

บทที่ 1

บทนำ



ความสำคัญของปัญหาและมูลเหตุจูงใจให้ทำการศึกษาวิจัย

การใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคติดเชื้อให้ได้ผลนั้น นอกเหนือจากการเลือกตัวยา ที่ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อที่เป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยได้ดีที่สุดแล้ว สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง คือ ต้องเลือกยาที่สามารถไปถึงบริเวณเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่เกิดการติดเชื้อในลักษณะของยาออกฤทธิ์ได้ (Active form) และให้มีระดับยาสูงพอที่จะทำลายเชื้อในบริเวณดังกล่าว คือ สูงกว่า MIC (Minimal inhibitory concentration) ของยาต่อเชื้อนั้น ๆ แต่ในขณะ เดียวกันก็ต้องไม่ให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงมากเกินไปจนอาจเกิดเป็นพิษขึ้น (Mashimo, 1978, Taryle และคณะ, 1981 และ Nordbring, 1978) นอกจากนี้ชนิดของยาและขนาดที่ใช้ ก็ไม่ควรจะทำให้เกิดการสะสมในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะใด ๆ เป็นเวลานานอันอาจก่อให้เกิดอาการ แพ้ เป็นพิษ หรืออาการแทรกซ้อนต่าง ๆ ขึ้น แม้ว่าจะมีการใช้ยาปฏิชีวนะเป็นเวลานานมาร่วม กึ่งศตวรรษแล้วก็ตาม วงการแพทย์ก็ยอมรับว่ายังมีความรู้เกี่ยวกับเรื่องของยาปฏิชีวนะในเนื้อ เยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ ซึ่งเป็นบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์อยู่น้อยและมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ต้องเสียชีวิต หรือเกิดอาการแทรกซ้อนอันไม่พึงประสงค์ขึ้นเนื่องจากการใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม (Nordbring, 1978) หรือใช้ยาที่ไม่สามารถกระจายเข้าสู่บริเวณที่เกิดการติดเชื้อในระดับที่ สูงพอที่จะทำลายเชื้อได้ (Chisholm และคณะ, 1973)

จุดแรกที่กระตุ้นให้มีการตื่นตัวศึกษาเรื่องการกระจายตัวของยาปฏิชีวนะ เข้าสู่เนื้อเยื่อ บริเวณต่าง ๆ เกิดขึ้นใน ค.ศ. 1944 เนื่องจากพบว่าในภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลัน จากการติดเชื้อแบคทีเรียจะพบว่ามีระดับยา เพนิซิลลินจีในน้ำไขสันหลังสูงกว่าภาวะปกติ สิ่งเข้าใจว่าภาวะการอักเสบอาจส่งผลให้ยาปฏิชีวนะซึมแทรกเข้าสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้มากขึ้น (Raeburn, 1978) ดังนั้นหากต้องการทราบถึงฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะในการทำลายเชื้อที่อวัยวะ ใด ๆ ก็ควรจะทำการศึกษาหาระดับของยาปฏิชีวนะที่เข้าถึงอวัยวะนั้นจริง ๆ ซึ่งแม้ว่าข้อมูลนี้ จะเป็นประโยชน์อย่างมากทางด้านคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าได้ศึกษาในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ

ของโรคจริง ๆ เพราะการซึมผ่านของยาเข้าสู่บริเวณที่มีพยาธิสภาพเช่นการอักเสบมักจะแตกต่างจากภาวะปกติ (Bronsveld และคณะ, 1978, Schreiner และคณะ, 1978 และ Sabath, 1978) แต่ในทางปฏิบัติแล้วเราไม่สามารถตัดเอาเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ มาทำการวิเคราะห์ปริมาณยาได้จึงมีผู้ใช้ body fluids ต่าง ๆ เป็นตัวแทนของ tissue fluid เช่น Sputum, Peritoneal fluid, Pericardial fluid, และ Pleural fluid เป็นต้น นอกจากนี้ก็ได้พัฒนาเทคนิคบางอย่างขึ้นเพื่อใช้ศึกษาเรื่อง Tissue Penetration ของยาปฏิชีวนะ เช่น Tissue Cage technique, Skin Blister Technique เป็นต้น (Chisholm และคณะ, 1973 และ Raeburn, 1978)

ในการรักษาโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจอาจหาระดับยาที่เข้าสู่บริเวณดังกล่าวได้จาก Sputum หรือจาก Pleural fluid แต่ผลการศึกษาล้วนใหญ่พบว่าความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะใน Sputum ที่เวลาต่าง ๆ หลังให้ยามักมีการแกว่งขึ้น ๆ ลง ๆ มากและความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาที่วัดได้กับขนาดยาที่ให้ก็ไม่ชัดเจนแน่นอนนัก (Lode และคณะ 1980 and Lambert 1978) ยิ่งกว่านั้น Lambert (1978) ยังพบว่าไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา Ampicillin ใน Sputum และในเซรัมได้เลย ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าระดับยาปฏิชีวนะใน Sputum ไม่สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจได้ เว้นเสียแต่ว่าจะได้ทำการศึกษาถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อการเคลื่อนย้ายของยาจากกระแสเลือดเข้าสู่หลอดลม (ซึ่งเป็นบริเวณที่พบ Sputum) (Lode และคณะ 1980) ผู้วิจัยส่วนใหญ่จึงศึกษาระดับยาปฏิชีวนะที่เข้าถึงปอดจากผู้ป่วยที่มี Pleural Effusion (ภาวะการมีน้ำมากในระหว่างชั้นของเยื่อหุ้มปอด) เพราะเป็นการศึกษาระดับยาที่บริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์โดยตรง (Bronsveld และคณะ, 1978, Lode และคณะ, 1980 และ Daschner และคณะ, 1981) และเราสามารถเจาะเอาน้ำที่บริเวณนี้มาศึกษาหาระดับและการเปลี่ยนแปลงของยาที่เวลาต่าง ๆ กันได้

จากการสำรวจรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการซึมแทรกของยาปฏิชีวนะเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด พบว่าได้มีผู้ศึกษาถึงตัวยาต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดในลักษณะหรือแง่มุมที่แตกต่างกัน บางรายก็ศึกษาในแง่ของเภสัชจลนศาสตร์ แต่ส่วนใหญ่มักจะกล่าวถึงระดับยาสูงสุดหรือเฉลี่ยที่พบในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาใดเวลาหนึ่งภายหลังให้ยา บางรายงานก็มี การเปรียบเทียบขนาดของยาหรือวิธีทางให้ยากับระดับยาที่วัดได้ในเซรัมหรือในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

นอกจากนี้ก็มีพบรายงานเป็นอัตราส่วน ระหว่างความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดและในช่องที่เวลาเดียวกัน ปรากฏว่ายาที่ได้รับความสนใจศึกษากันอย่างกว้างขวางคือยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟฟาโลสปอริน สำหรับเพนิซิลลินส์ปรากฏว่ายังไม่มีผู้ศึกษาถึงเภสัชจลน-
 คำาสตร์ของยานี้ในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเลย ทั้งที่แพทย์นิยมใช้ยา เพนิซิลลินส์ เป็นอันดับแรกในโรคปอดอักเสบที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะเชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญที่พบบ่อยที่สุดคือ Diplococcus pneumoniae นั้น ส่วนใหญ่ยังคงใช้ยาเพนิซิลลินส์ได้ผลอยู่ (ประพาฬิ ยงใจยุทธ 2522; Crompton 1980; Kucers และ Bennett, 1979; Petersdorf และคณะ, 1983; และ Repsher 1974) โรคปอดอักเสบนี้จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพราะมีอาการทางคลินิกรุนแรง ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เกิดขึ้นได้บ่อย ที่โรงพยาบาลศิริราชในระหว่างปี 2514 - 2518 พบอุบัติการณ์ของโรคนี้แทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคต่าง ๆ ที่รับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลถึงร้อยละ 9-11 (nosocomial infection) และส่วนใหญ่พบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุก็คือ Diplococcus pneumoniae (ประพาฬิ ยงใจยุทธ, 2522; โสภณ คงสำราญ และ พลนีย์ โกมลภัส, 2521) ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดในโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียก็คือ การมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (Pleural Effusion) ซึ่งเกิดจากการอักเสบของเนื้อปอดที่ลามออกมาถึงเยื่อหุ้มปอด จำนวนน้ำอาจมีได้ตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงจำนวนมาก ถ้ามีไม่มากก็อาจทิ้งให้หายเองได้ ในรายที่มีน้ำจำนวนมากและผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยเนื่องจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนี้จะต้องให้การรักษา โดยการเจาะดูดเอาน้ำออกทันที เพราะถ้าทิ้งไว้นานน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นได้อีกหลายอย่าง เช่นเยื่อหุ้มปอดหนา หรือมีหนองในช่องเยื่อหุ้มปอด เป็นต้น (ประพาฬิ ยงใจยุทธ, 2522) ขนาดของยาเพนิซิลลินส์ที่ใช้ในโรคปอดอักเสบมีแตกต่างกันไปหลายแบบ โดยขนาดที่นิยมใช้มากที่สุดคือ 1 ล้านยูนิตฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง (Kucers และ Bennett, 1979) แต่ก็มีผู้แนะนำขนาดอื่นไว้ เช่น Repsher (1974) ให้ใช้เพนิซิลลินส์ขนาด 6 แสนยูนิตฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6 ชั่วโมง ในกรณีผู้ป่วยแพ้เพนิซิลลินก็อาจรับประทานอีริโทรมัยซิน 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง แต่ไม่ควรใช้เตตราไซคลินเลย เพราะเชื้อ pneumococci นี้ดื้อต่อยาเตตราไซคลินถึงร้อยละ 40 สำหรับ Crompton (1980) แนะนำให้ใช้ยาเพนิซิลลินส์ขนาด 1 ล้านยูนิตฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละ 2-3 ครั้ง นอกจากนี้ Anderson และคณะ (1968) ได้แนะนำให้ใช้ Penicillin G ขนาด 3 แสนยูนิตฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 12 ชั่วโมงสำหรับรักษา pneumococcal

