

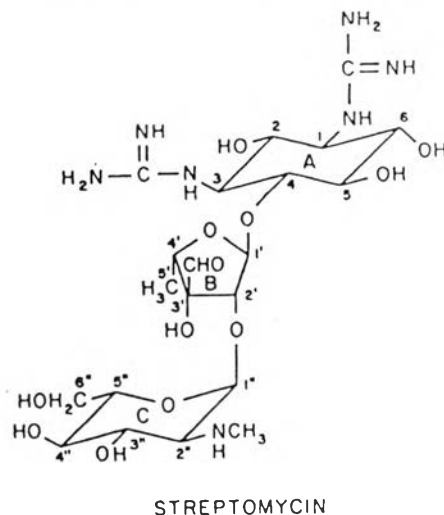
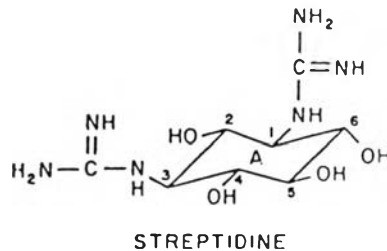
## บทที่ 2

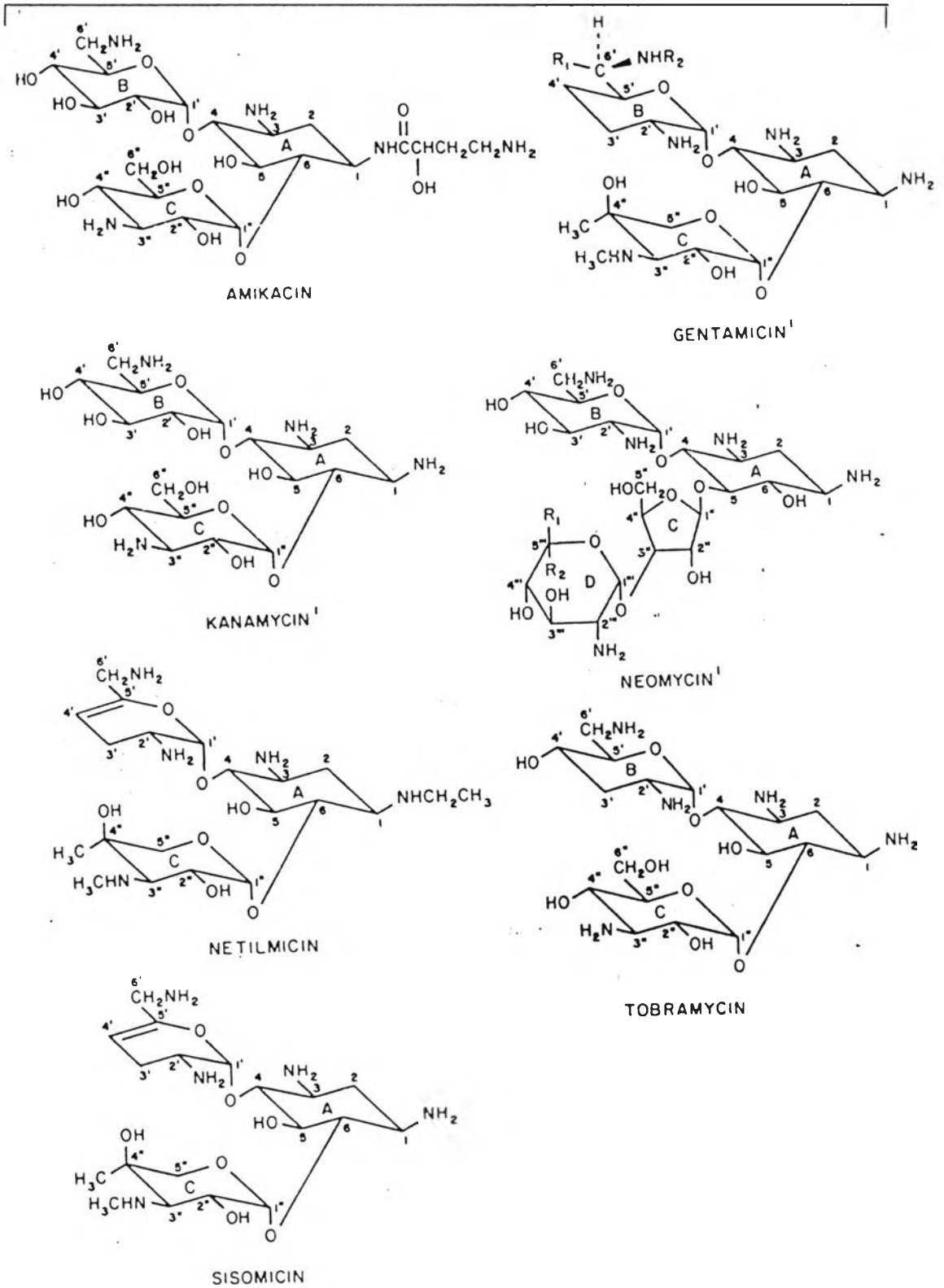
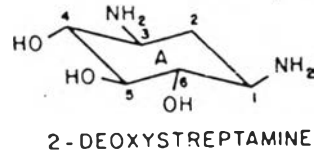
### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1. อะมิโนไกลัยโคไซด์

ยากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ (aminoglycosides) มีน้ำหนักโมเลกุลค่อนข้างต่ำ มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน (pKa มีค่าระหว่าง 7.5 – 8) จึงมีผลต่อต้านจุลชีพดีขึ้นเมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นเบส ยากลุ่มนี้สามารถแตกตัวได้ดี ทำให้ถูกดูดซึมผ่านกระเพาะอาหารและลำไส้ได้น้อย ดังนั้นเมื่อต้องการรักษาโรคติดเชื้อภายในร่างกายจึงไม่สามารถบริหารโดยการรับประทาน แต่มักให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ (1, 2)

ยากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ได้แก่ gentamicin, kanamycin, amikacin, tobramycin, neomycin, netilmicin และ streptomycin มีสูตรโครงสร้างตามรูปที่ 1





รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แต่ละตัว (4)

### 2.1.1. คุณสมบัติทางเคมี

ยาากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ทุกตัวมีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกัน ประกอบด้วยน้ำตาลอะมิโน 2 ตัว หรือมากกว่า เชื่อมกับ hexose nucleus ด้วยพันธะ glycosidic ซึ่ง hexose nucleus มีชื่อเรียกอีกอย่างว่า aminocyclitol มักอยู่ตรงกลางตามรูปข้างต้น และมีอยู่ 2 ชนิดคือ streptidine ที่พบใน streptomycin และ 2-deoxystreptamine ที่พบในยาากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ตัวอื่นๆ โดยน้ำตาลอะมิโนจะเปลี่ยนไปตามชนิดของยา (2, 4)

### 2.1.2. กลไกการออกฤทธิ์

ยาากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์จับกับ 30s subunit ของไรโบโซมในแบคทีเรีย ทำให้ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรียแบบไม่ผันกลับ (irreversible) อะมิโนไกลัยโคไซด์แต่ละชนิดออกฤทธิ์จับกับไรโบโซมที่ตำแหน่งแตกต่างกัน

การที่ยาจะไปจับกับ 30s subunit ของไรโบโซมในแบคทีเรีย จำเป็นที่ยาจะต้องซึมผ่านผนังเซลล์ (cell wall) ของแบคทีเรีย ซึ่งจะใช้ทั้งขบวนการที่ไม่ใช้พลังงาน (passive transport) และกระบวนการที่ใช้พลังงาน (active transport) การผ่านผนังเซลล์แบบไม่ใช้พลังงานส่วนใหญ่ มักซึมผ่านทาง aqueous channel ที่สร้างจากโปรตีนที่เรียกว่า porin ที่บริเวณด้านนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ (outer membrane) ของแบคทีเรียชนิดกรัมลบ นอกจากนี้ยังสามารถซึมผ่านทาง periplasmic space ได้อีกทางหนึ่ง ส่วนการขนส่งผ่านที่ cytoplasmic (inner) membrane นั้น ต้องใช้พลังงานและออกซิเจน ดังนั้นจึงไม่สามารถเกิดกระบวนการนี้ได้ในภาวะไร้ออกซิเจน (anaerobic condition) จึงทำให้ยาากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ไม่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียกลุ่มไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobes) นอกจากนี้ยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นที่มีฤทธิ์ในการทำลายผนังเซลล์ เช่น beta lactams จะช่วยในการซึมผ่านยาแบบไม่ใช้พลังงานได้ดียิ่งขึ้น

จากการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนแบบไม่ผันกลับ จึงทำให้ยาากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อ (bacteriocidal) ยาากลุ่มนี้มีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีนของไรโบโซมหลายอย่างคือขัดขวางขั้นตอนการเกิด initiation complex ในการสร้างเปปไทด์ (peptide formation) ทำให้เกิดการอ่านรหัสบน mRNA template ผิดพลาด หรือทำให้เกิดการแตกหักของ polysome ไปเป็น monosome ที่ใช้การไม่ได้ต่อไป (nonfunctional monosome) อะมิโนไกลัยโคไซด์แต่ละตัวมีฤทธิ์ทำให้เกิดการอ่านรหัสผิดพลาดแตกต่างกันไป ซึ่งขึ้นกับความสามารถในการ

จับ (affinity) ของยาต่อโปรตีนในโรโบโซม การทำลายโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิดการดันออก (efflux) ของสารต่างๆ เช่น โปแตสเซียม โซเดียม เป็นต้น ทำให้เซลล์แบคทีเรียตายในเวลาต่อมา (2-3)

### 2.1.3. การดื้อยา

การดื้อยาของแบคทีเรียต่อยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์อาจมีกลไกดังต่อไปนี้ (3-4)

- 1.) การผ่าเหล่า (mutation) โดยเกิดการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนบนโรโบโซมของแบคทีเรียมักเกิดขึ้นในเชื้อ *Escherichia coli* ซึ่งพบว่าเชื้อนี้ดื้อต่อยา streptomycin มาก
- 2.) การเปลี่ยนแปลงผนังหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียทำให้ยาซึมผ่านเข้าสู่เซลล์แบคทีเรียได้น้อยลง การดื้อยาแบบนี้มักพบในแบคทีเรียพวก Enterococci และพวก Pseudomonas
- 3.) การสร้างเอนไซม์เพื่อเปลี่ยนแปลงหรือทำลายยา ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของแบคทีเรียในการดื้อต่อยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ แบคทีเรียเหล่านี้จะสร้างเอนไซม์เก็บไว้ที่บริเวณด้านนอกของเยื่อหุ้มเซลล์จึงทำให้สามารถเปลี่ยนแปลงยาได้ก่อนที่จะเข้าไปถึงโรโบโซมของแบคทีเรีย เอนไซม์เหล่านี้เปลี่ยนแปลงยาโดยวิธีอะเดนิลเลชัน (adenylation) อะซิทิลเลชัน (acetylation) และ ฟอสฟอริเลชัน ( phosphorylation ) ที่  $-NH_2$  group ในโมเลกุลของยา นอกจากนี้เอนไซม์เหล่านี้ยังสามารถยับยั้งการซึมผ่านของยาเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรียได้อีกด้วย

### 2.1.4. อาการพิษ

#### 2.1.4.1. พิษต่อไต (nephrotoxicity )

ยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีฤทธิ์ทำลายเซลล์บุท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cells) อันเป็นผลมาจากการสะสมของยาที่เซลล์ดังกล่าว ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดจากกลไกดังต่อไปนี้ (5, 91)

- 1.) กลไกไลโซโซม (lysosomal mechanism) โดยยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์จะไปสะสมที่ไลโซโซมของเซลล์ ซึ่งจะมีค่าคงที่ของการขจัดยาออกจากเซลล์ 74 - 134 ชั่วโมง ขณะที่อยู่ในเซลล์ยาจะไปยับยั้ง lysosomal phospholipase และ sphingomyelinase ทำให้เกิดเป็น dense lamellar material ที่เรียกว่า myeloid bodies ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของเซลล์นี้ทำให้เกิดการ necrosis ของเซลล์ได้
- 2.) กลไกที่ไม่ได้เกิดจากไลโซโซม แต่เกิดจากการยับยั้ง  $Na^+$ ,  $K^+$  - ATPase และ phospholipase C ทำให้มีผลต่อ angiotensin II activity

### 3.) เกิดจากทั้งสองกลไกร่วมกัน

พิษต่อไตเกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 8 – 26 ซึ่งมักผันกลับได้ (reversible) เมื่อหยุดยา เพราะเซลล์บุท่อไตส่วนต้นสามารถสร้างขึ้นใหม่ได้ ซึ่งแตกต่างจากเซลล์ขน (hair cell) ที่หูชั้นใน (inner cell) การเกิดพิษต่อไตของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์นี้จะขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้

นอกจากนี้ การเป็นพิษของยายังขึ้นกับจำนวนหมู่ของน้ำตาลอะมิโนต่อหนึ่งโมเลกุลของยา ยาที่มีจำนวนหมู่ของน้ำตาลอะมิโนมากจะเป็นพิษต่อไตมาก ยาที่เป็นพิษต่อไตรุนแรงมากที่สุดคือ neomycin รองลงมาคือ gentamicin, kanamycin, amikacin และ tobramycin ตามลำดับ ส่วน streptomycin จัดเป็นยาที่มีพิษต่อไตน้อยที่สุด (2-4)

