

บทความพิเศษ

ผลกระทบที่สำคัญต่อจุลินทรีย์เมื่อหยุดปฏิชีวนะ

นราทร ธรรมบุตร*

Dhamabutra N. Significant role of "Post-antibiotic effect" (PAE)
Chula Med J 1985 Mar; 29(3) : 291-304

Postantibiotic effects reveal many significant alterative relationships. The dosage and total duration of antibiotic administration to a Gram positive or negative bacteria in vitro, as well as in any bacterial infection, are relevant to the post-antibiotic effects. Perhaps, more advantage in therapeutic practice could be gained by readjusting various out-dated antibiotics than to look toward developing newer and more expensive ones. Patterns of increasing drug resistance in the community and in nosocomial infections are also discussed.

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ความนำ

ตั้งแต่สมัยเมื่อเริ่มใช้เพ็็นนิซิลลินมา นักวิจัยทางแพทย์สังเกตเห็นว่า เมื่อให้แบคทีเรียสัมผัส (exposed) กับปฏิชีวนะนั้น จะเกิดการชะงักการเจริญเติบโต (suppression-bacterial growth) อยู่ระยะหนึ่ง เมื่อแยกเอาเพ็็นนิซิลลินออกไปจุลินทรีย์นั้นก็กลับเจริญเติบโตใหม่

Parker และ Luse⁽¹⁾ เป็น 2 ท่านแรกที่แสดงให้เห็นว่า จุลินทรีย์ Staphylococci เมื่อสัมผัสเพ็็นนิซิลลิน ส. นาน 20 นาที ในหลอดทดลอง และ transferred Staphylococci นั้นออกมาเพาะเลี้ยงใน drug-free medium, ปรากฏว่าในช่วงเวลา 1-3 ชั่วโมงแรกที่จุลินทรีย์มาอยู่ในส่วที่ใหม่, จุลินทรีย์นี้หยุดเจริญไประยะเวลาหนึ่ง ปรากฏการณ์ที่จุลินทรีย์ "ชะงัก" การเจริญเติบโตชั่วระยะเวลาหนึ่ง คือผลกระทบต่อยุติพันธ์เมื่อหยุดปฏิชีวนะ Post antibiotic effect (PAE) หรือ Post-antibiotic suppression ปรากฏการณ์นี้ Eagle และคณะพิสูจน์ให้เห็นว่า PAE นั้นมีทั้งในสิ่งมีชีวิต และ ในหลอดทดลอง^(2,3)

เพ็็นนิซิลลิน หรือยาต้านจุลินทรีย์ใด ๆ ที่จะมีฤทธิ์ (efficacy) ทำลายปาริโชนัลดีหรือไม่นั้น ขึ้นอยู่กับหลักการที่สำคัญดังนี้

1.1 เวลา ที่ยาสัมผัสกับปาริโชนัลดี

1.2 ขนาดยา ที่ปฏิชีวนะนั้นมีมากหรือน้อย เมื่อสัมผัสกับเชื้อที่ทำให้เกิดโรคในสิ่งมีชีวิตหรือในหลอดทดลอง และความเข้มข้นต้องมีค่ามากกว่า MBC* ของปาริโชนัลดีนั้น ขนาดของยา (dosing regimens) คือ ความแรง หรือความเข้มข้นของยาต้านจุลินทรีย์/น. ผู้ป่วย และมักมีขนาดเป็นมิลลิกรัม หรือยูนิตตามชนิดของปฏิชีวนะนั้น

1.3 ชนิดของปฏิชีวนะกับปาริโชนัลดี การใช้ยาต้านจุลินทรีย์, เหมาะสมกับปาริโชนัลดีเฉพาะมีความสำคัญในการแสดงประสิทธิภาพของยาต้านจุลินทรีย์นั้น ๆ

1.4 ช่วงระหว่างเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะ ถ้าได้กินไปแม้ปาริโชนัลดีไม่เจริญเติบโตขึ้นมาใหม่ แต่จะมีปัญหาปฏิกิริยาของยา ช่วงระหว่างเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมต้องสัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้ และทำให้ระดับยาในร่างกายอยู่ในระดับ MIC** ตลอดเวลา

1.5 ระยะเวลาที่ให้ยา คือจำนวนระยะเวลาของช่วงระหว่างเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะซึ่งมักเป็นชั่วโมง เป็นต้นว่า กินยาทุก 4 ชั่วโมง และระยะเวลาที่กินยาชนิดนี้นาน 3 วัน

* Minimum Bactericidal Concentration.

