

การฉีดยาแอมมิโนไกลโคไซด์วันละครั้ง

พรรณพิศ สุวรรณกุล*

เมื่อกล่าวถึงการฉีด aminoglycoside วันละครั้ง นั้นเป็นเรื่องที่น่ากลัว ถ้าทบทวนดูรายงานการศึกษา จะพบว่า เรื่องนี้ได้มีผู้เริ่มศึกษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1984⁽¹⁾ แต่ความก้าวหน้าเป็นไปช้า ๆ เพราะความกลัวเรื่อง toxicity ในปัจจุบันถึงแม้จะมียาปฏิชีวนะใหม่ ๆ มากมาย แต่แพทย์ทุกคนยอมรับว่า aminoglycoside ยังต้องใช้อยู่ โดยเฉพาะในกรณี febrile neutropenia, septic shock ถึงแม้จะใช้ cefotaxime หรือ ceftazidime แล้วก็ตามยังมีการใช้ amikacin เพิ่มด้วย และนอกจากนั้น 60% ของผู้ป่วย nosocomial pneumonia ซึ่งใช้ ceftazidime แล้วยังต้องใช้ aminoglycoside อยู่ ดังนั้นจึงเป็นเรื่องที่ควรกล่าวถึง และในหลายสถาบันยังเชื่อว่า aminoglycoside ยังเป็นยาที่ต้องใช้อยู่

คุณสมบัติที่ดีของ aminoglycoside คือมี post antibiotic effect ต่อทั้งกรัมบวกและลบ เช่นเดียวกับกลุ่ม quinolone ซึ่งไม่พบในยา beta-lactam นอกจากนั้นยา aminoglycoside สามารถที่จะควบคุมประสิทธิภาพ และการเกิดพิษ (efficacy และ toxicity) ได้ง่าย ซึ่งยาที่จับทางตับจะทำงานนี้ไม่ได้ ขณะที่ยาที่จับออกทางไต สามารถปรับขนาดและพยากรณ์ได้

จากการทดลองของผู้สนใจ ต่าง ๆ ซึ่งทำกันตั้งแต่ปี ค.ศ. 1984 นั้นว่า จะให้ขนาดยาเท่าไรจึงจะฆ่าเชื้อได้ดีพบว่า beta-lactam antibiotic และ cephalosporin นั้น เมื่อเพิ่มขนาดยามากขึ้น แบคทีเรียไม่ได้ตายเร็วขึ้น

การกำหนดขนาดยา cephalosporin มีการกำหนดขนาดไว้ในหนังสือว่า 4-12 กรัม ผู้ที่เขียนไว้ หมายความว่า

ถึงว่าผู้ใช้ต้องทราบตัวแปรที่บอกว่าจะใช้ขนาดยาไปทางสูงหรือทางต่ำ คือชนิดของเชื้อ เช่น E.Coli ขนาดต้องไปทางต่ำ ถ้า Pseudomonas ขนาดต้องไปทางสูง และขึ้นกับบริเวณที่ติดเชื้อ เช่น E.Coli ในปัสสาวะ ขนาดต่ำกว่าขนาดที่จะใช้กับ E.Coli ใน สมอ 3 เท่า