อาการพิษต่อไตมักปรากฏขึ้นหลังจากที่ใช้ยาเป็นเวลา 5 – 7 วัน โดยในระยะแรกมักพบมีปัสสาวะจางลงและมีปริมาณน้อยลง ถ้ายังใช้ยาต่อไป (เกิน 10 วัน) อาการพิษจะเพิ่มขึ้นโดยอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) จะลดต่ำลงจนอาจเป็นศูนย์ ในปัสสาวะมักพบโปรตีน น้ำตาล และเอนไซม์ (เช่น alanine aminopeptidase) สูง และระดับของแร่ธาตุ เช่น  $K^+$   $Mg^{++}$  และ  $Ca^{++}$  ลดลง ก่อให้เกิดภาวะของเสียคั่งในร่างกาย เนื่องจากปัสสาวะไม่ออก ระดับของ creatinine และ urea ในซีรัมสูงขึ้น และมีระดับยาในเลือดสูงขึ้น ฯลฯ อาการพิษเหล่านี้จะบรรเทาหรือหายไปถ้าหยุดใช้ยาเสียแต่เนิ่นๆ

องค์ประกอบที่ทำให้พิษต่อไตรุนแรงขึ้น เช่น ระยะเวลาการให้ยานาน (เกิน 10 วัน), การให้ยาในขนาดที่สูงเกินไป (ในกรณีแบ่งให้วันละหลายครั้ง) ระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้งสั้นไปจนไตไม่สามารถขจัดยาออกได้ทัน ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่เป็นโรคไต ผู้ที่กำลังให้ยาขับปัสสาวะหรือยาอื่นๆที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น cephalosporin หรือ amphotericin B เป็นต้น (2)

Smith และคณะ (6) ได้ประเมินพิษต่อไตเนื่องจากยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ โดยมีการวัด creatinine ในซีรัมก่อนเริ่มให้ยาและวัดในขณะที่ใช้ยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง จนถึงหนึ่งสัปดาห์หลังจากเสร็จสิ้นการใช้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ พิษต่อไตพิจารณาจากการเพิ่มระดับ creatinine ในซีรัม ถ้าระดับ creatinine ก่อนให้ยาดำกว่า 3.0 มก./ดล. แล้วมีการเพิ่มของระดับ creatinine ในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./ดล. ถือว่าเกิดพิษต่อไต หรือถ้าระดับ creatinine ในซีรัมก่อนให้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 3.0 มก./ดล. แล้วมีการเพิ่มระดับ creatinine ในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 1.0 มก./ดล. ก็ถือว่าเกิดพิษต่อไต

Prins และคณะ (7) ได้ศึกษาความเป็นพิษต่อไตในการใช้ยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้ง (โดยไม่รวมผู้ป่วยที่มีการใช้ยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มาก่อนหน้านี้ 1 สัปดาห์ หรือมีการทำ hemodialysis ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยากุ่มนี้ หรือผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ creatinine ในซีรัมภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยากุ่มครั้งแรกเพราะการทำงานของไตที่ลดลงไม่น่าจะเป็นผลมาจากการใช้ยากุ่มนี้) พบว่าพิษต่อไตขึ้นกับระยะเวลาในการใช้ยาและการได้รับยาปฏิชีวนะตัวอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย หรือได้รับ furosemide ในขนาดที่สูง แต่ไม่ขึ้นกับระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยา และได้แนะนำว่าควรจะมีการวัดระดับยาเฉพาะก่อนให้ยากุ่มต่อไปในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance ต่ำกว่า 50 มล./นาที หรือในผู้ที่มีไตไม่ดี

พิษต่อไตที่เกิดจากยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ มีความสัมพันธ์กับการสะสมของยาที่เซลล์หูท่อไตส่วนต้น ซึ่งพบว่ามีอัตราการเกิดพิษเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาแบบวันละหลายครั้ง (8) จากการทดลองในสัตว์ พบว่าการให้อะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้งจะลดการเกิดพิษต่อหูและพิษต่อไตได้ (9)

#### 2.1.4.2. พิษต่อหู ( ototoxicity )

ยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีผลต่ออวัยวะที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการได้ยิน (cochlear) และการทรงตัว (vestibular) พิษต่อหูเกิดจากการทำลายเซลล์ขนใน organ of corti และมีการทำลายเส้นใยประสาทการได้ยิน (auditory nerve fibers) การเกิดพิษของยากุ่มนี้เริ่มจากเซลล์ขนแล้วลามไปสู่เซลล์ฐาน (supporting cells) ของ neuroepithelium และ secretory tissue ของ vestibular และ cochlear ในหูชั้นใน การทำลายเซลล์มีความสัมพันธ์กับการสะสมของยาและการขจัดยาจาก perilymph และ endolymph ที่เป็นไปอย่างล่าช้า

จากการที่ยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีฤทธิ์ทำลายเซลล์ขนที่เรียงรายอยู่ใน organ of corti ใน cochlea แต่ไม่มีผลต่อเซลล์อื่นที่อยู่รอบๆ เซลล์ขนที่อยู่บริเวณฐานของ cochlea ส่วนที่รับเสียงช่วงความถี่สูงๆ มีความไวต่อการถูกทำลายมากที่สุด ดังนั้นพิษต่อหูของยากุ่มนี้มักเริ่มต้นจากการสูญเสียการรับฟังเสียงที่มีความถี่สูงๆก่อน และอาจมีอาการหูอื้อ ถ้าไม่หยุดใช้ยาหรือลดขนาดยาอาจทำให้หูหนวกได้ และผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการหูตึงหรือหูหนวกหลังจากหยุดยาไปแล้วหลายสัปดาห์

ถ้ารับพิษของยาต่อระบบควบคุมการทรงตัว (vestibular system) นั้นอาจทำให้เกิดการคลื่นไส้ อาเจียน หน้ามืด วิงเวียนศีรษะ และมีอาการสั่นของลูกตา (nystagmus) เป็นต้น การเกิดพิษต่อหูนั้นเกิดขึ้นบ่อยแต่มักตรวจไม่พบจนกว่าจะมีอาการขั้นรุนแรงแล้ว พิษต่อหูมักเป็นแบบไม่ผันกลับเมื่อหยุดยา เพราะเซลล์ของ cochlear และ vestibular apparatus ไม่สามารถสร้างขึ้นมาใหม่ได้เมื่อถูกทำลายไปแล้ว (1, 3 - 4)

ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แต่ละชนิดมีผลต่อการได้ยิน และการทรงตัวของเส้นประสาทที่ 8 แตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น streptomycin และ gentamicin มีพิษต่อการทรงตัวมากกว่าการรับฟัง แต่ neomycin kanamycin และ amikacin มีพิษต่อการรับฟังมากกว่าการทรงตัว ส่วน netilmicin มีพิษต่อหูทั้งสองส่วนการรับฟัง และการทรงตัวน้อยกว่า gentamicin tobramycin และ amikacin

2.1.4.3. การยับยั้งสารสื่อประสาทระหว่างปลายเส้นประสาทกับกล้ามเนื้อลาย (neuromuscular blockade)

ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ทำให้เกิด nondepolarizing หรือ curare-like blockade ที่กล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle) ทั้งจากการออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง acetylcholine ที่ presynaptic และการออกฤทธิ์ที่ receptor site (postjunctional receptor site) การยับยั้งการผ่านเข้าของแคลเซียมสู่เซลล์ประสาท (neuron) อาจเป็นกลไกที่ใช้อธิบายได้ เพราะการเกิดพิษสามารถยับยั้งได้ด้วยการให้แคลเซียม ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อ เช่น กล้ามเนื้อที่กระบังลม เป็นต้น ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ยไม่มีแรง หายใจไม่สะดวกหรือหายใจขัด ซึ่งพบเสมอเมื่อมีการฉีดยาในขนาดสูงๆ เข้าช่องปอด หรือช่องท้อง ในบางกรณีอาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว ซึ่งบางรายอาจหยุดหายใจได้ถ้าไม่รีบแก้ไขให้ทันทันที ดังนั้นเมื่อให้ยากลุ่มนี้เข้าหลอดเลือดดำควรฉีดอย่างช้าๆ อุบัติเหตุที่กล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ยไม่ทำงานเพิ่มขึ้นถ้าใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยาสลบ ยาคลายกล้ามเนื้อ หรือใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรค myasthenia gravis และโรค parkinson เป็นต้น ยาที่ใช้แก้ไขอาการพิษเหล่านี้ได้แก่ยากลุ่ม anticholinesterase เช่น endrophonium, neostigmine หรืออาจให้แคลเซียม เช่น calcium gluconate

ยากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์แต่ละชนิด มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อลายได้ไม่เท่ากัน เรียงจากมากไปน้อยคือ neomycin kanamycin amikacin gentamicin tobramycin และ netilmicin ตามลำดับ (1, 3 - 4)

2.1.4.4. การแพ้ยา อาจมีผื่นแดงตามตัว ลมพิษ คัน ผม่ว่ง และมีไข้ บางรายอาจถึงขั้น anaphylaxis และอาจมีการแพ้ยาข้ามพวกได้ (2 - 4)

2.1.4.5. อาการข้างเคียงอื่นๆได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ปากอักเสบ ความรู้สึกของประสาทสัมผัสผิดปกติ มือสั่น กล้ามเนื้อกระตุก หรือรู้สึกกระคายเคืองบริเวณที่ฉีดยา (2 - 4)

### 2.1.5. เกสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic)

#### 2.1.5.1. การดูดซึม (absorption)

ยากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์มีคุณสมบัติแตกตัวได้ดี (highly polar cation) ดังนั้นจึงดูดซึมผ่านทางกระเพาะอาหารได้น้อยมาก พบว่าขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 1 ที่สามารถดูดซึมได้เมื่อบริหารทางปากหรือทางทวารหนัก นอกจากนี้ยังพบว่ายากลุ่มนี้ซึมผ่านผิวหนังที่ไม่มีบาดแผลได้น้อยมาก แต่ถ้าใช้ทาผิวหนังที่มีแผลก็จะดูดซึมได้ดี ดังนั้นการบริหารยากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์จะต้องให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ (โดยการหยด; infusion เป็นเวลา 30–60 นาที) การให้ยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อนั้นขนาดยาเกือบทั้งหมดจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และมีระดับยาสูงสุดในซีรัมหลังจากฉีดประมาณ 60 นาที (ช่วงระหว่าง 30 – 90 นาที) ส่วนการบริหารทางหลอดเลือดดำโดยการหยดเป็นเวลา 30 นาทีในขนาดที่เท่ากันพบว่าจะมีระดับยาในเลือดสูงสุดหลังจากสิ้นสุดการหยดเป็นเวลา 30 นาที (2 - 3) ส่วนเวลาที่ถึงระดับสูงสุดเมื่อให้ยาในขนาดที่สูงวันละครั้งนั้นจะกล่าวในภายหลัง

#### 2.1.5.2. การกระจายยา (distribution)

ยากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ไม่สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้โดยตรง ทำให้ปริมาตรการกระจายตัวของยากลุ่มนี้ต่ำ ยากลุ่มนี้จับกับโปรตีนในซีรัมน้อยมาก พบว่า streptomycin จับกับโปรตีนได้ถึงร้อยละ 35 แต่อะมิโนไกลัยโคไซด์ตัวอื่นจับกับโปรตีนได้น้อยกว่าร้อยละ 10 จึงทำให้



การกระจายตัวของยาส่วนใหญ่ออยู่ที่สารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid; ECF) ปริมาตรของการกระจายยา (distribution volume) เมื่อใช้ 2 - compartment model ในการคำนวณ คือ 0.2 – 0.3 ลิตร / กก.

ปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา เช่น การบวม หรือมีภาวะท้องมาน ทำให้มีปริมาตรการกระจายยาเพิ่มขึ้น และทำให้ระดับยาในเลือดลดลงได้ ในผู้ป่วยที่อ้วนมักมีปริมาตรการกระจายยาต่อน้ำหนักตัวต่ำ เพราะยากลุ่มนี้กระจายเข้าไปในเนื้อเยื่อส่วนที่เป็นไขมันได้น้อย ดังนั้นผู้ป่วยที่อ้วนต้องมีการปรับขนาดยาใหม่เพื่อป้องกันการได้รับยาในขนาดที่สูงเกินไป โดยใช้น้ำหนักที่คำนวณได้ตามสูตรต่อไปนี้ (85)

$$\text{น้ำหนักที่ใช้คำนวณขนาดยา ( กก. )} = \text{IBW} + 0.4 \times (\text{ABW} - \text{IBW} )$$

IBW = ideal body weight ( กก. ) , ABW = actual body weight ( กก. )

สูตรดังกล่าวจะใช้เมื่อผู้ป่วยอ้วน คือมีน้ำหนักตัวมากกว่า IBW ร้อยละ 20 แต่ถ้าน้อยกว่า IBW ให้ใช้น้ำหนักตัวที่แท้จริงในการคำนวณขนาดยา IBW สามารถคำนวณได้จากสูตรของ Devine (88) คือ

$$\text{เพศชาย} \quad \text{IBW} = 50 + 2.3 \times (\text{ส่วนสูงเป็นนิ้ว} - 60 )$$

$$\text{เพศหญิง} \quad \text{IBW} = 45.5 + 2.3 \times (\text{ส่วนสูงเป็นนิ้ว} - 60 )$$

นอกจากนี้ยังพบว่าที่น้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid ;CSF) และน้ำในลูกตา (aqueous humor) จะมีระดับยาดำมาก ระดับยาที่ CSF มักมีน้อยกว่าร้อยละ 10 ของระดับยาในพลาสมา แต่อาจจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 20 ถ้ามีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ การบริหารยาทาง intrathecal หรือ intraventricular ทำให้มีระดับยาที่ CSF สูงขึ้นได้ จากการที่มีการสะสมยาที่ renal cortex จึงทำให้มีระดับยาเป็น 10 – 50 เท่าของระดับยาที่พบในซีรัม (3 - 4)

#### 2.1.5.3. การขจัดยา (elimination )

ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ถูกขจัดออกจากร่างกายเกือบทั้งหมด โดยการกรองผ่านโกลเมอรูลา (glomerular filtration) ถึงแม้ยาบางส่วนจะถูกดูดซึมกลับทางท่อไตส่วนต้นได้บ้าง ยา

กลุ่มนี้จะไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของยาสามารถพบในปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงภายใน 24 ชั่วโมง ในผู้ใหญ่และเด็กทารกอายุมากกว่า 6 เดือนที่มีการทำงานของไตปกติจะมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา (elimination half life) 2 – 3 ชั่วโมง ทารกที่อายุน้อยกว่าหนึ่ง สัปดาห์ โดยเฉพาะในรายที่คลอดก่อนกำหนดหรือมีน้ำหนักตัวต่ำกว่าเกณฑ์มักมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา 8 – 11 ชั่วโมง ทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดเกิน 2 กิโลกรัม มีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาประมาณ 5 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาจะลดลงในผู้ป่วยที่มีไข้ ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงจะมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาเพิ่มขึ้น (2, 4)

## 2.2. ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์

มีปัจจัยหลายปัจจัย ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ทำให้มีผลต่อทั้งระดับยาในเลือด และขนาดยาที่เหมาะสมในแต่ละคน เมื่อทราบปัจจัยเหล่านี้ก็จะเป็นผลดีในการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเพื่อวัดระดับยาในเลือด ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มนี้ได้แก่ (26)

### 2.2.1. การทำงานของไต

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน พบว่าร้อยละ 80 – 90 ของการขจัดยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์สามารถอธิบายได้จากการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต Barza และคณะ(76) ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมด้วย พบว่าการเปลี่ยนแปลงการขจัดยา gentamicin เพียงร้อยละ 52 เท่านั้นที่สามารถอธิบายได้จากการเปลี่ยนแปลงระดับ creatinine ในซีรัม ซึ่ง Kaye และคณะ (77) ก็พบเช่นกันว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการเปลี่ยนแปลงการขจัดยา gentamicin เพียงร้อยละ 50 ที่สามารถอธิบายได้จากการเปลี่ยนแปลงระดับ creatinine ในซีรัม ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตการทำงานของไตสามารถอธิบายการขจัดยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ได้น้อย นอกจากนี้ยังพบว่าเพียงร้อยละ 46 ของการเปลี่ยนแปลงค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา amikacin ที่สามารถอธิบายได้จากการเปลี่ยนแปลงระดับ creatinine ในซีรัม

จากที่กล่าวมาข้างต้นถึงแม้ว่าการทำงานของไตจะเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการขจัดยาก็ตาม แต่ก็อาจเกิดความผิดพลาดได้ถ้าจะทำนายอัตราการขจัดยา ( elimination rate ) โดยการประมาณค่าจากอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต

### 2.2.2. อายุ

พบว่าในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีจะมี cardiac output, การไหลเวียนของเลือดมาเลี้ยงที่ไต และอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลาลดลงเมื่อมีอายุเพิ่มขึ้น อายุจึงมีอิทธิพลต่อยาที่การขจัดออกชึ้นกับอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลาเป็นหลัก ดังนั้นการขจัดยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์จะลดลงในผู้ป่วยที่มีอายุเพิ่มมากขึ้น ส่วนปริมาตรการกระจายยาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับอายุ

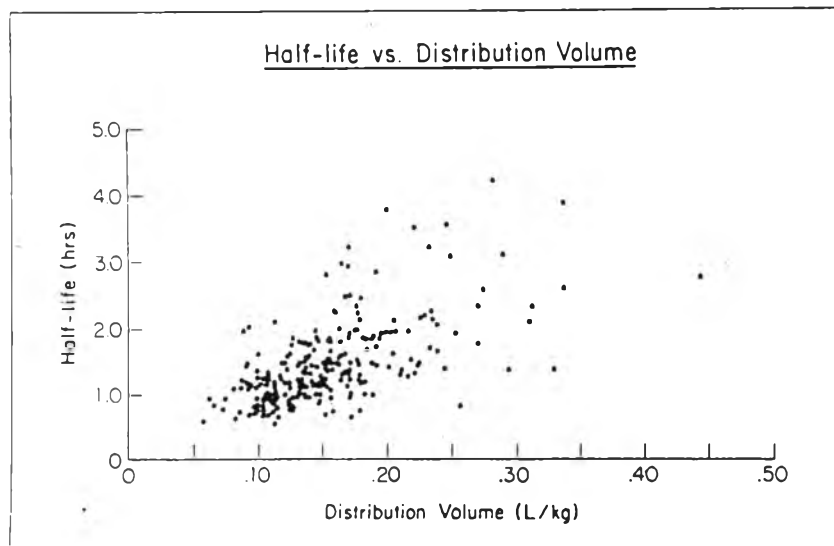
### 2.2.3. ปริมาตรการกระจายยา

พบว่ายากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา และปริมาตรการกระจายยาสัมพันธ์กันอย่างมาก โดยปริมาตรการกระจายยาจะสัมพันธ์กับ ECF เมื่อ ECF ลดลงปริมาตรการกระจายยาก็จะลดลงด้วย ส่งผลให้อัตราการขจัดยาเพิ่มขึ้น และค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาลดลง (ดังแสดงในรูปที่ 2) การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงระดับ creatinine ในซีรัมหรือตัวบ่งชี้อื่นที่แสดงถึงการทำงานของไต

ได้มีผู้ทำการศึกษา (35, 48 - 49) พบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า IBW จะมีปริมาตรการกระจายยาต่อน้ำหนักตัวที่สูงกว่าผู้ป่วยปกติทั่วไป ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยาในขนาดที่ใช้กับผู้ป่วยทั่วไปก็จะทำให้ได้ระดับยาที่ต่ำไม่เพียงพอในการฆ่าเชื้อได้ Barac-Nieto และคณะ (50) ได้ทำการศึกษาพบว่าถึงแม้ปริมาณของน้ำในร่างกายจะลดลงเมื่อขาดสารอาหารแต่ร้อยละของน้ำหนักส่วนที่เป็นน้ำจะเพิ่มขึ้น เพราะว่าขาดส่วนที่เป็น body solid ดังนั้นจึงทำให้เพิ่ม ECF ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารอาหาร และในผู้ป่วยเหล่านี้จะมีระดับโปรตีนในเลือดต่ำ ซึ่งจะทำให้เพิ่มการกระจายย้อนกลับ (redistribution) ของสารน้ำผ่านผนังเส้นเลือด ส่งผลให้เกิดการสะสมของสารน้ำในช่องว่างนอกเซลล์ จากการศึกษาที่ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์กระจายตัวใน ECF (51) การเพิ่ม ECF จะทำให้เพิ่มปริมาตรการกระจายยา ดังนั้นจึงอาจต้องเพิ่มขนาดยาที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Slake และ Karsky (87) ได้ศึกษาพบในทำนองเดียวกันว่าระดับ albumin มีผลต่อปริมาตรการกระจายยาของอะมิโนกลัยโคไซด์ โดยระดับ albumin ที่ต่ำกว่า 2.4 กรัม/ดล. จะทำให้

มีผลต่อการเพิ่มปริมาตรการกระจายยาของยากลุ่มนี้ อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 1.0-1.2 เท่าของ lean body weight



รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยากับปริมาตรการกระจายยาของยา gentamicin (26)

#### 2.2.4. ไข้

พบว่า การเป็นไข้จะมีผลต่อระดับยาในเลือด และการขจัดยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ จากการการศึกษาในสุนัขที่ได้รับ endotoxin ก่อนให้ยา gentamicin พบว่าทำให้ระดับยาลดต่ำลง ร้อยละ 25 เมื่อวัดที่เวลา 60 นาที หลังจากสิ้นสุดการหยดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม การศึกษาในอาสาสมัครที่เป็นไข้ 6 คน ก็พบว่าระดับยา gentamicin ลดลงที่ร้อยละ 40 ที่เวลา 1, 2 และ 3 ชั่วโมง หลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยคนเดิมในช่วงที่ไม่เป็นไข้ ถึงแม้ว่าการเป็นไข้แทบจะไม่มีผลต่อค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา และการขจัดยา gentamicin ออกทางไต แต่การเป็นไข้ก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลในการลดระดับยาลงได้

การเป็นไข้อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยา โดยการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และ cardiac output ทำให้เพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปที่ไต และการกรองผ่านโกลเมอรูลา จึงทำให้มีผลต่อการขจัดยาได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีไข้ย่อมมีอัตราการขจัดยาที่สูงกว่าคนทั่วไปได้

### 2.2.5. hematocrit

พบว่ามีความสัมพันธ์แบบไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear) ระหว่างระดับ hematocrit และ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา gentamicin แต่น้อยมาก ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างส่วนกลับของระดับ hematocrit และค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยานั้นจะเป็นเส้นตรง และสามารถอธิบายความแปรปรวน (variance) ได้ร้อยละ 42 ระดับ hematocrit จะมีการเปลี่ยนแปลงตาม fluid status ของผู้ป่วย ซึ่งใช้อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยากับระดับ hematocrit ได้ ถึงแม้ว่าจะมีความสัมพันธ์กันเพียงเล็กน้อยก็ตาม

### 2.2.6. Ideal body weight

แต่เดิมได้มีแนวคิดว่ายากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์จะกระจายเข้าไปเฉพาะ ideal body mass เท่านั้น และการพยากรณ์ระดับยาในเลือดจะดีขึ้นถ้าใช้ IBW แทนการใช้น้ำหนักตัวที่แท้จริง แต่ต่อมาพบว่ายากลุ่มนี้ยังสามารถกระจายเข้าไปในเนื้อเยื่อไขมันส่วนเกินได้เช่นกัน โดยพบว่า gentamicin กระจายเข้าไปใน ideal body mass และน้ำหนักส่วนที่เกินอีกประมาณร้อยละ 5 – 6 ดังนั้นปริมาตรการกระจายยาจะเพิ่มขึ้นเมื่ออ้วนมากขึ้น เนื่องจากยาสามารถกระจายเข้าสู่ extracellular water ที่อยู่ภายใน adipose tissue ได้

### 2.2.7. เพศ

พบว่าเพศมีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา gentamicin ในระดับนัยสำคัญปานกลาง การศึกษาผู้ป่วย 1,640 คน พบว่าเพศหญิงมีการกำจัดยา gentamicin ได้เร็วกว่าเพศชาย (93) ค่าคงที่ของการกำจัดยา ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ปริมาตรการกระจายยา และการกำจัดยากี้ พบว่ามีความแตกต่างกันระหว่างเพศหญิงกับเพศชายเช่นกัน โดยเพศหญิงจะมีปริมาตรการกระจายยาต่อน้ำหนักตัวที่ต่ำกว่าเพศชาย ซึ่งอาจเป็นเพราะเพศหญิงว่ามี muscle mass และ ECF ต่อน้ำหนักตัวน้อยกว่าเพศชาย

### 2.2.8. ผู้ป่วยทางสูติกรรม

มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาหลายอย่างในช่วงตั้งครรภ์และหลังคลอด ซึ่งอาจมีผลต่อการกำจัดยากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ได้ โดย extracellular fluid compartment, total body

water ,cardiac output ,การไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงที่ไต และการกรองผ่านโกลเมอรูลาจะเพิ่มขึ้นมากในช่วงระยะสุดท้ายของการตั้งครรภ์ และจะกลับสู่สภาวะปกติประมาณ 2 – 5 วันหลังคลอด จากการศึกษาที่ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์กระจายตัวใน ECF และการขจัดยาขึ้นกับการกรองผ่านโกลเมอรูลา จึงทำให้การตั้งครรภ์มีผลต่อเภสัชจลศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ โดยจะมีการขจัดยา gentamicin เร็วกว่าปกติ จากการศึกษาแห่งหนึ่งพบว่าร้อยละ 94 จากผู้ป่วย 55 คน มีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาสั้นกว่าปกติ (94)