** Minimum Inhibitory Concentration.

2. ความสำคัญของผลกระทบต่อจุลินทรีย์ เมื่อหยุดปฏิชีวนะ (PAE)

PAE หมายถึง ช่วงเวลาที่มีผลกระทบเกิดขึ้น เมื่อได้เอายาต้านจุลินทรีย์ออกมาจากจุลินทรีย์ชั่วคราวระยะหนึ่ง, ซึ่งผลที่เกิดขึ้นมีหลายแบบ (1,3,4) แต่เดิมปรากฏการณ์ PAE นี้มีผู้สังเกตเห็นเฉพาะในกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวก และสัมพันธ์กับเพ็นนิซิลลินเท่านั้น น่าสังเกตว่าในระยะ 10 ปีหลัง ๆ นี้ โรคติดเชื้อรุนแรงมักจะมีแนวโน้มว่า เกิดจากแอโรบัส และแอนแอโรบัสที่เป็น แกรมลบ บาซิลโล เป็นส่วนมาก

เมื่อเร็ว ๆ นี้ มีการประชุมระดับชาติ (13 th International Congress of Chemotherapy) ณ กรุงเวียนนา* มีนักวิจัยที่ชำนาญเรื่อง Chemotherapy จากหลาย ๆ สถาบันในโลกแสดงผลงาน และความรู้ทางด้าน PAE กันมาก (5) ฉะนั้นในระยะนี้ PAE จึงมีความสำคัญที่นักวิจัยทางแพทย์สนใจศึกษา PAE ต่อยาต้านจุลินทรีย์ชนิดอื่น ๆ ต่อจุลินทรีย์แกรมลบบาซิลโลเพื่อประโยชน์ต่อแพทย์ผู้สั่งยา และต่อผู้ป่วยโรคติดเชื้อด้วย

ในรายงานของ Graig และคณะชี้ให้เห็นว่า ยาต้านจุลินทรีย์ประเภท β -lactam มักจะก่อปรากฏการณ์ PAE และขึ้นอยู่กับชนิดของยา β -lactam ต่อปารีเจนส์แต่ละชนิดดังนี้ ;

2.1 กลุ่มจุลินทรีย์แกรมบวก (6)

ยา β -lactam ก่อค่า PAE เมื่อ

2.1.1 ยามีขนาดความเข้มข้น

ใกล้เคียงกับค่า MIC และใช้เวลาสัมผัสกันเป็นเวลาหลายชั่วโมงจึงเกิด PAE

2.1.2 ถ้ายามีขนาดความเข้มข้น

สูง PAE เกิดขึ้นเร็ว (ประมาณ 1-2 ชั่วโมงหลังจากสัมผัสยา)

2.2 กลุ่มบาซิลโล แกรมลบ (7)

2.2.1 ถ้าความเข้มข้นของยา

β -lactam น้อย จะไม่เกิด persistent suppression เพราะเมื่อเอายาออก, บาซิลโล แกรมลบจะเจริญได้ใหม่ทันที

2.2.2 ถ้าความเข้มข้นของยา

β -lactam สูงพอ จะไม่มีปรากฏการณ์ PAE ในช่วงเวลาหนึ่ง

สำหรับปฏิชีวนะประเภทอื่น เช่นที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน หรือการสร้าง RNA ของจุลินทรีย์นั้น จะต้องใช้เวลานานที่จุลินทรีย์นั้นจะเจริญเติบโตขึ้นใหม่ (Table 1)

3. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา ช่วง จังหวะที่ให้ยาและความสามารถต่อ ต้านจุลินทรีย์

ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา และ

* 28 สิงหาคม - 2 กันยายน 2526

Table 1 Postantibiotic effects (PAEs) of 16 antimicrobial agents on *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P when exposed for 2 hr at concentrations five times the MIC. (7)

Drug	Concentration (µg/ml)	PAE (hr)
Penicillin G	0.05	1.5
Ampicillin	0.5	1.7
Cloxacillin	0.5	1.6
Dicloxacillin	0.5	1.8
Nafcillin	0.5	1.7
Methicillin	10.0	1.9
Cephalothin	1.0	1.5
Cefamandole	1.0	1.4
Vancomycin	2.0	2.2
Erythromycin	1.0	3.1
Clindamycin	0.5	2.9
Chloramphenicol	10.0	2.1
Tetracycline	0.5	2.4
Gentamicin	5.0	0.3
Rifampin	0.025	2.8
Trimethoprim	2.0	0.2-2.4*

NOTE. ATCC = American Type Culture Collection (Rockville, Md.).

* A PAE of 2.4 hr was observed when thymidine phosphorylase was added to medium.

ความสามารถต่อต้านจุลินทรีย์นั้น, ความสัมพันธ์ดังกล่าว มีผู้ศึกษาค้นคว้าอย่างกว้างขวางแล้ว ในทางตรงกันข้าม ความรู้เรื่องขนาด-ช่วงสังหะที่ให้อา และช่วงเวลา รวมที่ให้อาต้านจุลินทรีย์ เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพยามากที่สุดนั้น ยังมีผู้ศึกษาและเข้าใจกันน้อย

การศึกษาในสิ่งที่มีชีวิตทางด้านนี้จำเป็นต้องมีสัตว์ทดลองช่วยเป็นแบบอย่าง que แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง pharmacokinetics กับผลของการต่อต้านจุลินทรีย์ของยาต้านจุลินทรีย์ในสัตว์ทดลองตัวเดียวกันนั้น ด้วยเหตุที่

กล่าวมา จึงมีการใช้โคเนซาของหนูเป็นตัวอย่าง (8,9)

3.1 การใช้ mouse thigh เพื่อการศึกษา นี้ เพราะ;

3.1.1 สามารถตัดโคเนซาของหนู ได้เร็วและสะดวก

3.1.2 การนับจำนวนจุลินทรีย์ที่ศึกษา และหาค่าของยาใน tissue fluid ได้ดีและแม่นยำ

3.1.3 ความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะ ใน interstitial fluid ของกล้ามเนื้อโคเนซาของหนู จะเป็นปฏิกิริยาตรง กับระดับของยาใน serum (10) ฉะนั้นการฉีดไฮโคลฟอสฟาไมด์เพื่อทำให้เป็น leukopenic mice (granulocytopenic mice)* จึงเหมาะสมที่จะเป็นตัวอย่างการทดลองต่อไป

