจุดตัดบนแกน Y

จากที่กล่าวมาข้างต้นจึงสมมุติฐานว่า การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ และขนาดการใช้ยา gentamicin น่าจะมีความสัมพันธ์กับปัจจัยบางอย่างของผู้ป่วย เช่น albumin น้ำหนักตัว creatinine clearance อายุ เป็นต้น นอกจากนี้เภสัชจลนศาสตร์ของยา gentamicin น่าจะมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปกับกลุ่มผู้ป่วยหนัก

1.2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อหาปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ และมีผลต่อการคำนวณขนาด และช่วงเวลาการให้ยา gentamicin ในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป และกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม
2. เพื่อหาความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameters) ระหว่างผู้ป่วยทั่วไป และผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม

1.3. ขอบเขตของการวิจัย

ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และได้รับยา gentamicin เพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียอย่างน้อย 3 วัน ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปจำนวน 26 ราย และผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม ที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักจำนวน 18 ราย ณ โรงพยาบาลน่าน

1.4. ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยอายุครรภ์ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และไม่รวมผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง หรือมีภาวะน้ำในช่องท้องที่รุนแรง ไตวายขั้นรุนแรง ไฟไหม้ น้ำร้อนลวก มีบาดแผลฉกรรจ์ หรือหญิงมีครรภ์ ดังนั้นข้อมูลที่ได้อาจไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ได้

1.5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา gentamicin ในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป และกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุครรภ์ ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ เพื่อหาแนวทางที่เหมาะสมในการใช้ยา gentamicin ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ ซึ่งจะทำให้เกิดการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพและลดการเกิดพิษจากยาได้
2. เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการใช้ยา gentamicin แบบวันละครั้งที่ได้ทำการศึกษาในคนไทยเพื่อนำมาใช้ประโยชน์ในอนาคตต่อไป
3. เมื่อทราบว่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยชนิดใดที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา gentamicin ในผู้ป่วยอายุครรภ์ ก็จะทำให้สามารถพยากรณ์ระดับยาในเลือดได้ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากขึ้น โดยใช้ปัจจัยในตัวผู้ป่วยมาพยากรณ์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ และขนาดยาโดยใช้สมการความสัมพันธ์ที่ได้ ทำให้เกิดการให้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและลดความจำเป็นในการตรวจวัดระดับยาในเลือด

1.6. วิธีดำเนินการวิจัย

1. ประสานงานกับผู้อำนวยการโรงพยาบาลน่านและแพทย์ที่ทำหน้าที่ดูแลผู้ป่วยประจำหอผู้ป่วยเพื่อขออนุญาตทำการวิจัย
2. ประสานงานกับพยาบาลประจำหอผู้ป่วยที่จะทำการวิจัย
3. คัดเลือกผู้ป่วยที่อยู่ในขอบเขตของการวิจัย
4. ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยก่อนให้ยา 1 ครั้งและหลังให้ยา 3 ครั้ง โดยการเจาะเลือดหลังให้ยาแต่ละครั้งห่างกันประมาณหนึ่งช่วงของค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา พร้อมทั้งเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

5. ทำการวัดระดับยา gentamicin ด้วยเทคนิค fluorescence polarization immunoassay (FPIA) ด้วยเครื่อง TDx[®]
6. คำนวณหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละคน
7. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS for Windows