#### 2.2.9. ผู้ป่วยที่มีแผลไหม้ ( burn)

ผู้ป่วยที่มีแผลไหม้จะมีภาวะ hypermetabolic ซึ่งจะทำให้เพิ่ม basal metabolic rate และ oxygen clearance พบว่า caloric expenditure ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะสูงขึ้นกว่าคนปกติ 2 – 3 เท่า และยังสามารถเพิ่มขึ้นได้อีกจากการมีไข้ และการติดเชื้อในกระแสโลหิตจากเชื้อกรัมลบ การมีแผลไหม้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพลวัตการไหลเวียนโลหิตของร่างกาย ส่งผลให้ยาในกลุ่มนี้ถูกขจัดออกเร็วกว่าปกติ ผู้ป่วยที่มีแผลไหม้จะมี extracellular fluid compartment สูงขึ้นทันทีหลังจากได้รับบาดเจ็บ ร่วมด้วยกับการติดเชื้อในกระแสโลหิตในช่วงแรกของการช่วยกู้ฟื้นคืนชีพจากการถูกไหม้ (burn resuscitation) ทำให้มีปริมาตรการกระจายยาเพิ่มมากขึ้น และทำให้มีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยานานขึ้น ถึงแม้ว่าการทำงานของไตจะปกติก็ตาม หลังจากเสร็จสิ้น post burn diuresis โดยสมบูรณ์แล้วปริมาตรการกระจายยาจะลดลงมาเป็นปกติ แต่การขจัดยายังคงสูงอยู่จนกระทั่งบาดแผลที่ไหม้หายดีแล้ว

#### 2.2.10. ผู้ป่วยเด็ก

อัตราการขจัดยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในผู้ป่วยเด็กจะเร็วกว่า และมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาสั้นกว่าผู้ใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยเด็กที่เป็น cystic fibrosis มีแผลไหม้ หรือ leukemia

#### 2.2.11. ผู้ป่วยอายุรกรรม ( internal medicine patients )

มีผู้ป่วยอายุรกรรมจำนวนมากที่มีระดับ creatinine ในซีรัมปกติ แต่มีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา gentamicin ต่ำกว่า 2.5 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีอัตราการขจัดยานานขึ้น จึงต้องลดขนาดยาลงเพื่อป้องกันการเกิดพิษจากยา ดังนั้นจะเห็นได้ว่ามีความจำเป็นต้อง



ผู้ป่วยวิกฤติ (critically ill patients) อาจมีภาวะ hypermetabolic หรือเริ่มมีระบบอวัยวะล้มเหลว (organ failure) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypermetabolic จะเพิ่มปริมาณการใช้ ออกซิเจน, cardiac output และการไหลเวียนของเลือดไปยังอวัยวะสำคัญต่างๆ โดยเฉพาะไต การเพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปที่ไต จะทำให้เพิ่มการขจัดยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ได้ ส่วนผู้ป่วยที่เริ่มมีภาวะล้มเหลวของอวัยวะ ทำให้การไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงยังอวัยวะต่างๆ ลดลง ส่งผลให้การขจัดยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ลดลงได้

ในผู้ป่วยหนักทางศัลยกรรม (surgical intensive care patients) จะมีปริมาตรการกระจายยาที่ใหญ่ขึ้น ( $> 0.25$  ลิตร/กก.) เพราะมีการเพิ่ม ECF เนื่องจากการผ่าตัด หรือเพื่อขนส่ง ออกซิเจนให้เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย

จากการที่ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์เป็นยาต้านจุลชีพที่สำคัญในการรักษาการติดเชื้อที่รุนแรงในผู้ป่วยหนัก (43) พบว่าผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก จะมีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันมาก (44) เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงของระบบต่างๆ ในร่างกายจากการช็อคเนื่องจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต และมีหลักฐานยืนยันว่าการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อในกระแสโลหิตก็เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละคน การใช้เครื่องช่วยหายใจและการได้รับ PEEP (Positive End Expiratory Pressure) ตลอดจนการได้รับยาในกลุ่ม catecholamine ก็มีผลสำคัญต่อความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละคนได้ (32, 45)

Lugo และ Castaneda-Hernandez (45) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยหนักที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตและช็อคร่วมด้วย พบว่าพลวัตการไหลเวียนโลหิตและการบำบัดเพื่อประคองชีพ (vital support therapy) เช่น oxygen extraction ratio, การได้รับเครื่องช่วยหายใจ, การใช้ PEEP หรือการได้รับยาในกลุ่ม catecholamine มีความสัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของยา amikacin และพบว่า creatinine clearance สามารถอธิบายความแตกต่างของการขจัดยา amikacin ในผู้ป่วยแต่ละคนได้เพียงร้อยละ 50.5 เท่านั้น ในขณะที่ผู้ป่วยปกติการทำงานของไตสามารถอธิบายความแตกต่างนี้ได้ร้อยละ 80-90 (46) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยหนักจะมีปริมาตรการกระจายยาที่สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไปคือประมาณ 0.47 ลิตร/กก. (ปกติ 0.25 ลิตร/กก.)

ซึ่งผลก็คล้ายๆ กับรายงานของ Triginer และคณะ (47) ที่พบว่าปริมาตรการกระจายยาของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตในช่วงแรกซึ่งเป็นช่วงวิกฤติของผู้ป่วยที่ต้องได้รับสารน้ำ



เป็นจำนวนมาก คือ 0.43 ลิตร/กก. ต่อมาในวันที่ 7 ผู้ป่วยมีอาการคงที่ดีแล้ว พบว่ามีปริมาตรการกระจายยาลดลงเป็น 0.29 ลิตร/กก. ซึ่งการลดปริมาตรการกระจายยา นี้ อาจเนื่องจากการลดการซึมผ่านของของเหลวออกจากเส้นเลือด ทำให้ลดการบวมของเนื้อเยื่อต่างๆ

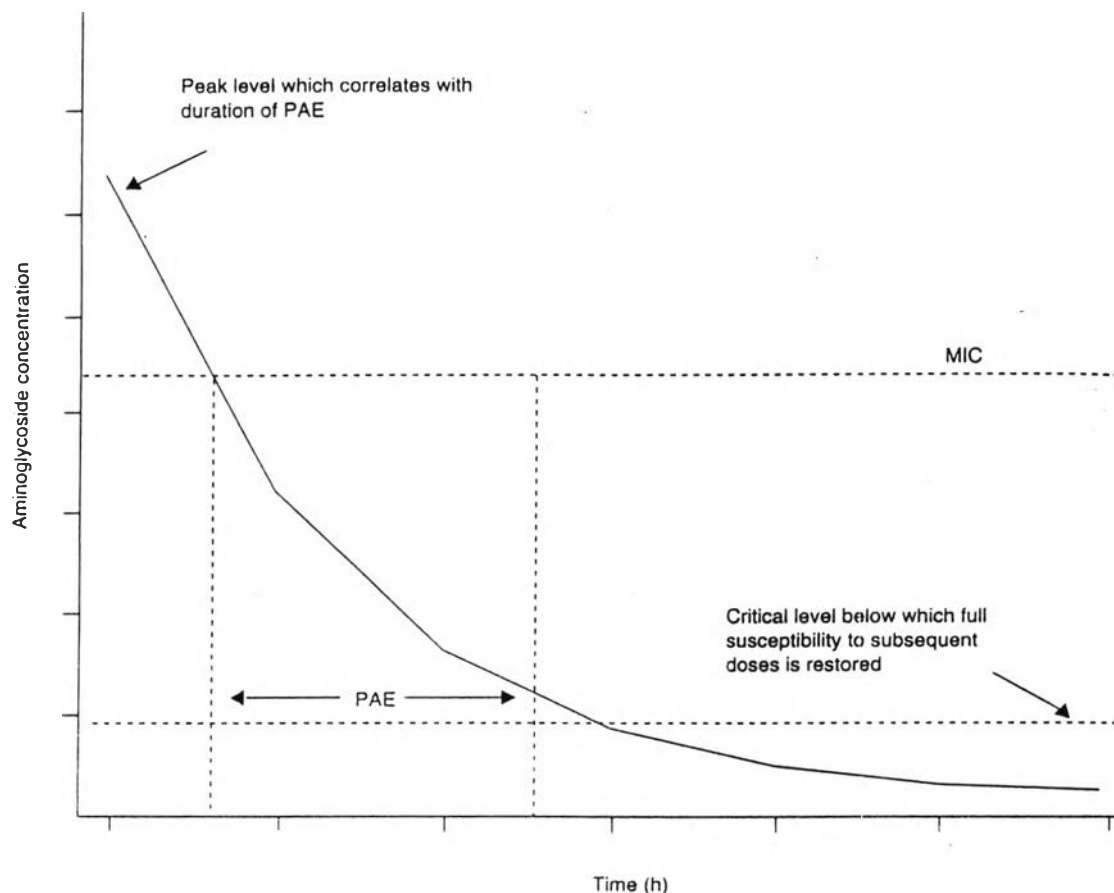
ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจต้องให้ยาในขนาดที่สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป เพราะขนาดที่ใช้กับผู้ป่วยทั่วไปจะทำให้ได้ระดับยาที่ต่ำทำให้ไม่เพียงพอในการฆ่าเชื้อได้ (subtherapeutic level)

#### 2.2.15. ทารกแรกเกิด

ในทารกแรกเกิดโดยเฉพาะในรายที่คลอดก่อนกำหนด จะมีการเปลี่ยนแปลงทาง dynamic ตลอดเวลา เช่น cardiac output การไหลเวียนของเลือดไปที่ไต การทำงานของไต และ ECF ทำให้ปริมาตรการกระจายยา การขจัดยา และค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาเปลี่ยนแปลงทุกวัน ทำให้ยากต่อการปรับขนาดยา สำหรับทารกที่มีสุขภาพสมบูรณ์ส่วนใหญ่จะมี ECF ที่สูง และจะกลับเป็นปกติภายใน 2 - 3 เดือน ซึ่งจะเท่ากับค่าที่พบในผู้ป่วยเด็กปกติทั่วไป ด้วยเหตุนี้เองจึงได้มีการ dosing chart และ nomogram เพื่อควบคุมระดับยาเฉพาะในทารกแรกเกิด นอกจากนี้อายุครรภ์ การขาดออกซิเจน (asphyxiation) และภาวะโภชนาการก็เป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ในทารกแรกเกิดได้

### 2.3. เหตุผลและความจำเป็นในการใช้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูงและขยายช่วงเวลาการให้ยา

เนื่องจากยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อที่ขึ้นกับขนาดยา (concentration dependent killing) และมี post antibiotic effect (PAE) เป็นเวลานานต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบ ดังนั้นระยะห่างของการให้ยาสามารถให้ห่างกันเท่ากับเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงเกิน minimum inhibitory concentration (MIC) รวมกับช่วงเวลาของ PAE ดังแสดงในรูปที่ 3 จากหลักการนี้จึงได้มีการทดลองในสัตว์โดยเพิ่มช่วงห่างของการให้นานขึ้น พบว่าทำให้ลดจำนวนเชื้อแบคทีเรียและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตมากกว่าการให้ยาแบบแบ่งให้วันละหลายครั้ง จึงมีการแนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้แบบวันละครั้ง (10)



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับความไวของเชื้อ คำย่อ MIC = minimum inhibitory concentration , PAE = post antibiotic effect (19)

ผลการทำ meta-analysis ของ Hatala และคณะ (11) เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้ง กับการแบ่งให้วันละหลายครั้งเกี่ยวกับประสิทธิภาพ และการเกิดพิษต่อหูและต่อไตในผู้ใหญ่ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ พบว่าการให้ยาทั้งสองแบบมีผลต่อการฆ่าเชื้อแบคทีเรียเท่ากันและพบว่าการให้แบบวันละครั้งจะลดอัตราการเสียชีวิตและการเกิดพิษจากยามากกว่าการให้แบบเดิม Barza และคณะ (12) ก็พบว่าการให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีไตผิดปกติมาก่อนจะมีประสิทธิภาพเท่ากับการให้ยาแบบเดิม และมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตได้ต่ำกว่าและไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหูเพิ่มขึ้น

Bailey และคณะ (13) ก็พบว่าการให้อะมิโนกลัยโคไซด์แบบขยายช่วงเวลาการให้ยาจะมีประสิทธิภาพเท่ากับการให้แบบเดิมและมีอัตราการเกิดพิษเท่าเดิม Ali และคณะ (14) ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านประสิทธิภาพของการรักษา เมื่อไม่พิจารณาผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ

ชนิดอื่นร่วมด้วย และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางด้านอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตและหูที่เกี่ยวข้องกับการได้ยินหรือการทรงตัว ซึ่งผลก็คล้ายๆกับ meta-analysis ที่ได้ทำมาก่อนหน้านี้

จากการศึกษาทางคลินิก และการทำ meta-analysis สรุปว่าการให้อะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้งอย่างน้อยก็มีประสิทธิภาพเท่ากับการแบ่งให้วันละหลายครั้ง และไม่พบว่ามีอาการเกิดพิษเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ยาแบบวันละหลายครั้ง

การบริหารยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในปัจจุบันนิยมให้แบบวันละครั้งเพราะยากลุ่มนี้มีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

#### 1.) post-antibiotic effect (10, 15, 92)

PAE คือผลของยาด้านจุลชีพที่ยังมีอยู่หลังจากที่ไม่มียาด้านจุลชีพอยู่ในกระแสเลือด โดยไม่มีการเจริญเติบโตของเชื้อเป้าหมาย หรืออาจกล่าวได้ว่า PAE คือการระดับยาต่ำกว่าค่า MIC ของเชื้อ ซึ่งจะไม่ส่งผลในการต้านเชื้อ หรืออาจเป็นช่วงเวลาที่ยืดออกที่เรียกร้องการสำหรับสังเคราะห์โพรตีนเพื่อนำมาใช้ใหม่ได้ ระยะเวลาสำหรับ PAE ประมาณ 2 - 8 ชั่วโมง โดยปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาของ PAE คือ ชนิดของเชื้อ ชนิดของยา ระดับยา (ระดับยาสูงจะมี PAE นาน) ระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับยา และยาปฏิชีวนะอื่นที่ใช้ร่วมด้วย

กลไกของ PAE ในยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ก็พอสรุปได้คือเกิด drug - induced nonlethal damage ซึ่งยังคงมียาอยู่ที่ bacterial binding site โดยยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์จะจับแบบถาวรกับโพรตีน การมีปริมาณยาอยู่ที่ระดับ sublethal ทำให้รบกวนการสังเคราะห์โพรตีน การที่ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีคุณสมบัติ PAE จึงทำให้เหมาะแก่การให้ยาแบบวันละครั้งเพื่อใช้ประโยชน์จาก PAE ให้ได้สูงสุด

#### 2.) concentration dependent killing

Moore และคณะ (16) พบว่าการให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบถึงระดับสูงสุดได้สูงกว่า จะลดอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่า จากเหตุผลดังกล่าวนี้แสดงถึงความสำคัญในการให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์ให้ถึงระดับสูงพอที่จะฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ภายใน 24-48 ชั่วโมงแรกของการให้ยา การให้ยารวันละหลายครั้งแบบเดิมจะทำให้ได้อัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดกับค่า MIC ต่ำ (น้อยกว่า 5) แต่เมื่อให้ในขนาดที่เท่ากันรวมกันเพียงครั้งเดียวในหนึ่งวัน พบว่าจะมีอัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดกับค่า MIC มากกว่า 10 นอกจากนี้ Moore และคณะ (15)

ยังได้พบว่าการเพิ่มอัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดกับค่า MIC ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ ซึ่ง Noone และคณะ (90) ได้พบเช่นกันว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดสูงจะมีอัตราการหายจากการติดเชื้อได้สูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดต่ำ

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการให้อัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดกับค่า MIC ที่สูงจึงเป็นปัจจัยสำคัญในการใช้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ (15,17)

### 3.) ความปลอดภัย

พบว่า การ uptake ของยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์เข้าสู่เซลล์ท่อไตและหูชั้นใน จะมีความอึดตัวเมื่อระดับยาในซีรัมต่ำ แสดงว่าระดับยาสูงสุดในตอนแรกไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดพิษ การมีระดับยาก่อนให้ยาครั้งต่อไปที่ระดับใกล้เคียงกันอาจจะยิ่งช่วยให้เกิดการกระจายยาออกจากเนื้อเยื่อได้เร็วขึ้น ทำให้ลดระยะเวลาในการสัมผัสของยาต่อเนื้อเยื่อ ส่งผลให้เนื้อเยื่อฟื้นตัวได้เร็วขึ้น

ปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่ส่งเสริมในการเกิดพิษ เช่น อายุของผู้ป่วย การขาดน้ำ (volume depletion) การใช้ยาอื่นร่วมด้วย และระยะเวลาที่ใช้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดพิษมากกว่าระดับยาในเลือด (92)

จากการศึกษาทั้งในสัตว์และคนพบว่า การให้ยาในขนาดที่สูง และขยายช่วงเวลาการให้ยาจะมีพิษต่อไตต่ำกว่าและมีความปลอดภัยกว่าการให้ยาแบบวันละหลายครั้ง ถึงแม้ว่าจะไม่มีหลักฐานที่แสดงแน่ชัดก็ตาม (11)

### 4.) ป้องกันการดื้อยา

จากการศึกษา in vitro พบว่าเมื่อให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์บ่อยๆ จะทำให้ลดการ uptake ของยาผ่านผนังเซลล์ของแบคทีเรียชนิดกรัมลบ ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า adaptive post exposure resistance ซึ่งพบว่าทำให้ค่า MIC<sub>90</sub> สูงขึ้น ส่งผลให้ลดประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ การให้ยาห่างขึ้นจะทำให้เวลาที่ใช้ในการลดค่า MIC ลงเป็นค่าเดิมนั้นเร็วขึ้น (18)

การที่เชื้อสัมผัสกับระดับยาที่ต่ำอยู่นานๆ ซึ่งพบในการให้ยาแบบแบ่งให้วันละหลายครั้งอาจมีผลอย่างมากต่อการลดฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาในกลุ่มนี้ ซึ่งการให้อัตราส่วน

ระหว่างระดับยาสูงสุดต่อค่า MIC มากกว่า 10 อาจช่วยป้องกันการดื้อยาได้ (7, 18) เพราะมีระดับยาสูงพอที่จะฆ่าเชื้อและทำให้เชื้อไม่มีโอกาสปรับตัวเพื่อดื้อยาได้

จากเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้นทำให้ปัจจุบันนิยมให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้งหรือชวเวลานานกว่านั้น ซึ่งจะทำให้เกิดผลดีดังต่อไปนี้

#### 1.) สะดวกในการคำนวณขนาดการให้ยาและการติดตามวัดระดับยาในเลือด

จากการใช้ nomogram ในการกำหนดขนาดยา พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 78 ที่ให้ยาแบบวันละ 3 ครั้ง ต้องการปรับขนาดยาใหม่ เพราะการใช้ nomogram ทำให้ได้ระดับยาที่ไม่เพียงพอต่อการฆ่าเชื้อ ในขณะที่การให้ยาแบบวันละครั้ง พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 94 ที่มีระดับยาอยู่ในช่วงที่ต้องการโดยไม่ต้องมีการปรับขนาดยาใหม่ (25)

ในการให้ยาแบบแบ่งให้วันละหลายครั้ง เนื่องจากเกรงว่าจะเกิดพิษจากยา ทำให้ยาที่ได้รับในแต่ละครั้งมีขนาดที่ต่ำ ส่งผลให้ระดับยาในเลือดต่ำเกินไป ส่วนการให้ยาแบบวันละครั้งนั้น การให้ยาครั้งแรกจะคำนวณง่ายกว่า โดยคำนวณจากขนาดยาต่อน้ำหนักตัว และไม่จำเป็นต้องดูการทำงานของไต งดเว้นกรณีสงสัยว่าผู้ป่วยนั้นจะมีการทำงานของไตบกพร่อง นอกจากนี้การให้ยาครั้งต่อไปก็ยังมีเวลาพอที่จะปรึกษาแพทย์ที่ชำนาญกว่า และมีเวลาที่จะประเมินสภาวะของไตได้ในกรณีที่ไม่ทราบมาก่อน และทำการขยายชวเวลาการให้ยาดำพบว่าผู้ป่วยมีการชดเชยยาซึ่งง่ายกว่า และแน่ใจได้ว่าระดับยาก่อนให้ยาครั้งต่อไปนั้นต่ำจริง

#### 2.) ลดจำนวนครั้งและความจำเป็นในการตรวจวิเคราะห์ระดับยาในเลือด

การให้ยาแบบวันละครั้งมีความจำเป็นในการวัดระดับยาในเลือดน้อยกว่า เนื่องจาก การให้ยาแบบนี้ค่อนข้างแน่ใจได้ว่ามีระดับยาในเลือดสูงพอ และระดับยาก่อนให้ยาครั้งต่อไปต่ำมากจนไม่ทำให้เกิดพิษ จึงไม่จำเป็นต้องวัดระดับยาในเลือดในวันแรกๆของการให้ยา และไม่จำเป็นต้องมีการวัดระดับยาในผู้ป่วยทุกราย ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการลดค่าใช้จ่ายอย่างหนึ่ง (5) แต่อย่างไรก็ดีถ้ามีการทำงานของไตบกพร่องก็ควรจะมีการติดตามการทำงานของไตและวัดระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิดด้วย (19)

การเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยานั้น สามารถเจาะเลือดเพียงครั้งเดียวได้ในช่วงระหว่างของการให้ยา แล้วใช้ nomogram ของ Nicolau และคณะ(20) ในการปรับชวเวลาการให้ยา ส่วนการให้ยาแบบวันละหลายครั้งนั้นต้องเจาะวัดระดับยาก่อนให้ยาครั้งต่อไปกับระดับยาสูงสุด

หลังให้ยาเป็นอย่างน้อยเพื่อใช้คำนวณในการปรับขนาดยา Nicolau และคณะ (21) ได้ศึกษาพบว่ามีการลดความต้องการในการเจาะวัดระดับยา gentamicin และ tobramycin ถึงร้อยละ 40 เมื่อให้ยาแบบวันละครั้ง

3.) เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาเพราะมีระดับยาสูงสุดที่สูงพอที่จะฆ่าเชื้อได้

5.) เพิ่มความปลอดภัยเนื่องจากลดระยะเวลาการสัมผัสของเนื้อเยื่อกับยา ทำให้ลดการเกิดพิษต่อหูและไตได้

6.) สะดวกต่อผู้ป่วยและพยาบาลที่ไม่ต้องให้ยาวันละหลายครั้ง และลดค่าใช้จ่ายในการบริหารยา

6.) ให้ยาได้ตรงเวลากว่าการให้ยาแบบวันละหลายครั้ง เพราะช่วงเวลาการให้ยาห่างกันมาก ถึงแม้จะให้ยาคลาดเคลื่อนไปบ้างก็ไม่ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

7.) ลดค่าใช้จ่ายเนื่องจากผู้ป่วยสามารถอยู่ที่บ้านแล้วมาฉีดดยายังสถานพยาบาลที่ใกล้เคียงได้ ในกรณีที่ติดเชื้อแบบไม่รุนแรงและไม่จำเป็นต้องนอนรักษาที่โรงพยาบาล

## 2.4. สิ่งที่ต้องคำนึงในการใช้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูงและขยายช่วงเวลาการให้ยา

### 2.4.1. กลุ่มผู้ป่วย (5)

ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษา ของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละครั้งมากมาย แต่สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มนั้นยังไม่มีการศึกษาอย่างทั่วถึงพอที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่มีเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างจากกลุ่มที่เคยศึกษามาแล้ว และยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแนะนำขนาดยาและช่วงเวลาที่เหมาะสม (dosage regimen) ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ จากตารางที่ 1 แสดงถึงผู้ป่วยกลุ่มต่างๆที่เหมาะสมหรือไม่เหมาะสมต่อการให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูงและขยายช่วงเวลาการให้ยา

ตารางที่ 1 แสดงกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมในการให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูง และขยายช่วงเวลาการให้(5)

กลุ่ม	คำจำกัดความ	ผู้ป่วย
ก	มีหลักฐานชี้ชัดว่าอาจมีประโยชน์ในระดับปานกลางจนถึงมาก	การติดเชื้อกรัมลบ เช่น ปอดบวม, การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ, การอักเสบที่กรวยไต (pelvic inflammatory disease) , bacteraemia
ข	มีหลักฐานว่าอาจมีประโยชน์ในระดับปานกลาง หรือไม่พบความแตกต่างทางด้านประสิทธิผล และ/หรือการเกิดพิษเมื่อเทียบกับการให้ยาวันละหลายครั้ง	การติดเชื้อกรัมบวก ในแหล่งเดียวกับที่กล่าวใน ก และ การติดเชื้อในช่องท้อง
ค	มีประโยชน์น้อยหรือไม่มีเลย ในการให้ยาแบบวันละครั้ง	ในผู้ป่วยเด็ก, สูงอายุ, ตั้งครรภ์, อ้วน, มีแผลไหม้, cystic fibrosis , มี creatinine clearance < 20 มล./นาที, มีน้ำในช่องท้อง > 20 % ของน้ำหนักตัว, เยื่อหุ้มในสมองอักเสบ, การติดเชื้อที่ผิวหนังหรือเนื้อเยื่ออ่อน, mycobacterial infections, osteomyelitis
ง	อาจไม่เหมาะสมในการให้ยาแบบวันละครั้ง	enterococcal infection

#### 2.4.2. การเลือกขนาดและช่วงเวลาการให้ยา (dosage regimen )

จากที่ทราบกันว่าช่วงของระดับยาที่เหมาะสมในการรักษา (therapeutic range) ของการให้ยาแบบวันละหลายครั้งนั้นจะแตกต่างกันไปตามความรุนแรงของเชื้อตามตารางที่ 2 และ therapeutic range ของการให้ยาแบบวันละหลายครั้งไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการให้ยาแบบวันละครั้งหรือนานกว่านั้นได้ ตารางที่ 3 แสดง nomogram ของการให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละหลายครั้ง

ตารางที่ 2 แสดง therapeutic range และ toxic range ของการให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละหลายครั้ง (22)

ชื่อยา	Therapeutic range มก. / ลิตร				ระดับยาที่เกิดพิษ	
	ระดับยาสูงสุด		ระดับยาลำต่ำสุด		มก. / ลิตร	
	การติดเชื้อที่รุนแรงน้อย	การติดเชื้อที่รุนแรงมาก	การติดเชื้อที่รุนแรงน้อย	การติดเชื้อที่รุนแรงมาก	ระดับยาสูงสุด	ระดับยาลำต่ำสุด
Gentamicin	5 - 8	8 - 12	< 1	< 2	>12	> 2
Tobramycin	5 - 8	8 - 12	<1	< 2	>12	> 2
Amikacin	25 - 35	25 - 35	1 - 4	4 - 8	>35	>10

ตารางที่ 3 แสดง nomogram การให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละหลายครั้ง (39)

1. เลือก loading dose ในขนาดยาต่อ IBW เพื่อให้ได้ระดับยาในช่วงที่แสดงในตาราง

รายการยา	Loading dose	ระดับยาที่คาดว่าจะได้
Tobramycin, gentamicin	1.5 - 2.0 มก. / กก.	4 - 10 มก. / ลิตร
Amikacin, kanamycin	5.0 - 7.5 มก./กก.	15 - 30 มก. / ลิตร

2. เลือก maintenance dose (ตามร้อยละของ loading dose ที่เลือกไว้) เพื่อให้ได้ระดับยาดังแสดงในตารางข้างบน และมีระยะห่างของการให้ยาที่ต้องการ ตามค่า corected creatinine clearance ของผู้ป่วย

ขนาดยาตาม % ของ loading dose ที่ช่วงเวลาต่างๆ				
C (c) cr มล./นาที	$t_{1/2}$ <sup>a</sup> (ชั่วโมง)	8 ชั่วโมง	12 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง
90	3.1	84 %	-	-
80	3.4	80	91%	-
70	3.9	76	88	-
60	4.5	71	84	-
50	5.3	65	79	-
40	6.5	57	72	92%
30	8.4	48	63	86
25	9.9	43	57	81
20	11.9	37	50	75
17	13.6	33	46	70
15	15.1	31	42	67
12	17.9	27	37	61
10 <sup>b</sup>	20.4	24	34	56
7	25.9	19	28	47
5	31.5	16	23	41
2	46.8	11	16	30
0	69.3	8	11	21



การคำนวณ corrected creatinine clearance : C (c) cr

$$C (c) cr \text{ สำหรับผู้ชาย} = 140 - \text{อายุ} / \text{creatinine}$$

$$C (c) cr \text{ สำหรับผู้หญิง} = 0.85 \times C (c) cr \text{ ของผู้ชาย}$$

a = ครึ่งหนึ่งของ loading dose อาจให้ยาในระยะห่างที่เท่ากับค่าครึ่งชีวิตของการจัดยา

b = ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มี C (c) cr < 10 มล./นาที ควรได้จากการคำนวณโดยวัดระดับยาในเลือด

ปัจจุบันขนาดยาอะมิโนไกลัยโคไซด์ที่ให้แบบวันละครั้ง ยังไม่ได้มีการกำหนดอย่างแน่ชัดนัก โดยขนาดยา gentamicin, tobramycin และ netilmicin ในขนาดที่สูงคือ 3 – 7 มก./กก. ได้จากการรวมขนาดยาที่แบ่งให้แบบเดิม ( 1.5 - 2 มก./กก. วันละ 3 ครั้ง ) ส่วนของ amikacin คือ 11 – 30 มก./กก. (5) การคำนวณขนาดยานี้จะขึ้นกับเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาเพื่อให้ได้อัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดต่อค่า MIC ที่เหมาะสม โดยได้มีการแนะนำให้มีอัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดหลังให้ยาต่อค่า MIC เท่ากับ 10 - 20 จึงจะเพียงพอในการฆ่าเชื้อได้ และพบว่าการให้ gentamicin หรือ tobramycin ในขนาด 7 มก./กก. ก็เพียงพอแล้ว (17)

ขนาดยาที่เหมาะสมคือ เพื่อให้ได้ระดับยา gentamicin สูงสุดมากกว่าค่า MIC ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* 10 เท่า ซึ่งเชื่อนี้มักจะมีค่า MIC เท่ากับ 0.5 - 4.0 มก./ลิตร (เฉลี่ยคือ 2 มก./ลิตร) จึงทำให้มีการกำหนดระดับยาสูงสุดที่ 20 มก. / ลิตร เป็นอย่างน้อย อย่างไรก็ตาม กิติการให้ยาปฏิชีวนะทางคลินิกมักเป็นแบบ empirical treatment หรือรู้แน่ชัดแล้วว่าติดเชื้อชนิดใด แต่ยังไม่ทราบค่า MIC ในตอนที่เริ่มทำการรักษา ดังนั้นทางหนึ่งที่จะแก้ปัญหานี้ได้ คือให้ยา gentamicin หรือ tobramycin ในขนาดที่สูงพอคือ 5 – 7 มก./กก. แก่ผู้ป่วยทุกรายที่คิดว่าน่าจะจะได้ประโยชน์จากการให้ยาแบบวันละครั้ง (5)

วิธีที่ 1 (25)

ลดขนาดยาลงตามการทำงานของไตที่ลดลงโดยมีระยะห่างคงที่

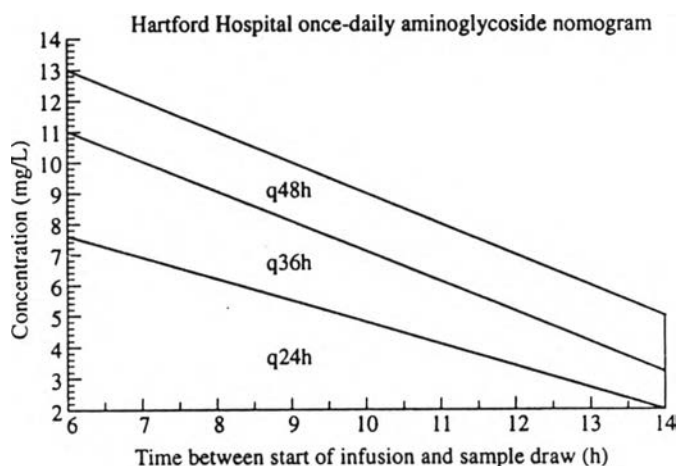
Creatinine clearance โดยประมาณ (มล./นาที)	ร้อยละของขนาดยาที่ลดลงจากขนาดยามาตรฐาน
>90	100
90	90
80	88
70	84
60	79
50	74
40	66
30	57

## วิธีที่ 2 (20)

Hardford Hospital once daily programme

ขนาดยาและระยะห่างของการให้ยาครั้งแรกพิจารณาตาม creatinine clearance (Clcr)

Clcr (มล./นาที)	ขนาดยาและระยะห่าง ของการให้ยา
≥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. และวัดระดับยาใน เลือดเพื่อหาระยะห่างของการให้ยา ที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ระดับยาก่อน ให้ยา < 1 มก./ลิตร



ขนาดยาขึ้นกับน้ำหนักตัวที่แท้จริง ถ้าผู้ป่วยอ้วน ( มีน้ำหนักมากกว่า IBW ร้อยละ 20 ) ให้คำนวณน้ำหนักใหม่คือ น้ำหนัก =  $IBW + 0.4 \times (\text{น้ำหนักที่แท้จริง} - IBW)$

การปรับขนาดยา : เจาะเลือด 1 ครั้ง ในช่วง 6 - 14 ชั่วโมง หลังให้ยาครั้งแรก ถ้าระดับยาตกอยู่ในบริเวณทุก 24, 36 หรือ 48 ชั่วโมง ให้ใช้ระยะห่างของการให้ยาตามนั้น แต่ถ้าระดับยาตกอยู่ที่เส้นแบ่งให้ใช้ระยะห่างของการให้ยาที่มากกว่า ถ้าระดับยาสูงเกิน nomogram ให้หยุดยา และวัดระดับยาในเลือดเพื่อหาเวลาที่เหมาะสมต่อไป

รูปที่ 4 แสดง nomogram ของการให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูงและขยายช่วงเวลาการให้ยา (20, 25)

อย่างไรก็ตามการให้ยาในขนาดที่สูง เพื่อให้ได้อัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดกับค่า MIC ที่มากกว่า 20 นั้นยังไม่มีใครยืนยันแน่ชัดว่าจะปลอดภัยหรือไม่ ซึ่งการให้ยาในขนาดที่สูงแบบนี้ อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษ และยังทำให้สิ้นเปลืองโดยไม่จำเป็นได้อีกด้วย (89)

การให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่มีอัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดต่อค่า MIC ที่สูงกว่า 10 มากๆ นั้นยังไม่สามารถพิสูจน์ว่าจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ไปในทางไม่พึงประสงค์รวมถึงการเกิดพิษได้หรือไม่ แต่ในขณะนี้ก็ไม่ทราบว่าจะขนาดยาเท่าใดและระดับยาเท่าใดที่จะเกิดผลเช่นนี้ได้ (5)

การปรับขนาดยามักจะปรับตามการเปลี่ยนแปลงของการขจัดยา ได้มีผู้ทำการศึกษา โดยให้ขนาดยาอะมิโนกลัยโคไซด์ลดลงตามการทำงานของไตที่ลดลง โดยให้ระยะห่างการให้ยาคง

ก็คือ 24 ชั่วโมง (23-25) และอีกแบบคือการทำยาในขนาดที่เท่าเดิม แต่เปลี่ยนแปลงช่วงเวลาการให้ตามการทำงานของไต (20) ดัง nomogram ที่แสดงไว้ในรูปที่ 4 ซึ่งตามหลักการให้ยาในขนาดที่สูงนั้นการกำหนดขนาดยาที่แน่นอนและปรับช่วงเวลาของการให้ยาน่าจะสมเหตุสมผลกว่า โดยจะทำให้ได้อัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดต่อค่า MIC ที่ต้องการและยังมีช่วงปลอดยา (drug free period) ทำให้ลดอุบัติการณ์การเกิดพิษ และการดื้อยาได้ แต่ช่วงเวลาปลอดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยต่อยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ส่วนการให้ยาโดยลดขนาดยาลงและช่วงเวลาการให้ยาคงที่นั้นอาจจะทำให้ได้ระดับยาที่ไม่สูงพอ ขณะเดียวกันก็ทำให้เกิดการสะสมของยา และเกิดพิษจากยาได้

## 2.5. การวัดระดับยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในเลือด

ได้มีผู้พยายามที่จะหาความสัมพันธ์ของการขจัดยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ กับการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตซึ่งวัดได้โดยใช้ระดับ creatinine ในซีรัมหรือ creatinine clearance (37-39) แต่ก็พบว่าความสัมพันธ์ดังกล่าวบางครั้งก็ไม่สามารถที่จะได้ขนาดยาที่เหมาะสมกับการรักษาได้ (40) ดังนั้นจึงมีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนโดยการวัดระดับยาในเลือด (28, 30, 32, 41) การกำหนดขนาดการให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์ในผู้ป่วยแต่ละคนนั้นเป็นไปอย่างยากลำบาก เพราะผู้ป่วยแต่ละคนมีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันทั้งในผู้ป่วยที่มีไตปกติหรือมีไตบกพร่อง จึงมีหลักฐานสนับสนุนมากมายว่ามีความจำเป็นในการวัดระดับยาในเลือดของยากลุ่มนี้ (33-36)

การใช้ยากลุ่มนี้มีข้อจำกัดเนื่องจากมีพิษต่อไตและต่อหู ซึ่งการเกิดพิษนั้นสามารถลดลงได้โดยเลือกให้ในผู้ป่วยที่เหมาะสม มีการติดตามอย่างใกล้ชิดและกำจัดการปรับจ่ายเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษรวมทั้งการใช้ nomogram เพื่อที่จะได้ขนาดและช่วงเวลาการให้ยาที่เหมาะสม แต่อย่างไรก็ตามพบว่า nomogram ที่ใช้น้ำหนักและ creatinine clearance ก็มีบ่อยครั้งที่ทำให้ได้ระดับยาก่อนให้ยาครั้งต่อไปสูงกว่าที่ต้องการ และได้ระดับยาสูงสุดหลังให้ยาดำกว่าที่ต้องการ (40)

การใช้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ จากการเจาะวัดระดับยาในเลือดมาคำนวณหาขนาดการใช้ยากลุ่มนี้ จะทำให้ลดค่าใช้จ่ายโดยรวมเพราะผู้ป่วยหายเร็ว และยังช่วยลดการเกิดพิษจากยา ทำให้ลดระยะเวลาที่ต้องนอนในโรงพยาบาล (42)

การติดตามการใช้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ นอกจากการเจาะวัดระดับยาในเลือดแล้วยังรวมถึงการดูการทำงานของไตด้วย ซึ่งก็ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกตินั้นยังมีความจำเป็นในการเจาะวัดระดับยาในเลือดอยู่หรือไม่ สภาพของผู้ป่วยและ dosage regimen ที่ใช้น่าจะเป็นตัวบ่งชี้ถึงความจำเป็นในการเจาะวัดระดับยาในเลือด เช่นผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีไตปกติเมื่อใช้ยาในเวลา 3 วัน ไม่มีความจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา หรือวัดระดับยาในเลือด แต่ขนาดยาควรเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยและมีน้ำหนักมาก และควรลดขนาดยาลงในผู้ป่วยสูงอายุและมีน้ำหนักน้อย (5)

ควรมีการวัดระดับ creatinine ในซีรัมก่อนที่จะเริ่มให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์เพื่อที่จะประเมินสถานะของไต (22) และควรจะมีการวัดซ้ำทุก 1 – 3 วัน โดยใช้ค่า creatinine clearance มาเป็นตัวประเมินสถานะของไต ถ้าไม่สามารถเก็บปัสสาวะได้ creatinine clearance สามารถคำนวณได้จากสูตรของ Cockcroft – Gault (53) ซึ่งเป็นสูตรที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน

$$\text{Clcr ของเพศชาย} = \frac{(140 - \text{อายุ}) \times \text{น้ำหนัก}}{72 \times \text{Scr}}$$

$$\text{Clcr ของเพศหญิง} = \text{Clcr ของเพศชาย} \times 0.85$$

Clcr มีหน่วยเป็น มล./นาที , Scr คือระดับ creatinine ในซีรัม มีหน่วยเป็น มก./ดล.  
น้ำหนักตัวมีหน่วยเป็นกิโลกรัม ถ้ามีน้ำหนักมากกว่า IBW ให้ใช้ IBW แทน

Hammett-Stabler และ Johns (22) ได้เสนอแนวทางสำหรับติดตามการใช้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ คือ ถ้าเป็นการให้ยาแบบวันละหลายครั้งควรจะเจาะเลือดหลังจากที่ระดับยาถึง steady state แล้ว คือช่วงที่ให้ยาครั้งที่ 3 หรือครั้งที่ 4 โดยทำการเจาะเลือดอย่างน้อย 2 ครั้ง คือก่อนให้ยาและระดับยาสูงสุดหลังจากให้ยา (ตามตารางที่ 3) และควรเจาะซ้ำทุก 3 – 4 วัน หรือเร็วกว่านี้ถ้าจำเป็น ส่วนการให้ยาแบบวันละครั้งนั้น ถือว่าทุกครั้งที่ให้ยาเสมือนกับเป็นการให้ยาครั้งแรก เพราะว่าจะไม่มี steady state ดังนั้นการเจาะเลือดสามารถเจาะหลังจากให้ยาครั้งแรกได้เลย โดยปกติจะเจาะที่เวลา 8 – 12 ชั่วโมง หลังจากสิ้นสุดการให้ยา และควรเจาะซ้ำทุก 3 – 7 วัน ซึ่งระดับยานี้สามารถเอามาใช้ปรับช่วงเวลาการให้ยาได้โดยใช้ nomogram ของ Nicolau (20) การเจาะเลือดก่อนให้ยาควรเจาะภายใน 30 นาทีก่อนให้ยา ส่วนการเจาะหลังให้ยา ถ้าเจาะ 2 ครั้ง ควรเจาะห่างกันอย่างน้อยหนึ่งช่วงของค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา เพื่อที่จะได้เห็นการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มีการขจัดยาช้า

ตารางที่ 4 แสดงแนวทางการเจาะวัดระดับยาอะมิโนกลัยโคไซด์ในเลือด (22)

ชื่อยา	เวลาเจาะเลือด	รูปแบบตัวอย่างเลือด	ความคงตัว	การวิเคราะห์เมตาโบไลต์
Gentamicin Tobramycin Amikacin	<p><u>การให้ยาวันละหลายครั้ง</u></p> <p>ระดับยาสูงสุด :</p> <p>60 – 90 นาทีหลังเสร็จสิ้นการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ</p> <p>30 – 60 นาทีหลังเสร็จสิ้นการหยดยาเข้าทางเส้นเลือดดำ</p> <p>ระดับยาก่อนให้ยา :</p> <p>ภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาครั้งต่อไป</p> <p><u>การให้ยาแบบวันละครั้ง</u></p> <p>8 – 12 ชั่วโมงหลังจากให้ยา</p> <p>ระดับยาก่อนให้ยา :</p> <p>ภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาครั้งต่อไป</p>	ซีรัม) EDTA พลาสมา	2 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้องหรือแช่แข็งไว้ถ้าไม่ได้วิเคราะห์ทันที	ไม่จำเป็น

จากการศึกษาของ Demczar และคณะ (54) ซึ่งทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูง และขนาดที่ต่ำมีความแตกต่างกัน และพบว่าเวลาที่ใช้ในการกระจายตัวของยา gentamicin ในขนาด 7 มก./กก. จนถึงสมดุลย์ใช้เวลา 2.7 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยา ส่วนขนาด 2 มก./กก. ใช้เวลา 1.5 ชั่วโมง ดังนั้นถ้าเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยาในขณะที่ยาอยู่ในช่วงของการกระจายตัว ก็จะทำให้ได้ระดับยาที่สูงกว่าความเป็นจริง ซึ่งในบางการทดลอง (20 , 55-59) ได้เจาะเลือดที่เวลา 30 นาทีหลังจากสิ้นสุดการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาที หรือเจาะทันทีหลังจากจากสิ้นสุดการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 60 นาที ซึ่งได้กำหนดว่าระดับยาที่เจาะเวลานี้เป็นระดับยาสูงสุดหลังจากให้ยา (เวลานี้ประยุกต์จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาในขนาดที่ต่ำ โดยแบ่งให้วันละหลายครั้ง) จึงทำให้ได้ระดับยาที่อยู่ในช่วงของการกระจายตัว ซึ่งจะมีค่าที่สูงกว่าเมื่อยากระจายตัวจนถึงสมดุลย์แล้ว ทำให้การคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ผิดพลาดจากความเป็นจริงได้เมื่อใช้ one-compartment model ซึ่งสันนิษฐานว่าได้เจาะเลือดหลังจากที่ยาได้กระจายตัวจนถึงสมดุลย์แล้ว

การเจาะเลือดเพียง 2 ครั้งจะทำให้แปลผลผิดได้เพราะเมื่อสร้างกราฟระหว่างค่า log ของระดับยากับเวลา จะไม่ทราบวาระดับยาที่เจาะมานั้นอยู่ในช่วงของการกระจายตัวอยู่หรือไม่ เพราะกราฟจะเป็นเส้นตรง แต่ถ้าทำการเจาะเลือดหลังให้ยาอย่างน้อย 3 ครั้ง โดยให้แต่ครั้งมีช่วง

ห่างพอสมควรก็จะสามารถทราบได้ โดยกราฟที่ได้จะไม่เป็นเส้นตรง ถ้าเจาะเลือดหลังให้ยาครั้งที่หนึ่งเร็วไป โดยความชันระหว่างจุดที่ 1 กับจุดที่ 2 นั้นจะชันกว่าจุดอื่น ซึ่งต้องตัดเอาจุดแรกออกไม่นำมาหาความชันด้วย ส่วนความชันระหว่างจุดอื่นๆ นั้นจะเป็นเส้นตรงและให้ใช้ความชันนี้ในการคำนวณหาค่าคงที่ของการขจัดยา และ ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา

Mann และคณะ (60) ได้ศึกษาเปรียบเทียบโดยใช้ one-compartment model ในผู้ป่วยหนักศัลยกรรมโดยใช้ระดับยาหลายชุด ชุดแรกคือ ระดับยาสูงสุด (เจาะ 1 ชั่วโมงหลังจากเสร็จสิ้นการหยดยาเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 60 นาที) และระดับยาก่อนให้ยา ชุดที่สองคือ ระดับยาก่อนให้ยา ระดับยาสูงสุด และระดับยาที่ห่างจากการเสร็จสิ้นการหยดยาเข้าเส้นเลือดดำหนึ่งช่วงของค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา และชุดที่สามเหมือนกับชุดที่สองแต่เพิ่มระดับยาที่ห่างจากการเสร็จสิ้นการหยดยาเข้าเส้นเลือดดำ 1.5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา นำระดับยาแต่ละชุดมาคำนวณหาขนาด ช่วงเวลาการให้ยา และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าการใช้ตัวอย่างเลือด 3 ครั้ง กับ 4 ครั้งทำให้ได้ขนาดยาที่ต่างกันร้อยละ 12 และมี  $R^2 = 0.8$  และพบว่ามี ความแตกต่างกันถึงร้อยละ 50 ถ้าใช้ตัวอย่างเลือด 3 กับ 4 ครั้งเปรียบเทียบกับการใช้ค่าระดับยาก่อนให้ยาและระดับยาสูงสุดหลังจากให้ยา ดังนั้นจึงแนะนำให้เจาะเลือดอย่างน้อย 3 ครั้งในการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยหนัก

## 2.6. การคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และขนาดการใช้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์จากการวัดระดับยาในเลือด

### 2.6.1. data fitting (26)

ใช้การวิเคราะห์ความถดถอย (least-square regression analysis) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา โดยสันนิษฐานว่าเป็น one-compartment model ซึ่งสามารถใช้วิเคราะห์ได้ทั้งแบบเชิงเส้น (linear) หรือแบบไม่ได้อยู่ในรูปเชิงเส้น (nonlinear)

การวิเคราะห์แบบเชิงเส้นจะใช้กับค่าที่เป็น log ของระดับยาในเลือดกับเวลา โดยสามารถใช้กระดาษกราฟ semilog หรือคำนวณโดยใช้เครื่องคิดเลขได้ ส่วนการวิเคราะห์แบบไม่ได้ อยู่ในรูปเชิงเส้น จะเป็นความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับเวลา ซึ่งต้องใช้คอมพิวเตอร์ในการ

วิเคราะห์ อย่างไรก็ตามสิ่งที่ต้องพึงระวังในการสร้างกราฟและลากเส้นด้วยมือโดยประมาณด้วยสายตา คืออาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้

## 2.6.2. การคำนวณ

ค่าคงที่ของการขจัดยา (elimination rate constant) คำนวณจากค่าความชันของกราฟ (ความชัน =  $-K_e / 2.303$ ) ส่วนระดับยาที่เวลาที่ศูนย์ (peak level) หลังจากเสร็จสิ้นการหยดยาเข้าสู่เส้นเลือดดำ ได้จากจุดตัดแกน Y จากการใช้ data fitting model ส่วนค่าพารามิเตอร์อื่นๆคำนวณได้โดยใช้ Sawchuk-Zaske method (27-28) ดังนี้คือ

$$1. V_d = \frac{K_0 \cdot (1 - e^{-K_e \cdot t})}{K_e [ \text{peak} - (\text{trough} \cdot e^{-K_e \cdot t}) ]}$$

$$2. Cl_{gen} = K_e \cdot V_d$$

$$3. t_{1/2} = 0.693 / K_e$$

$$4. D = \frac{K_e \cdot V_d \cdot C_{pmax-g} \cdot (1 - e^{-K_e \cdot T})}{1 - e^{-K_e \cdot t}} \cdot t$$

$$5. T = - \frac{1}{K_e} \cdot \ln [ \frac{C_{pmin-g}}{C_{pmax-g}} ] + t$$

$K_e$  = ค่าคงที่ของการขจัดยา (ชม<sup>-1</sup>)

$Cl_{gen}$  = gentamicin clearance ( ลิตร/ชม.)

$K_0$  = อัตราการหยดยาเข้าสู่เส้นเลือด ( มก./ชม.)

$t_{1/2}$  = ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา (ชม.)

$V_d$  = ปริมาตรการกระจายยา (ลิตร)

$t$  = เวลาที่ใช้ในการหยดยาเข้าสู่เส้นเลือด ( ชม.)

$T$  = ระยะห่างของการให้ยา (ชม.)

trough = ระดับยาก่อนให้ยาที่วัดได้จริง ( มก./ลิตร)

$C_{pmax-g}$  = ระดับยาสูงสุดที่ต้องการ (มก./ลิตร)

$C_{pmin-g}$  = ระดับยาก่อนให้ยาที่ต้องการ (มก./ลิตร)

peak = ระดับยาสูงสุดหลังให้ยาที่ได้จากdata fitting (มก./ลิตร)  $D$  = ขนาดยา (มก.)

นอกจากนี้ยังสามารถใช้ Bayesian method ในการพยากรณ์ขนาดยาและช่วงเวลาการให้ยาซึ่งมีขั้นตอนดังนี้คือ (26)

1.) การพยากรณ์ขนาดการให้ยาครั้งแรก โดยใช้ค่าพารามิเตอร์ของประชากรทั่วไป (population – based parameters) เป็นฐานข้อมูล ซึ่งผลที่ได้จากการพยากรณ์จะเปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยแต่ละคนตามข้อมูลของผู้ป่วยคนนั้น เช่น น้ำหนัก ระดับcreatinine เป็นต้น และถ้าเป็น

ไปได้ควรจะใช้ค่าพารามิเตอร์จากประชากรที่เป็นกลุ่มเดียวกันกับผู้ป่วยที่ต้องการพยากรณ์เพื่อจะได้ค่าที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยมากที่สุด

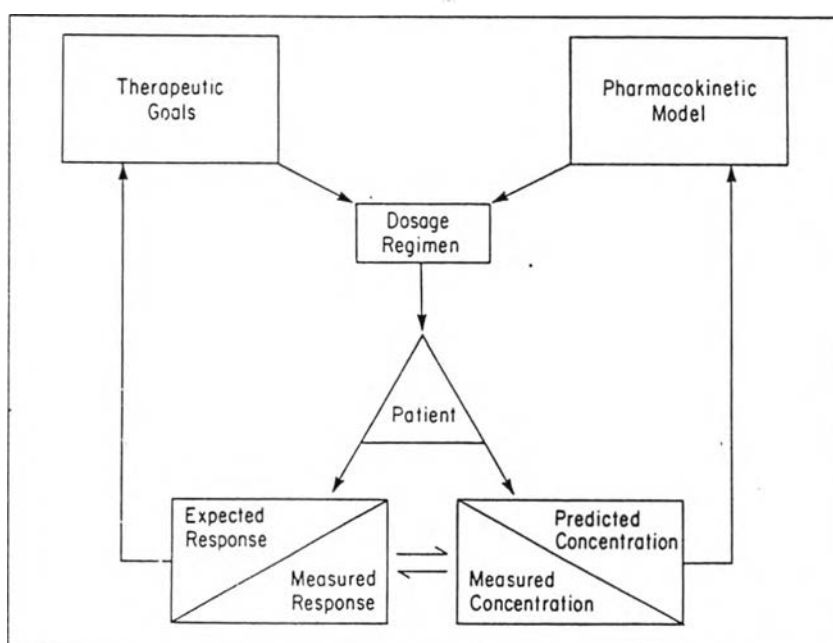
2.) วัดระดับยาในเลือดที่เวลาต่างๆ และเปรียบเทียบกับค่าที่คาดว่าจะได้จากการพยากรณ์ในข้อ 1

3.) ประมาณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยคนนั้นโดยพิจารณาจาก

- ระดับยาที่คาดหวังไว้ (expected drug concentration) และความแปรปรวน (variability) ที่อาจเกิดขึ้นได้ซึ่งจะขึ้นกับค่าเฉลี่ยของค่าพารามิเตอร์ และความแปรปรวนของประชากร

- ระดับยาที่วัดได้จริงและค่าที่คาดว่าจะเกิดจากความแปรปรวน เนื่องจากการวัดและจากสาเหตุอื่นๆ

ซึ่งขั้นตอนที่ 2 และ 3 สามารถที่จะทำซ้ำได้จนกระทั่งได้ระดับยาที่เหมาะสมกับการรักษาตามที่แสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลในการปรับขนาดยาในผู้ป่วย ซึ่งกระบวนการนี้สามารถทำซ้ำจนได้ขนาดยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละคน (26)



Bayesian method ใช้หลักการของ Bayes' theorem มาประยุกต์ใช้ในการประมาณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนดังนี้คือ

$$\text{Prob} ( P/C ) = \frac{\text{Prob}( P ) \cdot \text{Prob}( C/P )}{\text{Prob} ( C )}$$

Prob ( P/C ) = the probability distribution of the patient's pharmacokinetic parameters taking into account the measured drug concentration

P = the patient's pharmacokinetic parameter

C = the measured drug concentration

Prob ( P ) = the probability of the patient's parameter within the assumed population parameter distribution

Prob ( C/P ) = the probability of measured concentration in the context of the pharmacokinetic model , random ( measurement ) errors

Prob ( C ) = the unconditional probability of distribution of the observed level

เมื่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรมีการแจกแจงแบบปกติ (normal distribution) การประยุกต์วิธีการ maximum – likelihood estimation ใน Bayes' theorem จะทำได้ objective function คือ

$$\text{OBJ}_{\text{Bayes}} = \sum_{j=1}^p \frac{(P_j - \hat{P}_j)^2}{\sigma_{pj}^2} + \sum_{i=1}^n \frac{(C_i - \hat{C}_i)^2}{\sigma_i^2}$$

$P_j$  = the population pharmacokinetic parameters ; j = 1 to p

$\hat{P}_j$  = the individual pharmacokinetic parameter

$\sigma_{pj}$  = population parameter standard deviation

$C_i$  = observed drug concentrations,  $\hat{C}_i$  = predicted drug concentrations

$\sigma_i$  = standard deviation from the random error model for i=1 to n available drug concentration

เมื่อค่าพารามิเตอร์ของประชากรมีการแจกแจงแบบปกติเมื่ออยู่ในรูปของ  $\log$  แล้ว objective function ยังสามารถใช้ได้ถ้า  $P_j$  (geometric mean),  $P_j$  และ  $\sigma_{pj}$  ก็อยู่ในรูปของ  $\log$  ซึ่งใช้แทน  $P_j, \hat{P}_j$  และ  $\sigma_{pj}$  ในสูตรเดิม การ minimization ของ Bayesian objective function ทำให้ได้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยประมาณ ซึ่งจะเป็นค่าเฉพาะสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน โดยประมวลจากค่าระดับยาที่วัดได้จริง และค่าที่ได้จากการพยากรณ์ร่วมด้วยจากความผิดพลาดที่อาจเกิดจากการวัด (measurement error) และค่าความแปรปรวนของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในหมู่ประชากร

สิ่งสำคัญในการใช้ Bayes' theorem และ Bayesian objective function รวมทั้งวิธีอื่นๆ ที่ทั่วไปที่ใช้สำหรับพยากรณ์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนนั้น จะต้องสันนิษฐานว่า ค่าพารามิเตอร์ต่างๆของประชากรเป็นอิสระต่อกัน และมีการแจกแจงแบบปกติ เมื่อผู้ป่วยรายใดไม่มีค่าระดับยา (เช่นเมื่อเริ่มรักษา) หลักการในการพยากรณ์ค่าพารามิเตอร์จะได้จากค่าเฉลี่ยของประชากร เมื่อมีค่าระดับยาในเลือด แต่ไม่มีค่าพารามิเตอร์ของประชากร ก็จะทำให้ได้ค่าที่ประเมินจากค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยเพียงอย่างเดียว เมื่อมีข้อมูลทั้งของประชากร และระดับยาในเลือดก็จะทำให้มีความสมบูรณ์ของ Bayesian method อย่างไรก็ตามการใช้ Bayesian method นั้นต้องใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งอาจจะยุ่งยากและไม่สะดวกเมื่อเทียบกับการใช้วิธีของ Sawchuke กับ Zaske ในการคำนวณซึ่งสามารถใช้เครื่องคิดเลขคิดได้

การใช้ Bayesian method พยากรณ์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนนั้นจะขึ้นกับค่าพารามิเตอร์ของประชากรเป็นส่วนใหญ่ และเมื่อมีจำนวนของระดับยาในเลือด 2 หรือ 3 ตัวอย่าง แต่เมื่อมีจำนวนตัวอย่างเลือดเพิ่มขึ้น อิทธิพลของข้อมูลจากประชากรทั่วไปที่มีส่วนในการพยากรณ์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยจะลดลงตามไปด้วย ดังนั้นการใช้ Bayesian method ที่มีเฉพาะค่าระดับยาก่อนให้ยาและระดับยาสูงสุดหลังให้ยา สามารถที่จะเพิ่มความถูกต้องในการ พยากรณ์ได้โดยเปลี่ยนมาใช้ฐานข้อมูลของประชากรที่เป็นกลุ่มเดียวกันกับผู้ป่วยที่ต้องการพยากรณ์ (30-31)

Lugo และ Castaneda-Hernandez (32) ได้ศึกษาในผู้ป่วยหนักที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตและมีตับแข็งร่วมด้วย พบว่าเมื่อใช้ฐานข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเช่นเดียวกับที่ต้องการศึกษาทำให้ลด bias และได้ค่าที่ถูกต้องกว่า เช่นเดียวกันกับ Gill และคณะ (31) ที่ได้ศึกษาในผู้ป่วย choecystitis และ MacClellan และ Farringer (30) ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่อ้วนก็ได้ผลเช่นกันว่าถ้าใช้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เฉพาะของคนไข้กลุ่มนั้นมาเป็นฐานข้อมูลก็จะทำให้ลด bias และเพิ่ม precision ในการพยากรณ์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยแต่ละคนได้

## 2.7. ความคงตัวของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในซีรัม

ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์เป็นยาปฏิชีวนะที่ทำปฏิกิริยากับยากลุ่ม beta-lactams (61 - 62) โดย nucleophilic opening ของ beta-lactam ring ไปจับกับกลุ่มอะมิโนของอะมิโนกลัยโคไซด์ ทำให้เกิดเป็นเอไมด์ และทำให้ยาทั้งสองหมดฤทธิ์ได้ (63-65)

ยากลุ่ม beta-lactam ทำให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์หมดฤทธิ์ (inactivation) มีความสำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย ซึ่งจะมียากลุ่ม beta - lactam สะสมในปริมาณที่สูงสามารถทำให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์หมดฤทธิ์ได้เมื่อให้ร่วมกัน (62, 64, 66)

ปกติยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มักจะให้ร่วมกับ penicillin หรือ cephalosporin ในการรักษาการติดเชื้อที่รุนแรง ซึ่งมักไม่เป็นปัญหา in vivo เพราะว่ายาจะถูกขจัดไปอย่างรวดเร็วทำให้ไม่มีเวลาพอที่จะทำให้เกิดการหมดฤทธิ์ได้ อย่างไรก็ตามเมื่อตัวอย่างเลือดถูกเจาะมาแล้ว และยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ยังคงอยู่ภายในซีรัมในระดับที่สูงเป็นเวลา 24 ชั่วโมงหรือมากกว่านั้น ก่อนที่จะทำการตรวจวิเคราะห์ ภายใต้สภาวะนี้สามารถทำให้ยาหมดฤทธิ์ได้ (67)

การทำให้หมดฤทธิ์ด้วยยากลุ่ม penicillin นี้จะขึ้นกับอุณหภูมิ เวลา และความเข้มข้นของยากลุ่ม penicillin โดยความเข้มข้นยิ่งสูงก็จะยิ่งถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้เร็วขึ้น และอุณหภูมิที่สูงก็จะถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้เร็วกว่าอุณหภูมิต่ำ รวมทั้งเวลาที่ทิ้งไว้นานก็จะทำให้ถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้มากขึ้น (62 - 63, 65 - 66, 68 - 70)

Walterspiel และคณะ (61) ได้ศึกษาเปรียบเทียบการถูกทำให้หมดฤทธิ์ของยา isepamycin, amikacin, gentamicin ด้วย beta - lactam, beta-lactamase inhibitor, cilastatin และ heparin ในซีรัมของคน โดยศึกษาที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง พบว่า isepamycin และ amikacin ทนต่อการถูกทำให้หมดฤทธิ์ด้วย beta - lactam และ beta -lactamase inhibitor ได้ดีกว่า gentamicin ส่วน heparin ไม่มีผลต่อการวิเคราะห์ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ด้วยวิธี fluorescence polarization immunoassay (FPIA)

Ebert และคณะ (71) ได้ศึกษาการถูกทำให้หมดฤทธิ์ของ gentamicin ด้วย carbenicillin จากวิธีวิเคราะห์ที่แตกต่างกัน โดยทำการศึกษา in vitro พบว่าการวิเคราะห์ด้วย

Enzyme Multiplied Immunoassay technique (EMIT) ทำให้ได้ความเข้มข้นของ gentamicin ที่สูงกว่าเมื่อใช้เครื่อง TDx<sup>®</sup> (วิเคราะห์ด้วยวิธี FPIA) หรือ microbiological assay เมื่อมีสารประกอบเชิงซ้อนของ gentamicin และ carbenicillin อยู่ในซีรัม และการเติม penicillinase ลงไปในซีรัมที่มีทั้ง carbenicillin และ gentamicin นั้นพอเพียงในการป้องกันการถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้เมื่อต้องวิเคราะห์ในเวลาที่ยาวกว่า 24 ชั่วโมงหลังจากเจาะเลือดไปแล้ว

Tindula และคณะ (67) ได้ศึกษาที่อุณหภูมิห้อง และ  $-20^{\circ}\text{C}$  เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่า cefazolin และ cefamendole ทำให้ยากกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์หมดฤทธิ์ได้น้อยกว่า nafcillin, cepharicin และ cefoxitin ซึ่งจะทำให้หมดฤทธิ์ได้ปานกลาง ส่วน penicillin, ampicillin, carbenicillin และ ticarcillin จะทำให้ยากกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ (gentamicin, amikacin, tobramycin) หมดฤทธิ์ได้มากที่สุด และที่  $-20^{\circ}\text{C}$  นั้นพอเพียงในการป้องกันการถูกทำให้หมดฤทธิ์ด้วยยากกลุ่ม penicillins และ cephalosporin ก่อนที่จะนำไปทำการวิเคราะห์

Pickering และ Gearhart (69) พบว่าอะมิโนไกลัยโคไซด์จะไม่ถูกทำให้หมดฤทธิ์เป็นเวลาอย่างน้อย 56 วัน ที่อุณหภูมิ  $-70^{\circ}\text{C}$  เมื่ออยู่ร่วมกับ ticarcillin หรือ carbenicillin ที่ความเข้มข้นตั้งแต่ 100 – 600 มก./ลิตร

จากการศึกษาทั้งหมดนี้จึงแนะนำว่า

1.) ตัวอย่างเลือดที่มียากกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์อยู่ ควรจะทำการวิเคราะห์ทันที และให้แช่เย็นในระหว่างการเคลื่อนย้าย หรือปั่นแยกซีรัมและแช่แข็งไว้ (freeze) ถ้าไม่ได้วิเคราะห์ทันที เพื่อป้องกันการถูกทำให้หมดฤทธิ์ด้วยยากกลุ่ม penicillin หรือ cephalosporin

2.) การถูกทำให้หมดฤทธิ์ของยากกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ด้วย penicillin นั้นมีความสำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายที่ได้ยาทั้ง 2 ร่วมกัน ดังนั้นจึงต้องรีบทำการวิเคราะห์และไม่ควรเก็บไว้นาน