4. กลวิธีการก่อนปรากฏการณ์ PAE และการ “แยก” ยาต้านจุลินทรีย์ที่สัมพันธ์กับจุลินทรีย์ออกจากกันตามเวลาที่กำหนด

4.1 กลวิธีการก่อนปรากฏการณ์ PAE การสัมผัสต่อยาต้านจุลินทรีย์บางชนิด เกิดการระงับการเติบโตของจุลินทรีย์ชั่วคราวหนึ่งกลวิธีการเกิดเนื่องจากยาต้านจุลินทรีย์ที่สัมผัสกับตัวบค. เตรีนั้น มีขนาดน้อยไป และก่ออันตรายไม่วิกฤต (non lethal damage) ต่อจุลินทรีย์เพียงเล็กน้อย ดังนี้;

* absolutely granulocytopenia (granulocyte count — — — — — 50/mm.³)

4.1.1 ทำให้ผนังเซลล์จุลินทรีย์
ขาด

ปฏิชีวนะบางชนิดสามารถทำลายผนัง
เซลล์จุลินทรีย์เป็นบางส่วน* ตรงบริเวณ
จำเพาะผนังจุลินทรีย์ที่อ่อนแอเท่านั้น การ
ทำงานของปฏิชีวนะนี้เป็นเหตุให้จุลินทรีย์
"ชะงัก" การเจริญเติบโตไปชั่วระยะเวลา
หนึ่ง ยาที่ก่อกลิเวอราน PAE นี้คือ เพนิซิลลิน
สิ, เซฟาโลทิน และแวนโตไมซิน

4.1.2 ออกฤทธิ์ต่อ ribosome
ของจุลินทรีย์(ribosomal inhibitors)

ยาต้านจุลินทรีย์หลายชนิดสามารถ
"ยับยั้ง" ** bacterial ribosome โดย
การจับกับ receptors 23 S หรือ RNA
บน 50 S-ribosomal subunit ของตัว
จุลินทรีย์ ทำให้โปรตีน "ชะงัก" การเจริญ
เติบโตไป เพราะ ribosome เป็นสิ่ง
สำคัญในการควบคุมการสร้างโปรตีนของจุลิน-
ทรีย์ ยาต้านจุลินทรีย์บางชนิดมีความสามารถ
จับกับ 30 S ribosomal subunits ก่อ
การ "ยับยั้ง" การสร้างโปรตีนของจุลินทรีย์
เช่นเดียวกัน⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการ
"ยับยั้ง" การสร้างโปรตีนของจุลินทรีย์เป็น
แบบถาวรก็ตาม (irreversible) แต่ก็
เป็นเพียงบาง fraction ของยา Ri-
bosomal subunit อีกหลายชนิดที่ไม่ถูก
ยับยั้ง⁽¹²⁾ ซึ่งหมายความว่า ยาต้านจุลินทรีย์

กลุ่มนี้ทำอันตรายต่อการสร้างโปรตีนของจุลิน-
ทรีย์ชั่วคราวไม่สมบูรณ์ ฉะนั้นเมื่อ "แยก"
จุลินทรีย์จากปฏิชีวนะดังกล่าว, จุลินทรีย์จะ
"เจริญเติบโตใหม่" หลังจาก "ชะงัก" การ
เจริญเติบโตไปชั่วระยะเวลาหนึ่ง (ดูแผน
ภูมิประกอบ) ยาต้านจุลินทรีย์ในกลุ่มนี้ คือ
อีริธโรมัยซิน และเตตราไซคลิน เป็นต้น

4.1.3 ออกฤทธิ์ฆ่าจุลินทรีย์เร็ว
(rapid bactericidal effect)

ยาประเภทที่ฆ่าจุลินทรีย์ได้เร็ว เมื่อ
ให้ยาไม่เต็มขนาด(non-lethal effect)
แม้ว่ายานี้จะมีสมบัติเกาะติดอย่างถาวร กับ
ribosomes ของจุลินทรีย์⁽¹²⁾ แต่จำนวน
ยาน้อยไป ฉะนั้นจุลินทรีย์บางตัวจึงชะงักการ
เจริญเติบโตชั่วคราวหนึ่ง เมื่อหมดฤทธิ์ของ
ยา จุลินทรีย์จะเจริญเติบโตใหม่ทันที ยา
กลุ่มนี้คือ แอมมิโนโกลัยโคไซด์ เช่น เจนตาไมซิน
 เป็นต้น

4.2 การแยกจุลินทรีย์ออกจากยาปฏิ-
ชีวนะทำได้หลายวิธี เช่น

4.2.1 การปั่นด้วยความเร็วสูง
ทำให้จุลินทรีย์รวมกันอยู่ที่ก้นหลอด แยกเอา
supernatant fluid ซึ่งเป็นยาต้าน
จุลินทรีย์ออก นำจุลินทรีย์ที่ก้นหลอดไปเลี้ยง
ใน antibiotic free-broth เพื่อ
ศึกษาต่อไป (Figure 1)

* limit persistence to bacterial cell wall damage at specific bacte-
rial binding site.