pneumonia โดยอ้างเหตุผลว่าปอดเป็นอวัยวะที่มีเลือดไปเลี้ยงมากจึงสามารถให้ยาในขนาดต่ำ ๆ ได้ อย่างไรก็ตามขนาดยา 3 แล่นยูนิตนี้ไม่มีผู้สนับสนุนให้ใช้แล้ว และจัดเป็นขนาดยาที่ไม่เหมาะสมเสี่ยงต่อชีวิตของผู้ป่วยจนเกินไป (Kucers และ Bennett, 1979)

นอกจากเชื้อ Pneumococci แล้วยาเพนิซิลลินสังเคราะห์ได้ผลในเชื้ออื่น ๆ ได้แก่ Group A betahemolytic streptococci, Group B Streptococci, Non β lactamase producing staphylococci, Treponema pallidum, Spirochaetes, Actinomyces, Clostridium tetani, Bacillus anthracis, Listeria, Anaerobes เช่น Bacteroides spp. (ยกเว้น Bacteroides fragilis) (Repsher, 1974 และ Jawetz 1983) เชื่อกันว่าเหล่านี้ที่อาจพบได้ในโรคติดเชื้อของปอดได้แก่ Group B streptococci, Bacteroides และ Staphylococci เป็นต้น ดังนั้นจะเห็นได้ว่ามีข้อบ่งชี้ยาเพนิซิลลินในโรคติดเชื้อของปอดได้มาก รายงานการศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมาก็กล่าวไว้เพียงว่ายานี้สามารถซึมแทรกเข้าสู่น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ แต่ไม่มีรายงานถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับยาในบริเวณดังกล่าวเลย อนึ่งจากรายงานการศึกษาเกี่ยวกับระดับยาปฏิชีวนะใน tissue fluid ที่มีผู้ศึกษามาล้วนใหญ่พบว่าระดับสูงสุดของยาในเนื้อเยื่อมักจะต่ำกว่าในกระแสเลือด แต่จะคงอยู่ได้นานกว่าแม้ว่าระดับยาในกระแสเลือดจะหมดไปแล้วก็ตาม ดังนั้น Dr. Nordbring จึงได้เสนอแนะไว้ว่าการให้ยาปฏิชีวนะในแต่ละครั้งควรจะมีขนาดมากพอที่จะทำให้ระดับยาในเซลล์และในเนื้อเยื่อสูงพอที่จะให้ผลในการรักษา และในกรณีผู้ป่วยไม่ใช่ผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น พวกที่มีเม็ดเลือดขาวประเภท granulocyte ต่ำ (granulocytopenia) หรือพวกที่มีโลหิตเป็นพิษ (Septicemia) จากการติดเชื้อ gram negative bacteria บางตัวแล้ว น่าจะยืดช่วงห่างของการให้ยาแต่ละครั้งออกไปเป็น 8-12 ชั่วโมง ก็อาจให้ผลในการรักษาเพียงพอแล้ว (Nordbring, 1981) อีกทั้งเท่าที่ผ่านมาบริษัทผู้ผลิตยาจะกำหนดขนาดและระยะห่างของการให้ยาปฏิชีวนะโดยพิจารณาจากระดับยาในเซลล์ แต่มีได้บ้างถึงระดับยาในอวัยวะหรือบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์เลย (ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากมีข้อจำกัดในการศึกษาดังกล่าวแล้วข้างต้น) ดังนั้นการให้ยาปฏิชีวนะตามขนาดและช่วงห่างที่บริษัทกำหนดไว้ อาจเป็นการให้ยาบ่อยครั้งเกินความจำเป็นก็ได้ (Nordbring, 1978) ด้วยเหตุนี้ จึงมีผู้ทดลองให้ยาปฏิชีวนะในขนาด หรือช่วงห่างที่ต่างจากที่บริษัทกำหนดไว้ ตัวอย่าง เช่น พบว่าการใช้ Azidocillin วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีหูชั้นกลางอักเสบ (Otitis media)