ดังนั้นการเพิ่มขนาดยาขึ้นไม่มีประโยชน์ในการใช้ยา beta-lactam การใช้ควรเลือกขนาดที่เหมาะสมเท่านั้นเอง แต่ aminoglycoside ไม่เป็นเช่นนั้นเมื่อเพิ่มขนาด ผลในการฆ่าจะสูงขึ้น จำนวนเชื้อที่ถูกฆ่ามีมากขึ้น W.A.Craig & B. Vogelman ได้พบในปี ค.ศ. 1984 ว่า aminoglycoside มีลักษณะ dose depending killing เมื่อให้ขนาดสูงขึ้น เชื้อแบคทีเรียจะตายมากขึ้น แต่ในปี ค.ศ. 1984 นั้น ไม่มีใครกล้าให้ขนาดสูงมาก ๆ เหมือน ceftazidime เพราะขณะนั้นเชื่อว่า aminoglycoside มี therapeutic ratio แคบคือ therapeutic effect และ toxic effect ห่างกันเพียง 2 ไมโครกรัมต่อ ซีซี และนอกจากนี้ nephrotoxic ที่อาจเกิดขึ้น เป็นสิ่งที่มองเห็นและอาจถูกฟ้องร้องได้ แพทย์ประจำบ้านที่จบออกไปอยู่ต่างจังหวัดทั้งหลายก็ไม่มีใครกล้าใช้ gentamicin loading dose เช่น gentamicin 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นครั้งแรก จึงเป็นสิ่งที่ผิดพลาดที่ผลเพาะเชื้อ พบว่าเชื้อไวต่อ gentamicin แต่ใช้ไม่ลง

เมื่อเปรียบเทียบ netilmicin กับ ceftazidime ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน ได้มีการทดลองให้ยาเป็น 1,2,3 และ 4 เท่าของระดับ MIC ของแบคทีเรีย ก็พบว่า ceftazidime ไม่มี dose depending effect ถึงแม้จะเพิ่มขนาดยามากขึ้น จะฆ่าเชื้อเพิ่มขึ้นได้เล็กน้อย ผลตอบแทนไม่คุ้มค่า ต่างจาก Netilmicin ที่เมื่อเพิ่มขนาดยาขึ้นจะฆ่าเชื้อได้เกือบหมด

ในเรื่อง postantibiotic effect พบเช่นเดียวกันว่า เมื่อใช้ขนาดของยาสูงขึ้น และระยะเวลาเพิ่มขึ้น postantibiotic effect จะมากขึ้นเช่นกัน จึงเป็นหลักการที่สนับสนุนการให้ยาปฏิชีวนะในระยะเวลาที่ห่างออกไป

G.G. Jackson ได้ค้นพบเรื่อง first exposure effect⁽²⁾ ในปี ค.ศ. 1986 หลังจากที่ Craing พบเรื่อง postantibiotic effect 2 ปี โดยมีแนวคิดต่อเนื่องกัน โดย Jackson มีแนวความคิดเป็นสมมติฐานว่า ให้ขนาดสูง ๆ จะฆ่าเชื้อได้มากขึ้นและเวลาที่จะให้ครั้งที่ 2 ในระยะเวลาที่ต่างกัน จะมีผลฆ่าเชื้อได้ต่างกัน ผลการทดลองพบว่าการฆ่าเชื้อหลังจาก first exposure แล้ว เมื่อเติมยาที่ชั่วโมงต่าง ๆ ลงไป การฆ่าเชื้อเกิดช้ามาก คือเริ่มเกิดการฆ่าเชื้อ โดยมีจำนวนแบคทีเรียลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อชั่วโมงที่ 24 และที่ช่วงของ functional resistance (หรือค่าที่ใช้กันคือ first exposure effect) ที่ถึงจะเติมยาลงไปในช่วงเวลานั้น จะไม่เกิดประโยชน์ใด ๆ

ต่อมาได้มีการทดลองในหนู โดยฉีด Pseudomonas ที่ต้นขาของหนูทดลอง แล้วให้ยาครั้งแรก จากนั้นเติมครั้งต่อไปในระยะเวลาต่าง ๆ กันใน 48 ชั่วโมง แล้วตัดชิ้นเนื้อไปเพาะเชื้อพบว่า การฆ่าเชื้อให้ผลเมื่อชั่วโมงที่ 8 ซึ่งบ่งบอกเช่นเดียวกันว่าถึงจะให้ก่อนหน้านั้นก็ไม่มีความประโยชน์

พบปรากฏการณ์เช่นเดียวกันในการทดลองกับ tobramycin ให้ 60 มิลลิกรัมต่อวัน และแบ่งให้เป็น 3 ครั้ง, 2 ครั้ง และครั้งเดียว โดยที่ประสิทธิภาพเท่ากันเมื่อพิจารณา toxicity พบว่าการให้ 2 ครั้ง หรือครั้งเดียวต่อวัน ไม่พบ nephrotoxicity เลย

ได้มีผู้พยายามศึกษากันมาก แต่รายงานที่ออกมา มักมาจากประเทศแถบยุโรปในอเมริกาจะมีน้อย เนื่องจากวัฒนธรรมที่นั่นกลัวมีปัญหาเรื่องการถูกฟ้องร้อง

จากนั้นได้มีการศึกษาต่อว่าการฉีด aminoglycoside วันละ 1 ครั้ง หรือ 2 ครั้ง จะมีผลต่อเนื้อเยื่อต่างกันหรือไม่ จึงได้ทำการให้ยาในผู้ป่วยก่อนผ่าตัด lobectomy และเมื่อผ่าตัดแล้วนำชิ้นเนื้อปอดไปหาระดับความเข้มข้นของยา พบว่าในผู้ป่วยที่ให้วันละครั้งมีระดับความเข้มข้นในเนื้อปอดสูงกว่าคนที่ให้วันละ 2 ครั้ง

ปัญหาที่กลัวกันมากคือเรื่องของ toxicity ในระยะแรกจึงศึกษาว่า toxicity ต่าง ๆ จะไม่มากกว่าการให้วันละ 2 ครั้ง หรือ 3 ครั้ง ซึ่งมีการศึกษามากมายทั้งในคนและในหนู เช่นการใช้ gentamicin และ netilmicin เปรียบ

เทียบผู้ป่วยที่ให้วันละครั้งและผู้ที่ให้ทาง infusion drip โดยปริมาณทั้งหมดเท่ากัน พบว่าระดับยาที่สะสมใน renal cortex ในกลุ่มที่ให้วันละครั้งจะน้อยกว่ากลุ่มที่ให้ต่อเนื่อง ซึ่งคิดว่าเป็น supersaturated effect ของ renal cortex คือถ้าให้ 240 มิลลิกรัมของ gentamicin หรือ 300 มิลลิกรัมของ netilmicin หรือ 500 มิลลิกรัมของ amikacin ครั้งเดียว ยาจะเข้าไป supersaturate ที่ตรง renal cortex ที่เดียวไม่กระจายไปที่อื่น toxicity จะไม่มี⁽⁴⁾

ในการศึกษาผลต่อหู โดยทำ audiogram ตรวจดูหน้าที่ของ hair cell โดยเปรียบเทียบกับตัวควบคุม ให้ netilmicin, gentamicin และ amikacin วันละครั้ง และ 3 ครั้งเปรียบเทียบกัน ผลคือไม่พบความแตกต่างกันในเรื่องของ ototoxicity

ตามปกติในการศึกษาใหม่ มักจะเริ่มการศึกษาในการติดเชื้อที่ความรุนแรงไม่มาก ดังนั้นเวลาอ่านเรื่องยาใหม่ต้องระวังว่าการศึกษานั้นส่วนหนึ่ง จะมีความลำเอียงเข้าหายา เพราะการศึกษาใหม่ต้องการให้นายามาใช้ และในการศึกษาจะกล่าวไว้ว่าเชื้อไวต่อยาแล้ว ดังนั้นประสิทธิภาพจะออกมามากกว่า 80% อยู่แล้ว แต่ก็ต้องนำมาทดลองให้เห็นจริงในคน เพราะการทดลองในหลอดทดลองและในคนอาจต่างกัน เช่นเดียวกับการศึกษาวิธีการใหม่ ๆ ก็จะมีเริ่มศึกษาในการติดเชื้อที่ความรุนแรงน้อย ๆ เช่น การติดเชื้อในช่องท้อง⁽⁵⁾

ในการทดสอบ daily dose aminoglycoside จะเลือกผู้ป่วยที่ต้องให้ aminoglycoside อยู่แล้ว อาจเป็น netilmicin หรือ gentamicin โดยแทนที่จะให้วันละ 3 ครั้ง เปลี่ยนเป็นวันละครั้ง โดยที่ไม่เปลี่ยนชนิดของยา หรือขนาดของยา แล้วเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งฉีดวันละ 3 ครั้ง อีกกลุ่มหนึ่งฉีดวันละครั้ง ซึ่งพบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน

ถ้าฉีด amikacin 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือฉีด 7.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เจาะเลือดหาค่าระดับยาที่ 1/2 ชั่วโมง ได้ระดับยาสูงสุด 55 และ 30 ไมโครกรัม ตามลำดับปกติ peak level จะเป็นตัวบ่งบอกประสิทธิภาพ ระดับยาต่ำสุดบอก toxicity โดยทั่วไปกลัวว่าจะเกิด nephrotoxicity ถ้าได้ระดับต่ำสุดสูงมาก ๆ ดังนั้นการฉีดยา amikacin 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ครั้งเดียว จะพบว่าระดับยาที่ได้ตามต้องการ คือ peak level 58 ไมโครกรัม ซึ่งเป็นผลที่ต้องการมาก โดยหลักของ first exposure effect และ

dose depending killing effect คือให้ครั้งเดียวปริมาณมากจะสามารถฆ่าแบคทีเรียได้มากเป็นล้านตัว⁽⁶⁾

ปัญหาอีกประการคือ มีการกลัวว่ายานั้นอาจจะ มีระดับสูงนานมาก เมื่อคุณผลการทดลองพบว่าไม่ได้เป็นเช่นนั้น คือในชั่วโมงที่ 12 ระดับยาสูงสุด 10 ซึ่งยอมรับได้ เพราะใน amikacin toxicity นั้นให้ระดับถึง 5-10 ซึ่งเป็นผลที่เรารต้องการ ดังนั้น gentamicin, netilmicin, tobramycin เหล่านี้ซึ่ง phamacokinetic เหมือนกัน จะไม่ทำให้เกิด toxicity มากกว่ากรณีที่ดี 2-3 ครั้งต่อวัน

มีการศึกษาการใช้ amikacin ในผู้ป่วย febrile neutropenia โดยให้ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมวันละครั้ง โดยผู้ป่วยได้รับ azlocillin ด้วย ซึ่งอาจมีผู้ตีความไว้ว่า ผู้ป่วยดีขึ้นเพราะ azlocillin แต่ปกติการรักษา febrile neutropenia ก็ไม่ได้ให้ beta-lactam ตัวเดียวอยู่แล้ว ดังนั้น ในอนาคตอันใกล้คงยอมรับว่า aminoglycoside แม้ใน febrile neutropenia ก็ให้ได้วันละครั้ง⁽⁷⁻⁸⁾

ในโรงพยาบาลจุฬาเมื่อ 2 ปีที่ผ่านมาได้นำมาใช้วันละครั้ง ได้ทดลองดูว่าแพทย์ของเราจะรับได้หรือไม่ จึงได้ศึกษาเก็บข้อมูล serum level ของ aminoglycosides พบว่า gentamicin ที่ให้ตามคำแนะนำในต่างประเทศคือ 3-5 มก/กก/วัน พบว่าไม่ถึงครึ่งที่ได้ระดับ gentamicin ถึง 6 ไมโครกรัม ซึ่งการศึกษาของโรงพยาบาลศิริราช เมื่อ 4 ปีก่อนก็ได้ผลทำนองเดียวกัน การศึกษาต่อในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในเด็กผู้ป่วยใน เปรียบเทียบระดับยาที่วัดได้จริง กับระดับยาที่ควรจะเป็นตามการคำนวณจากขนาดยาที่ให้ 3-5 มก/กก/วัน พบว่าระดับที่ทำนายต่างจากระดับที่วัดได้จริง ซึ่งเป็นสูตรการศึกษาการทดลองกับผู้ป่วยในอเมริกาซึ่งต่างจากประเทศของเรา ดังนั้นการนำยาใหม่มาใช้ควรทำ bioavailability study ในคนไทย ด้วย และ aminoglycoside เป็นยาซึ่งวัดระดับยาได้ดี เพราะระดับยาสัมพันธ์กันดีกับผลของยาที่ได้ ต่างจากพวก cephalosporin, quinolone ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กับผลของยาที่ได้ เป็นมาตรฐานของ aminoglycoside ว่าเวลาใช้ต้องวัดระดับยาเสมอ

การศึกษาดังกล่าว มีผู้ป่วย 60 ราย ที่พอจะประเมินผลได้โดยผู้ป่วยเหล่านั้นได้รับยา 4.5 มก/กก/วัน พบว่า peak serum level มากกว่า 5 ไมโครกรัม มี 20 ราย ในผู้ป่วย therapeutic peak ระหว่าง 5-8, trough level 0.5-1.9, peak level มีความสัมพันธ์ค่อนข้างชัดเจน ในกลุ่ม

ที่ได้ gentamicin level สูง อัตราการหายสูงด้วย พอที่จะบอกได้ว่าระดับยาสูง ผู้ป่วยมีการหายจากโรคสูง

ในกรณีที่พบผู้ป่วยที่ให้ gentamicin แล้วใช้ไม่หาย เชื้อกลับมาไวต่อยา ควรจะส่งหาระดับ gentamicin ด้วย aminoglycoside เป็นยาที่ราคาถูก ใช้ง่ายได้ตี cost effectiveness ต่อผู้ป่วยจะดีกว่ายาอื่น ๆ มาก และถึงแม้ว่าตัวเลขจากการศึกษายังไม่มียุทธศาสตร์ แต่ก็แสดงให้เห็นว่าใช้ได้ และปัญหาของความปลอดภัยหรือไม่นั้นไม่เป็นปัญหา

มีผู้ศึกษาการใช้ gentamicin วันละครั้งในผู้ป่วยโรคต่าง ๆ เช่น septicemia และอื่น ๆ พบคล้าย ๆ กันว่า กลุ่มที่ให้วันละครั้ง อัตราการหายสูงกว่า กลุ่มวันละ 3 ครั้ง เล็กน้อย แต่ตัวเลขยังไม่มียุทธศาสตร์ หรือในการให้ netilmicin ในผู้ป่วย febrile neutropenia พบว่ากลุ่มที่ให้วันละครั้ง มีอัตราการหาย 14 รายใน 28 ราย กลุ่มวันละ 3 ครั้ง 23 ราย ใน 31 ราย

ในด้านความปลอดภัยมีการศึกษาเชิง large scale ของหลายสถาบันซึ่งผลตัวเลขที่ได้แตกต่างกันไป ขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้วัด toxicity แต่โดยสรุป คือการให้วันละครั้ง และวันละ 3 ครั้ง ทั้ง nephrotoxicity, ototoxicity และ vestibular toxicity ไม่ต่างกัน

สำหรับประสิทธิผล (effectiveness) เรื่องของ aminoglycoside มีข้อมูลแล้วว่าการฉีดยาวันละครั้ง หรือ วันละ 3 ครั้งได้ผลเท่ากัน และบาง series มี efficiency มากกว่า แต่ยังไม่มียุทธศาสตร์ ดังนั้นการฉีดยาวันละครั้งนั้น จะหายแน่ และ toxicity เท่ากัน

ข้อดีของการให้วันละครั้ง คือ

1. ลดค่าใช้จ่ายในการฉีดยา
2. ลดการรบกวนผู้ป่วย ในเวลาที่ควรได้พักผ่อน
3. ลดงานของบุคลากร เช่น พยาบาล

ความกลัวต่อ nephrotoxicity อาจทำให้ไม่กล้าใช้ ดังนั้นถ้าพบผู้ป่วยที่ไตยังดีอยู่ อายุไม่มาก ไม่จำเป็นต้องข้ามไปใช้ beta-lactam หรือ third generation cephalosporin ต่าง ๆ นำ aminoglycoside มาใช้ได้ ซึ่งยานี้ toxicity เป็นชนิดที่ขึ้นกับขนาด และระยะเวลาที่ให้ยา ดังนั้นการตรวจดูระดับ creatinine ในเลือด สัปดาห์ละครั้ง เพียงพอในการติดตาม toxicity ของยานี้

กรณีที่ใช้ aminoglycoside ไม่ได้ผลนั้น เนื่องจาก

1. meningitis ในปัจจุบันคงไม่มีการให้ aminoglycoside ทาง intrathecal แล้ว
2. aminoglycoside จะออกฤทธิ์ไม่ดีถ้าการติดเชื้อนั้นมี abscess ด้วย
3. ให้ยาขนาดไม่พอเพียง
4. ปอดอักเสบ ปัจจุบันปอดอักเสบจากเชื้อแกรมลบ ใช้ cephalosporin ดีกว่า
5. salmonellosis การใช้ aminoglycoside จะใช้ไม่ได้กับ intracellular bacteria
6. การติดเชื้อของตับ และท่อน้ำดี

สรุป aminoglycoside เป็นยาปฏิชีวนะที่ยังคงใช้บ่อยในทางการแพทย์ปัจจุบัน การให้ยาวันละครั้ง แทนที่จะแบ่งเป็น 2-3 ครั้ง พบว่ามีอัตราการหายใกล้เคียงกัน นอกจากนี้โรคแทรกซ้อนทางไต และทางหู ไม่แตกต่างกัน การให้ยาวันละครั้งเป็นผลให้ลดค่าใช้จ่ายในการฉีดยา ลดงานของบุคลากร และลดการรบกวนต่อผู้ป่วย

อ้างอิง

1. Craig WA, Leggett HK, Vogelmann B. Key Pharmacokinetic parameters of antibiotic efficacy in experimental animal infections. *J Drug Dev* 1986; 1(3): 7-15
2. Jackson GG, Daikos GL, Lolans V. First-exposure effect of Netilmicin on bacterial susceptibility as a basis for modifying the dosage regimen of aminoglycoside antibiotics *J Drug Dev* 1986; 1(3): 49-54
3. Nordstrom L, Ringberg H, Cronberg S, Walder M. Does administration of an aminoglycoside in a single daily dose effect its efficacy and toxicity. *J Antimicrob Chemother* 1990 Jan; 25(1): 159-72
4. Verpooten GA, Ginliano RA, Verbist L, De Broe ME. Once daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther* 1989 Jan; 45(1): 22-7
5. Hollender LF, Bahnini J, Demanzini N, Lau WY, Fan ST, Hermansyer K. A multicentric study of netilmicin once daily versus thrice daily in patients with appendicitis and other intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1989 May; 23(5): 773-83
6. Lagast H, Pascual-Lopez, Dejace P, Klustersky J. Effect of increasing doses of amikacin with or without piperacillin in the serum bactericidal test. *Eur J Clin Microbiol* 1986 Feb; 5(1): 98-102
7. Martino P, Girmenia C, Raccach R, Mandelli F. Ceftriaxone and amikacin as single daily dose in the empiric therapy for febrile episodes in neutropenic patients. *Haematological* 1990 Jan; 75(1): 69-74
8. Terbrak E, Devries PJ, Bouter P. Once daily dosing regimen for aminoglycoside plus B-lactam combination therapy of serious bacterial infections. *Am J Med* 1990 Jul; 89(1): 58-66