

บทที่ 4

อภิปรายผลการวิจัย

จากผล serum concentration-time curve ของยา gentamicin ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าระดับ gentamicin ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับในชั่วโมงแรก มีค่าต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับ อธิบายได้ว่าเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยโรคตับมีภาวะท้องมาน (ascites) ซึ่งเป็นภาวะที่มีการคั่งของ ascites fluid ภายในช่องท้อง ascites fluid จัดเป็นนํ้านอก cell ชนิดหนึ่ง gentamicin เป็นยาที่มีคุณสมบัติกระจายตัวได้ดีในนํ้านอก cell ดังนั้นในโรคตับที่มีภาวะท้องมานยาจึงสามารถกระจายออกจาก central compartment หรือกระแสเลือดออกไปอยู่ใน ascites fluid ได้ ทำให้ปริมาตรการกระจายของยา gentamicin ใน peripheral compartment ในผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะท้องมาน (ascites) มีค่ามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้พบความเข้มข้นของยาในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับมีค่าต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับ แต่ภายหลังจากที่ยากระจายจนถึงจุดสมดุลแล้ว ระดับยาในเลือดจะลดลงเนื่องจากเกิดการกำจัดยาขึ้น จากผลการศึกษาพบว่าตั้งแต่ระยะ elimination phase หรือภายหลังสิ้นสุดการ infusion ชั่วโมงที่ 4 เป็นต้นไป ระดับยาในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ มีค่าสูงกว่าระดับยาในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลา 12 และ 23.5 ชั่วโมง ($p < 0.05$) แสดงว่าผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้มีความแตกต่างกันในการกำจัดยาคือ กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคตับมีการกำจัดยา gentamicin ช้ากว่าปกติ ซึ่งยืนยันได้จากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา gentamicin ที่ได้จากการคำนวณ พบว่าค่าคงที่ของอัตราการกำจัดยา (elimination rate constant) ใน elimination phase หรือ K_{ep} ของกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคตับมีค่าน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.127 hr^{-1} vs 0.182 hr^{-1}) ($p < 0.05$) และค่าครึ่งชีวิตใน elimination phase หรือ $T_{1/2\beta}$ ก็สอดคล้องกันกล่าวคือกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคตับจะมีค่า $T_{1/2\beta}$ ของยา gentamicin ยาวกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.65 ชั่วโมง vs 4.03 ชั่วโมง) ($p < 0.05$) จากผลการศึกษาข้างต้นจึงเป็นผลให้ค่า clearance ของ gentamicin ในผู้ป่วยโรคตับมีอัตราที่น้อยกว่ากลุ่ม

ผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับ (3.486 l/hr vs 4.851 l/hr) ถึงแม้ว่าความแตกต่าง จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่แนวโน้มค่อนข้างชัดเจน ค่า AUC ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน คือกลุ่มผู้ป่วยโรคตับจะมีค่า AUC สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับ (82.53 ml/l.hr vs 46.80 ml/l.hr) แม้ว่าจะแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม gentamicin เป็นยาที่ถูกกำจัดทางไตเกือบทั้งหมดในรูปเดิม (Gyselynek, Forry, and culter, 1972) ซึ่งโดยปกติโรคตับจะไม่มีผลต่อการกำจัดยาชนิดนี้ แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องมีการกำจัดยา gentamicin ลดลง

จากผลการวัดระดับ serum creatinine ในผู้ป่วยทุกคนก่อนการได้รับ gentamicin และในวันที่ 3, 5 และ 7 ของการรักษาด้วยยา gentamicin ติดต่อกันทุกวัน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคตับมีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 0.1 ถึง 5.7 mg/dl และพบว่า 2 คน ใน 9 คนมีระดับ serum creatinine ภายหลังการใช้ยาเพิ่มขึ้นจากก่อนการใช้ยาเกิน 0.5 mg/dl ซึ่งแสดงว่าเกิดภาวะ เป็นพิษต่อไตขึ้น เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับจะมีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 0.1-0.3 mg/dl และไม่พบคนใดมีระดับ serum creatinine ภายหลังการใช้ยาเพิ่มขึ้นจากก่อนการใช้ยาเกิน 0.5 mg/dl จากผู้ป่วยทั้งหมด 10 คน ระดับ serum creatinine มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการกรองที่ไต เนื่องจาก creatinine ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยกรองผ่าน กรวยไตโดยไม่มีการ reabsorbed (Thompson, 1990) การที่พบระดับ serum creatinine ในผู้ป่วยโรคตับภายหลังการใช้ยาเพิ่มขึ้นจากก่อนการใช้ยามากกว่า 0.5 mg/dl จึงแสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคตับมีอัตราการกรองที่ไตลดลงจึง มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยา gentamicin เนื่องจาก กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคตับจะมีระดับยา gentamicin ในเลือดในปริมาณที่สูง และ persistent เป็นเวลานาน