ให้ผลเหมือนกับการให้ยาวันละ 4 ครั้ง Rundcrantz และ Sundfor ก็พบว่า การให้เฟนิซิลลินขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในผู้ป่วยหูชั้นกลางอักเสบโดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ก็ให้ผลเหมือนกับการให้ยาขนาดเดียวกันนี้โดยแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง นอกจากนี้ก็ยังมีการศึกษา ซึ่งพบว่า การให้ยาเฟนิซิลลินวันละ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ในผู้ป่วย ที่มีต่อมทอนซิลอักเสบได้ผลดี 100% ส่วนในโรคติดเชื้ออื่น ๆ ได้ผลประมาณ 80-85% ทั้งนี้หาก เราสามารถยืดช่วงห่างของการให้ยาออกไปเหลือเพียงวันละ 2 ครั้ง โดยที่ยังใช้ยาได้ผลอยู่ ก็จะเป็นประโยชน์ในหลาย ๆ ด้าน คือ

- ช่วยลดงานของบุคคลากรที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาผู้ป่วยลง
- เป็นการลดจำนวนยาปฏิชีวนะที่จะเข้าสู่สิ่งแวดล้อม
- ประหยัดค่ารักษาพยาบาลให้แก่ผู้ป่วย เพราะสามารถลดจำนวนยาที่ต้องใช้ลง
- สะดวกต่อผู้ป่วยในการรับประทานยา (Nordbring, 1981)

ด้วยเหตุผลต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นเป็นมูลเหตุจูงใจให้ทำการศึกษา เกล็ดขนค้ำสัตว์ ของยาเฟนิซิลลินในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่อง เยื่อหุ้มปอด ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะที่ต้อง ใช้ยานี้จริงๆ และเราสามารถเจาะเอาน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดนี้มาวิเคราะห์ระดับยา ซึ่งเป็นการ ศึกษาถึงระดับยาปฏิชีวนะในบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์โดยไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ทั้งนี้จะได้ทราบ ถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ในผู้ป่วย ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อ หุ้มปอดและความสัมพันธ์ของขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วย ซึ่งอาจใช้เป็นแนวทางในการจัดช่วง เวลาการให้ยาผู้ป่วยให้เหมาะสมยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษา เกล็ดขนค้ำสัตว์ของยาเฟนิซิลลินในผู้ป่วยโรคปอดที่มีน้ำในช่อง เยื่อหุ้ม ปอด โดยวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาต่าง ๆ หลัง ให้ยาทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว
2. คำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Parameters) จากระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

จากเซรุ่ม เช่น

- ค่าคงที่ของอัตราการกระจายตัวของยา (Distribution rate constant; α, k_{12}, k_{21})
- ค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (Elimination rate constant; β)
- ค่าครึ่งชีพ (Half life ; $t_{\frac{1}{2}}$)
- พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยาในเลือด-เวลา (Area under the serum concentration-time curve; AUC_s)
- Volume of distribution (Vd)
- Clearance (CL)

จากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด เช่น

- ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมยาจากเซรุ่มเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด (Absorption rate constant; k_a)
- ค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (Elimination rate constant ; k_{el})
- ค่าครึ่งชีพ (Half life ; $t_{\frac{1}{2}}$)
- พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด-เวลา (Area under the pleural fluid concentration-time curve; AUC_p)
- ความเข้มข้นของยาลูกสูงสุดในปอด (Peak height concentration ; $C_p \text{ max}$)
- เวลาที่ความเข้มข้นของยาในปอดถึงระดับสูงสุด (Time to peak concentration; $t_{\text{max } p}$ เป็นต้น

3. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรุ่มและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

4. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ให้กับ

- ระดับยาในเซรุ่มและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด
- ค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์

ความสำคัญหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

1. ได้ทราบถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา เพนิซิลลินจีในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งยังไม่มีผู้ศึกษาเลย

2. ได้ทราบถึงระดับของยาและปริมาณการแทรกซึมของยา เพ็นนิซิลลินส์ เข้าสู่ น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งจะบ่งถึงประสิทธิภาพของยานี้ในการรักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ ในบริเวณดังกล่าว
3. ได้ทราบถึงผลของขนาดยาต่อค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ อันอาจเป็นประโยชน์ในการคัดขนาดหรือช่วงห่างของการให้ยาให้เหมาะสม
4. การหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเซรุ่มและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด หากพบว่ามีความสัมพันธ์กัน อาจใช้ระดับยาในเซรุ่มมาทำนายระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมเพื่อให้ได้ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดตามที่ต้องการ
5. เสนอแนะช่วงระยะห่างของการให้ยาที่เหมาะสมสำหรับการใช้ยา เพ็นนิซิลลินส์ เพื่อให้เกิดการประหยัดและได้ประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาโรคติดเชื้อของเยื่อหุ้มปอด
6. การศึกษานี้จะเป็นแนวทางในการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ต่อไป