** blocking agents.

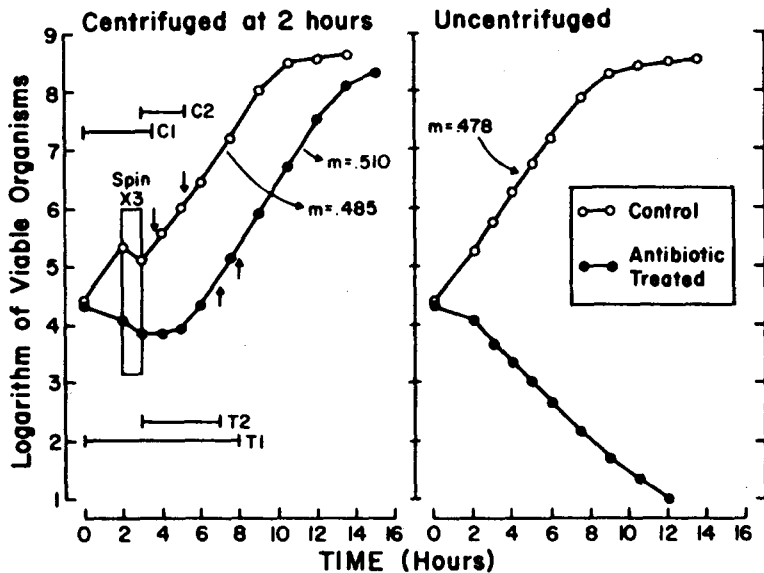


Figure 1 Effects of 0.5 μg of penicillin G/ml on growth of *Staphylococcus aureus* strain 6538P. Growth of test cultures are depicted by solid circles (\bullet), and growth of controls by open circles (\circ). *Left*, graphs representing cultures centrifuged three times at 17,600 g. *Right*, graphs representing growth of uncentrifuged controls (\circ) and growth of a test culture exposed continuously to penicillin (\bullet). The growth rate (m) is expressed as \log_{10}/hr . T_1 = time (hr) required for count of viable organisms in the test culture to increase by 1 \log_{10} above the count of the original inoculum taken at zero-time of exposure to the antibiotic. C_1 = time (hr) required for count of organisms in the control culture to increase by 1 \log_{10} above the count at zero-time. T_2 = time (hr) for count of viable organisms in the test culture to increase by 1 \log_{10} above the count taken immediately after centrifugation. C_2 = time (hr) for count of organisms in the control culture to increase by 1 \log_{10} above the count taken immediately after centrifugation. (6)

4.2.2 การเติมเอ็นไซม์ β -
lactamase เพื่อแยกยาต้านจุลินทรีย์ประเภท
 β -lactams เช่น ปฏิชีวนะคาร์เบนนิซิลลิน (13)

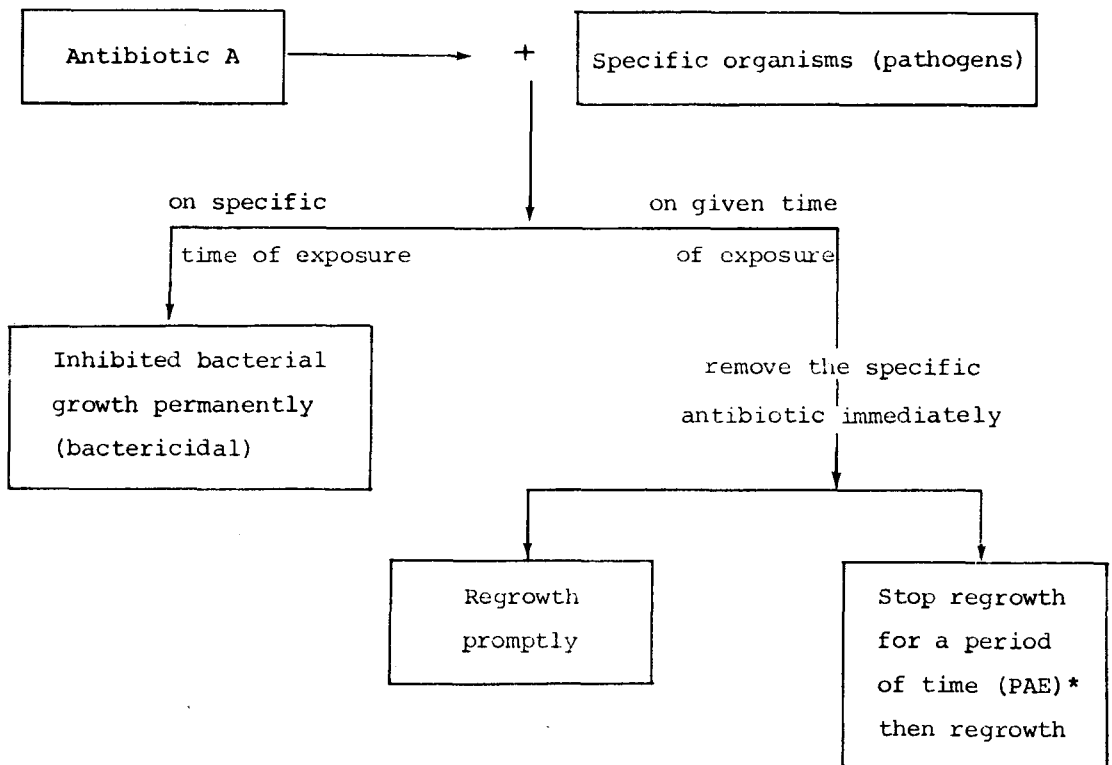
4.2.3 การทำให้เจือจางมาก ๆ
 โดยการทำให้ 100-1000 fold-dilution
 แล้วรับ subculture จุลินทรีย์ดังกล่าวสู่

drug free broth

4.2.4 เติมเอ็นไซม์บางชนิดเพื่อ
 ทำลายฤทธิ์ของยาต้านจุลินทรีย์ เช่นการใช้
 เอ็นไซม์โทมิดีนฟอสฟอริเลส เพื่อยับยั้งฤทธิ์
 ของ ไทรเมโทพริม ทำให้จุลินทรีย์ก่อ PAE
 ได้หรือไม่สุดแต่กรณี (ดูแผนภูมิ)

แผนภูมิ แสดงผลสัฟต์ต่างๆเมื่อยาด้านจุลินทรีย์

สัมผัสกับยาคัด หรือปาโอเจนส์ ชั่วระยะเวลาหนึ่ง +



* PAE = Post antibiotic effect (interval)

+ แผนภูมิ โดยผู้เรียบเรียง.

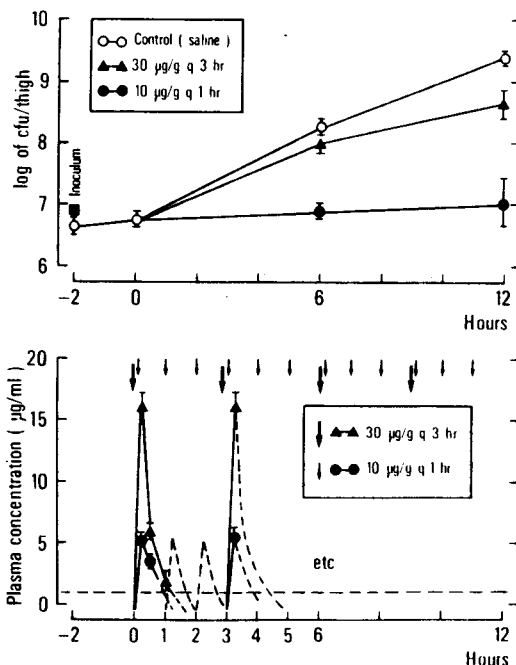


Figure 2 Kinetics of sub-MIC levels of ticarcillin and the corresponding effect on *Pseudomonas aeruginosa* strain ATCC 27853 in the same granulocytopenic mice. *Top*, growth kinetics of *P.aeruginosa* in vivo. Each point represents the geometric mean \pm SD number of cfu per thigh in three mice. The differences among the three growth curves are significant ($P < 0.01$). *Bottom*, plasma kinetics after repeated 3-hr and 1-hr sc injections of ticarcillin (30 and 10 $\mu\text{g/g}$, respectively). Each point stands for the mean \pm SD plasma level in three mice. Limit of detectability (1 $\mu\text{g/ml}$) = (- - -). (14)

5. ปฏิชีวนะที่สัมพันธ์กับปรากฏการณ์

PAE

PAE จะเกิดขึ้นหรือไม่ขึ้นขึ้นอยู่กับขนาดของยา, ช่วงระหว่างเวลาที่ยาปฏิชีวนะของยา และ indicator organisms เช่น

1000 fold dilution แล้ว subculture จุลินทรีย์ดังกล่าวสู่ drug free broth, *E.coli* และ *P.aeruginosa* จะคืนชีพใหม่

5.1 ผลในหลอดทดลอง

ปฏิชีวนะ เจนด้ามยคิน เมื่อสัมผัสกับ *E.coli* หรือ *P.aeruginosa* (in vitro) จะเกิดมี PAE ขึ้นเมื่อแยก *E.coli* หรือ *P.aeruginosa* ออก โดยทำ 100-

5.2 ผลในสิ่งมีชีวิต

ยาด้านจุลินทรีย์ที่แสดงปรากฏการณ์ PAE ใน mouse thigh model คือ กลุ่มแอมมิโนไกลโคไซด์ ซึ่งก่อให้เกิดปรากฏการณ์ PAE ราว ๆ 2-8 ชั่วโมง

เมื่อเอาแอมมิโนไกลโคไซด์ ออกจากการ
สัมผัสกับจุลินทรีย์ชุดเดียวกันนั้น (14,15)

ยาเบตาแลคแตมกับจุลินทรีย์กลุ่ม
ดังกล่าวจะก่อให้เกิดผลการต่อต้านปคเตรี
ภายหลัง เมื่อระดับความเข้มข้นของปฏิชีวนะ
ในน้ำเลือด หรือน้ำในร่างกายมากกว่าค่า
MIC เล็กน้อยเท่านั้น

5.3 Non PAE-phase ในสิ่งมีชีวิต และในหลอดทดลอง

ปฏิชีวนะมอกซาแลคแตม เมื่อให้
สัมผัสกับจุลินทรีย์ที่กล่าวมา และใช้วิธีการ
เช่นเดียวกับเจนนัมยาคิน ปรากฏว่าไม่เกิด
ปรากฏการณ์ PAE* เหมือนยาต้านจุลินทรีย์
เจนนัมยาคิน ยาต้านจุลินทรีย์อื่น ๆ ที่ไม่ก่อ
ปรากฏการณ์ PAE คือ แอมพิซิลลิน, เชฟา-
โซลิน, เชฟิเพอราโซน และโทคาร์ซิลลิน
เมื่อสัมผัสกับจุลินทรีย์ *E.coli*, *K.pneu-
moniae* และ *P.aeruginosa* ซึ่งเห็น
ได้ชัดเมื่อศึกษา serum และ tissue
level ของยาต้านจุลินทรีย์ดังกล่าวใน
mouse model ที่จำนวนยาลดลงต่ำกว่าค่า
MIC ของจุลินทรีย์ที่ทดสอบ, จุลินทรีย์เหล่านี้
จะเจริญเติบโตใหม่ทันที แสดงว่าไม่มีปรากฏ
การณ์ PAE

5.4 ขนาดยา และระยะเวลาที่ให้ยา กับปรากฏการณ์ PAE

การศึกษาในสัตว์ทดลองโดย
แสดงการเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพของยาต้าน

จุลินทรีย์ เมื่อใช้ขนาดเท่ากัน แต่การให้ยา
โดยแบ่งขนาดยา และระยะเวลาที่ให้ยาต่าง
กัน (16)

กลุ่มที่ 1 ให้แบบต่อเนื่องกัน ทุก
ชั่วโมง (hourly)

กลุ่มที่ 2 แบ่งให้เป็นแบบไม่ต่อ-
เนื่องกัน (3 หรือ 4 ช.ม./ครั้ง)

การศึกษาแบบนี้ ใช้ neutrope-
nic mice (thigh infection mouse
model) และวัดประสิทธิภาพของยาต้าน
จุลินทรีย์ที่เอา ปริมาณการลดของจำนวน
ปคเตรี (เป็น c f u/thigh)** ในระยะ
เวลา 6 หรือ 8 ชั่วโมง การศึกษาให้ยา
ต้านจุลินทรีย์โทคาร์ซิลลิน และ เชฟิเพอ-
ราโซน กับ indicator organisms คือ
P.aeruginosa และ *K.pneumoniae*
ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า การบริหารยา
แบบต่อเนื่องกัน ดีกว่าแบบไม่ต่อเนื่องกัน
เพราะไม่มี PAE-phase (15) ในกลุ่มที่ 2
จะมีระดับยาในน้ำเลือดระหว่างเวลาที่ให้ยา
หรือระดับยาในเนื้อเยื่อต่ำกว่าค่า MIC อยู่
นานราว 1 ช.ม. เป็นอย่างน้อย โอกาส
เกิด PAE จึงมีได้มาก แม้กระทั่งการใช้
โทคาร์ซิลลิน กับ *P.aeruginosa* ใน
neutropenic mice ที่ทำให้เกิดตัวอย่าง
เยื่อช่องท้องอักเสบ (16) ผลการศึกษาเห็น
ได้ชัดเช่นเดียวกันว่า แบบต่อเนื่องกันดีกว่า

*
Lack of suppressive effect.

**
Colony forming Unit.

5.5 จุลินทรีย์แกรม-บวก ก่อให้เกิด PAE

อย่างไรก็ตาม มีคณะผู้วิจัยพยายามศึกษาในสิ่งมีชีวิตใน mouse thigh model โดยใช้เป็นโมเดล สัตว์กับจุลินทรีย์แกรมบวก *S.pneumoniae* ไม่เห็นค่า PAE ชัดเจน แม้ว่าในระยะเวลาสุดท้ายจะมีค่าขนาดยา รวมทั้งหมดเท่ากันทั้ง 2 แบบ แต่แบบให้ต่อเนื่องกันมีประสิทธิภาพดีกว่าในการทำลาย *S.pneumoniae* จาก thigh หนูขาว⁽¹⁷⁾ ในทางตรงกันข้ามมีรายงานการ induced pneumococcal meningitis หรือ streptococcal meningitis ในกระต่าย และรักษาโดยใช้ยา เอมอซซีซิลลิน ขนาดน้อยให้ครั้งเดียว เห็นค่า PAE phase ชัดเจน และการรักษาล้มเหลว⁽¹⁷⁾ ส่วนการรักษาโรค experimental Staphylococcal endocarditis ด้วยเอมอซซีซิลลินด้วยยาครั้งเดียว (single dose) แต่ได้ผลดีเพราะไม่มีปรากฏการณ์ PAE⁽¹⁸⁾

ฉะนั้น ในปัจจุบันการศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านจุลินทรีย์ว่าจะมีประสิทธิภาพมากน้อยเพียงใดในสิ่งมีชีวิต ควรใช้การเกิด PAE เป็นหลัก การรักษาโรคติดเชื้อที่ใช้ยาต้านจุลินทรีย์ และขนาดและวิธีให้ยาเป็นแบบไม่ต่อเนื่องกัน ถ้ามีปรากฏการณ์ PAE ย่อมแสดงว่าการรักษาไม่ได้ผลดี

6. ข้อดีของปรากฏการณ์ PAE

เท่าที่ได้อธิบายมา พอสรุปได้ว่า PAE ในสิ่งมีชีวิต จากการศึกษาหลาย ๆ สถาบันชี้ให้เห็นว่า

6.1 การให้ยาด้านจุลินทรีย์แบบให้ยาต่อเนื่องกัน มีประสิทธิภาพดีกว่าแบบไม่ต่อเนื่องกัน

6.2 ยาที่มี serum half-life สั้น ควรจะใช้ขนาดของยาต่อเนื่องกัน เช่น เป็นโมเดลที่ใช้กันเป็นประจำ (ไม่ใช่ประเภทที่สังเคราะห์ใหม่) และเซฟฟาโลสปอรินส์นั้น การใช้ขนาดของยาแบบต่อเนื่อง (แบบฉีดบ่อย ๆ) หรือเข้าทางหลอดเลือด และใช้ขนาดยาเป็น 2 เท่ามักจะได้ผลดีในการบริหารยา เพราะไม่มีการก่อปรากฏการณ์ PAE

6.3 ยาต้านจุลินทรีย์ที่มี serum half life ยาว เช่น เซฟาโลสปอรินส์รุ่นที่ 3 ใหม่ ๆ บางชนิด ซึ่งดีกว่ายา β -lactam เดิม เพราะมีการเปลี่ยนแปลงที่ chemical side chains ทำให้การขนส่งทางเซลล์ไตน้อยลง เมื่อเป็นเช่นนั้น ยาเหล่านี้ไตขับออกทาง glomerular filtration และ rate of filtration ขึ้นอยู่กับ fraction of free drug เหล่านี้⁽¹⁹⁾

เซฟไตราโซน เป็นเซฟฟาโลสปอรินส์ ชนิดรุ่นที่ 3 ที่มีการขับโปรตีนมากที่สุด และมี half life ยาวที่สุด (ประมาณ 8 ชั่วโมง)⁽²⁰⁾ การให้ขนาดครั้งเดียว 1 กรัม จะทำให้มีระดับในน้ำเลือดเหนือกว่า 5 ไมโครกรัม/มล. นานราว 24 ชั่วโมง ฉะนั้นเซฟไตราโซนจึงเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับ pharmacokinetic requirements ที่ทำให้มีฤทธิ์ต่อต้านจุลินทรีย์มากที่สุดในการบริหารยา β -lactam ทั้งหลาย

อย่างไรก็ดี การเกี่ยวพันระหว่าง serum kinetics ของยาใด ๆ กับผลที่ออกมาทางคลินิกในผู้ป่วยยังต้องมีการศึกษาแต่ละรายไป

6.4 ขนาดของยา ช่วยทำให้ทราบว่ายา β -lactam ใด หรือขนาดยาขนาดไหนจึงจะมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาผู้ป่วย เพื่อป้องกันการเกิด PAE อันจะนำไปสู่การเกิด bacterial mutaiton ซึ่งส่งผลให้เกิดการฟื้นตัวการติดเชื้อโรคในที่สุด (20)

6.5 การแสดงความสามารถของยาต่อต้านจุลินทรีย์โดยไม่ต้องอาศัยการทำ sensitivity test ในหลอดทดลองที่ต้องใช้การหาค่า MIC เป็นหลัก ตามปกติในห้องปฏิบัติการที่คงที่ในหลอดแก้ว ซึ่งติดกับยาเมื่ออยู่ในตัวผู้ป่วย ปฏิชีวนะในผู้ป่วยมิได้มี "ระดับคงที่" และจะไม่สม่ำเสมอ (21,22) ความสามารถต่อต้านเมื่อมีกับจุลินทรีย์จำนวนมากในร่างกายผู้ป่วย (Figure 2) PAE จึงมีความสำคัญมากกว่า MIC

ในหลอดทดลองนั้น ความเข้มข้นของยา และช่วงเวลาที่ยุติสัมพันธ์กับยาต้านจุลินทรีย์นั้นอยู่ใน logarithmic phase ของการเจริญเติบโตของแบคทีเรียเท่านั้น ส่วนจุลินทรีย์ที่อยู่ใน PAE-phase อ่อนแอซึ่งแสดงให้เห็นใน leukopenic mice ซึ่งในหนูปกติ PAE phase pathogens จึงถูกเม็ดเลือดขาวทำลายได้โดยง่าย (8)

6.6 การหาค่า PAE นั้น มีแสดงอยู่แล้วใน Table 1 และการหาค่า PAE

นี้ แม้ว่าจะไม่เป็นการตรวจขึ้นพื้นฐานในห้องปฏิบัติการ แต่ก็แสดงให้เห็นความสำคัญในสิ่งมีชีวิต และช่วยให้ทราบว่า การรักษาได้ผลดีนั้น ต้องใช้ยาต้านจุลินทรีย์ ต่อปาโรเจนส์ให้เหมาะสม เพื่อไม่ให้มีปรากฏการณ์ PAE

อย่างไรก็ดี แม้ว่าจะในปัจจุบันการรักษาโรคติดเชื้อรุนแรง และก่อโดยจุลินทรีย์ที่ "ดื้อต่อยา" หลาย ๆ ชนิด ทำให้มีความจำเป็นที่จะต้องวิจัยเพื่อหายาต้านจุลินทรีย์ใหม่ ๆ อยู่เสมอ เพื่อรักษาโรคติดเชื้อดังกล่าว ซึ่งยาที่สังเคราะห์กันขึ้นในระยะหลังนี้ มักจะมีราคาแพง

ฉะนั้น แพทย์ทั่ว ๆ ไปในเวชปฏิบัติทั่วไปก็ดี, เศรษฐฐานะของผู้ป่วยก็ดี, การชื้อยาโดยเสรี, บางครั้งประชากรส่วนใหญ่สิ่งไม่มีโอกาสได้ใช้ปฏิชีวนะที่มีราคาสูงนี้ และต้องถึงกับเสียชีวิตไปอย่างน่าเสียดาย เนื่องจากโรคติดเชื้อรุนแรงนั้น

การศึกษาปรากฏการณ์ PAE ชี้ให้เห็น (Figure 1,2) ว่าถ้าได้มีการศึกษาขนาดของยากับยาต้านจุลินทรีย์ที่มีอยู่ในปัจจุบันกันอย่างจริงจังในสิ่งมีชีวิต เพื่อให้แพทย์ได้ใช้ยาที่มีอยู่ในตลาด และราคาพอสมควร โดยให้ขนาดที่สมควร และถูกต้อง จนไม่มีปรากฏการณ์ PAE ไม่มีปฏิกริยาของยา ผู้เรียบเรียงเชื่อว่า จะมีประโยชน์ต่อประชากรมากกว่าตั้งหน้าสังเคราะห์ยาใหม่ที่ราคาแพงมาก และปาโรเจนส์ก็จะมี การดื้อยามากขึ้นไปทุกที ไม่มีวันจบสิ้น.

อ้างอิง

1. Parker RF, Luse S. Action of penicillin on staphylococcus; further observations on the effect of short exposure. *J Bacterial* 1948 Jul ; 56 : 75-81
2. Eagle H, Musselman AD. Slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. *J Bacterial* 1949 Oct ; 58 : 475-478
3. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Bactericidal action of penicillin in vivo ; participation of host and slow recovery of surviving organisms. *Ann Intern Med* 1950 Sep ; 33: 544-571
4. Bigger JW. Bactericidal action of penicillin on *Staphylococcus pyogenes*. *Irish J med Sci* 1944 ; 227 : 553-568
5. Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy. Vienna : Verlag H Egerman, 1983
6. McDonald P J, Craig WA, Kunin CN. Persistent effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time. *J Infect Dis* 1977 Feb ; 135(2) : 217-223
7. Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craig WA. Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis* 1981 Jan-Feb ; 3(1) : 28-37
8. Gerber AU, Craig WA. Growth kinetics of respiratory pathogens after short exposures to ampicillin and erythromycin in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1981 Nov ; 8 Suppl C : 81-91
9. Hunter PA, GN Robinson, Witting DA. Effect of carbenicillin on *Pseudomonas* infection. In : Eilliams JD, Geddes AM eds. *Chemotherapy*, vol 2. Proceedings of the 9th. International Congress of Chemotherapy. New York : Plenum Press. 1976. 289-294
10. Kunst MV, Mattie H. Cefazolin and cefradine : relationship between serum concen-

- trations and tissue contents in mice. Infection 1978 ; 6(4) : 166-170
11. Jawetz E, Melnick IL, Adelberg EA. Review of Medical Microbiology. 13 ed. Los Altos, California : Lange Medical Publications, 1978. 125
 12. Weisblum B, Davis J. Antibiotic inhibitors of the bacterial ribosome. Bacterial Rev 1968 Dec ; 32 Suppl : 493-528
 13. Parker RF, Marsh HC. Action of penicillin on staphylococcus. J Bacterial 1946 Feb; 52 : 181-186
 14. Gerber AU, Craig WA, Brugger HP, Feller O, Vastola AP, Brandel J. Impact of dosing intervals on the activity of gentamicin and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa* in granulocytopenic mice. J Infect Dis 1983 May ; 147 (5) : 910-917
 15. Gudmundsson S, Turnidge J, Graig WA. Efficacy of different dosage regimens on in vivo efficacy of antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*. Clin Res 1982 ; 30 : 777-779
 16. Mordenti J, Nightingale C, Quintaliani R, Tilton R. Combination antibiotic therapy in vivo and in vitro assessment of mode of administration. In Spitzzy KH, Karrer K. Proceedings of the 13 th International Congress of Chemotherapy Part. Vienna : 50 Verlag H Egermann 1983. 15
 17. Sande MA, Korzeniowski OM, Alliegro GM, Brennan EO, Zak O, Scheld WM. Intermittent of continuous therapy of perimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* in rabbits; preliminary observations on the postantibiotic effect in vivo. Rev Infect Dis 1981 Jan-Feb ; 3(1) : 98-109
 18. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal

- endocarditis : evidence of two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983 Mar ; 147(3) : 568-575
19. Nogelman BS, Craig WA. The pharmacokinetics of the third-generation nosocomial infections ; current problems and role of the new cephalosporins 1983, update Imprimerie : Europrint, 1983. 53, 70
20. F. Hoffmann-La Roche. Rocephin (Ceftriaxone). The first long-acting β -lactam antibiotic. Once a day administration. Basle : Roche, Switzerland, 1983.
21. Ericsson HM, Sherris JC. Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1971 ; Suppl (B) : 217-290
22. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turd M. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966 Apr; 45(4) : 493-496

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 31 เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2527