การที่ผู้ป่วยโรคตับมีการกำจัดยา gentamicin น้อยลงอาจเกิดจากการ ที่ในภาวะที่ผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่องจะมีการกระตุ้น renin angiotensin system ทำให้ renin หลังมากขึ้น และถูกเปลี่ยนแปลงเป็น angiotensin II ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต ขณะเดียวกันร่างกายจะมีกลไกปรับ การทำงานของไตให้เป็นปกติ โดยการกระตุ้นให้หลัง prostaglandin เพราะพบว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องแต่การทำงานของไตปกติจะมีระดับ prostacyclin (PGI_2) และ ระดับของ prostaglandin (PGE_2) ในปัสสาวะ

เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอาจเป็นกลไกการปรับตัวของร่างกายต่อภาวะที่ renin หลังเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เพื่อรักษาสมดุลย์ของหลอดเลือดที่ไต แต่มีรายงานว่า aminoglycoside สามารถยับยั้ง phospholipase C ซึ่งเป็น enzyme ที่กระตุ้นให้เกิดการปล่อย arachidonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ prostaglandin ชนิดต่าง ๆ (Lipsky and Lietman, 1982) ดังนั้นการใช้ aminoglycoside ในโรคไต อาจมีผลยับยั้งการสังเคราะห์ PGI₂ และ PGE₂ ซึ่งทำหน้าที่รักษาสมดุลย์ของหลอดเลือดที่ไตทำให้กลไกการปรับตัวของร่างกาย ต่อภาวะที่โรคไตไปกระตุ้น renin angiotensin system ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติจึงเกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไตปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณ renal cortex ลดลง เป็นสาเหตุให้อัตราการกรองที่ไตลดลง การขับถ่ายยา gentamicin ออกทางไตลดลง (Moore et al., 1986)

เนื่องจากการขับถ่าย gentamicin มีค่าประมาณ 2 ใน 3 ของ glomerular filtration rate (Gilman et al., 1991) แสดงว่ามีการดูดซึม gentamicin กลับที่ไต ดังนั้นการที่ผู้ป่วยโรคไตมีการกำจัดยา gentamicin ลดลงกว่าคนปกติ นอกจากอาจเกิดจากมีการลดอัตราการกรองที่ไตแล้ว ยังอาจมีการเพิ่ม reabsorption ของ gentamicin ที่ไตร่วมด้วยก็ได้ มีข้อมูลการศึกษาที่น่าสนใจเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับ bilirubin กับไต เนื่องจากมีรายงานว่าผู้ป่วยโรคไตที่มีระดับ bilirubin สูงมากกว่า 5 mg/dl เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตได้สูง (Desai and Tsang, 1988) ซึ่ง Desai and Tsang สันนิษฐานว่าการที่พบภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นในโรคไตที่ใช้ aminoglycoside อาจเกิดจากระดับ bilirubin ที่เพิ่มสูงขึ้นมีผลไปลดการหลั่ง calcium ออกทางปัสสาวะ ซึ่งพบเสมอว่าผู้ป่วยโรคไตที่มีระดับ bilirubin สูง จะมีปริมาณ calcium ที่หลั่งออกทางปัสสาวะลดลง (Better and Massry, 1972) เนื่องจากมีรายงานว่า calcium ที่หลั่งออกมาในปัสสาวะจะแข่ง aminoglycoside จับกับ renal tubule membrane ทำให้ aminoglycoside ไม่สามารถเข้าสู่ tubular cell จึงไม่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไต (Humes, Satrasinha, and Weinberg, 1984) ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตที่มีระดับ bilirubin สูง จึงอาจไปลดการหลั่ง calcium ออกทางปัสสาวะ ทำให้ aminoglycoside สามารถจับกับ renal tubule membrane ได้อย่างอิสระ และเข้าไปสะสมใน tubular cell ทำให้เกิดความเสียหายต่อไต เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตตามมา และเมื่อยาสะสมจนระดับยาใน tubular cell

ถึงจุดสมดุลย์อาจมียาบางส่วนแพร่กลับคืนสู่ระบบไหลเวียนเลือด ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้ระดับ gentamicin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ทำให้พบว่าในผู้ป่วยโรคตับมีค่า K_{el} สั้นกว่า และค่า $T_{1/2\beta}$ ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ total bilirubin สูงกว่า 20 mg/dl ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่า $T_{1/2\beta}$ ในผู้ป่วยโรคตับ 2 คน ที่มีระดับ total bilirubin เท่ากับ 20.81 และ 28.52 mg/dl ตามลำดับ มีค่ายาวนานถึง 10.14 และ 12.17 ชั่วโมงตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ total bilirubin ยังมีความสัมพันธ์ในระดับสูงกับค่า $T_{1/2\beta}$ ($r=0.86$, $p<0.05$) อีกด้วย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย