

บทที่ 1

บทนำ



ความเป็นมาและความสำคัญของโรค

มนุษย์ได้รู้จักที่จะนำสารเคมีมาใช้ฆ่าแบคทีโรคตั้งแต่สมัยโบราณ เช่น การนำเอาสมุนไพรต่างๆ มาใช้ ต่อมาเมื่อ Louis Pasteur ได้ตั้ง "germ Theory" ขึ้นใน ค.ศ. 1860 เราจึงได้เข้าใจวิทยาศาสตร์ของเคมีบำบัด (Chemotherapy) และแนวทางการรักษาเพื่อใช้ในการฆ่าแบคทีโรคในระยะต่อมาได้อาศัยหลักการเคมีบำบัดของ Ehrlich คือจุดประสงค์ของการรักษาโรคติดเชื้อโดยสารเคมีให้มีประสิทธิภาพที่สุด โดยให้ยาออกฤทธิ์อย่างจำเพาะเจาะจงต่อเชื้อ จะกระทำได้โดยการเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างทางเคมีของสารที่นำมาใช้ฆ่าเชื้อนั่นเอง โดยปกติร่างกายคนเรามีขบวนการต้านทานโรค, มีขบวนการกำจัดเชื้อออกจากร่างกายอยู่แล้ว แต่ในบางกรณี เช่น โรคติดเชื้อรุนแรง หรือในสภาวะร่างกายอ่อนแอ หรือผู้ป่วยมีขบวนการต้านทานโรคดังกล่าวผิดปกติไป เคมีบำบัดเป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง

ยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย เป็นส่วนหนึ่งของเคมีบำบัด แบ่งยาพวกนี้ออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. ยาที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (Bacteriostatic) เช่น Sulfenamides, Chloramphenicol และ Erythromycin เป็นคนยากลุ่มนี้จะทำให้เชื้อหยุดการเจริญเติบโต และขบวนการต้านทานโรคของร่างกายสามารถกำจัดแบคทีเรียเหล่านี้ได้
2. ยาที่ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Bactericidal) เช่น Penicillin, Cephalosporin ยากลุ่มนี้จะทำให้เชื้อตายไป

การใช้ยาต่อต้านจุลินทรีย์ให้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและความมุ่งหมาย ควรจะคำนึงถึงสิ่งต่อไปนี้.-

1. ให้ยาให้ถูกกับเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อ
2. ให้ยาถูกวิธีและในขนาดที่เหมาะสม
3. เริ่มต้นรักษาไม่ช้าเกินไป และทำการรักษาในช่วงเวลาที่นานพอ

การเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสม จำเป็นต้องทราบถึงชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคโดยการเพาะเลี้ยงเชื้อจากสิ่งส่งตรวจที่เหมาะสม และตรวจสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยารักษาโรค

ยาปฏิชีวนะบางชนิดเมื่อให้โดยการรับประทาน จะไม่สามารถถูกดูดซึมผ่านเข้าสู่กระแสโลหิตได้ เช่น ยาปฏิชีวนะ กลุ่ม Aminoglycoside ดังนั้นเมื่อต้องการรักษา Systemic disease จะต้องให้โดยวิธีฉีดเท่านั้น การให้ยาอย่างถูกวิธีจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ของคำนึงถึงด้วย

ยาในขนาดที่ไม่เพียงพอ (inadequate dose) หรือให้ในช่วงเวลา (duration) สั้นเกินไป อาจทำให้อาการของโรคไม่ปรากฏ แต่จะกลับเป็นใหม่ได้อีกเมื่อหยุดยา และถ้าให้ในขนาดมากหรือนานเกินไป ก็อาจจะเกิดพิษของยา และเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน (Superinfection) ขึ้นได้ การเลือกขนาดของยาและช่วงเวลาที่เหมาะสมในการรักษา ควรคำนึงถึงปัจจัยต่อไปนี้คือ

1. ตำแหน่งที่เกิดโรค (Site of infection)
2. เชื้อที่เป็นสาเหตุ และความไวต่อยาปฏิชีวนะต่างๆ
3. พิษและผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของยา
4. สภาพของคนไข้

ปัจจุบันได้มีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างแพร่หลายในการรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อ โดยขาดความระมัดระวัง ซึ่งในบางครั้งจะทำให้หมักเป็ลียงโดยเปล่าประโยชน์, ก่อให้เกิด

อันตรายจากฤทธิ์ที่ไม่ต้องการของยา และที่สำคัญมากคือ เชื้อก่อค่ออย่างรวดเร็วจึง เป็นผลให้มีความจำเป็นที่จะต้องคิดค้นหายาปฏิชีวนะใหม่ๆ เพื่อเก็บไว้ใช้เมื่อจำเป็น

เมื่อมีการนำเอายาปฏิชีวนะใหม่ๆ เช่น **Cefotaxime** มาใช้ทางคลินิก จึง ควรที่จะได้มีการประเมินผลทั้งในแง่ของประสิทธิภาพ และพิษหรืออาการอันไม่พึงประสงค์ ของยาเพื่อเป็นแนวทางให้แพทย์หรือผู้ใช้ยาได้คำนึงถึงและมีการใช้ยานั้นในผู้ป่วยอย่างถูกต้อง และเหมาะสม

แนวความคิดที่นำมาใช้ในการวิจัย

ยาในกลุ่ม **cephalosporin** เริ่มมีใช้ทางคลินิก เมื่อประมาณ 20 ปีมาแล้ว ในระยะแรกยานี้มีจุดเด่นที่ทนต่อเอนไซม์ **penicillinase** ของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก จึงใช้รักษาพวกเชื้อ **Staphylococcus** และ **Streptococcus** ได้ นอกจากนี้ยังได้ผล ต่อเชื้อกรัมลบบางตัวเช่น **E.Coli**, **Klebsiella**, **Pretens mirabilis** ข้อดีของยานี้ ในระยะแรกๆ ก็คือ สามารถใช้กับผู้ที่แพ้ **penicillin** ได้

ปัจจุบันยาในกลุ่ม **cephalosporin** กำลังได้รับความนิยมมากขึ้นทุกที เนื่องจากมีพิษต่ำและคุณสมบัติในการทำลายเชื้อ ซึ่งแค่เคมก่อนข้างจะแคบ ก็เริ่มกว้างขึ้น จากการค้นพบยาตัวใหม่ๆ ในตระกูลนี้ เนื่องจากลักษณะโมเลกุลดัดแปลงได้ง่าย จึงได้มีผู้ พยายามศึกษาดัดแปลงเพื่อให้ได้ ผลต่อเชื้อกว้างขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือเชื้อกรัมลบ แต่เคมยาที่ให้ผลต่อเชื้อกรัมลบก็คือ ยาในกลุ่ม **aminoglycoside** ซึ่งเป็นยาที่มีพิษต่อหูและไต จึงไม่สามารถเพิ่มขนาดยาให้สูงเกินระดับที่ฆ่าเชื้อหลายๆ ได้ แต่ยาในกลุ่ม **cephalosporin** มีความปลอดภัยสูง สามารถเพิ่มระดับของยาให้เกินระดับที่ฆ่าเชื้อหลายๆ ได้

Cefotaxime เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม **Third generation** ที่ได้นำมาใช้ ทางคลินิก ยาอีกหลายตัวในกลุ่มนี้ยังอยู่ในระหว่างการวิจัย เชื่อว่าจะมีความสามารถ ทำลายเชื้อได้อย่างกว้างขวางคลุมไปถึง **Pseudomonas aeruginosa** ด้วย

Cefotaxime มีข้อดีเด่นในการทำลายเชื้อในกลุ่ม **Enterobacteriaceae** ได้ดีกว่า **cephalosporin** ตัวก่อนๆ มาก โดยมีค่า **MIC (Minimal inhibitory**

concentration) ค่ามาก (1,2,3,4,5,6,7,8) ทำให้มีประโยชน์มากในการรักษาโรคติดเชื้อในกล้ามเนื้อ cephalosporin เข้าถึงยาก เช่นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากแบคทีเรีย ถึงแม้ว่าระดับยาในน้ำไขสันหลังจะไม่สูงนักแต่ก็สามารถยับยั้งเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ได้

เชื้อแบคทีเรียที่ cefotaxime ครอบคลุมได้เพียงบางส่วนได้แก่ Enterobacter cloacae (3,6,9) Acinetobacter species (10,17,18,19) และ Pseudomonas aeruginosa (11,12,13,14,15,16) cefotaxime มีประสิทธิภาพปานกลางต่อ Streptococcus faecalis (20,21,22) สำหรับ anaerobe ส่วนใหญ่ไว้คือ cefotaxime ยกเว้น Bacteroides fragilis ซึ่ง cefotaxime ครอบคลุมไม่ค่อยดีนัก (19,23,24)

ทางคานเภสัชวิทยา cefotaxime ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้เล็กน้อย ดังนั้นจึงต้องให้โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น เมื่อ cefotaxime เข้าสู่ร่างกายพบว่ามี major metabolite คือ desacetyl cefotaxime ซึ่งยังคงมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้ออยู่ แต่ต่ำกว่า unchanged form (15,25) cefotaxime ถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ประมาณ 80 % เป็น unchanged form 60 % และ desacetyl cefotaxime 20 - 30 % (26)

cefotaxime ถูกนำมาใช้ทางคลินิกได้อย่างปลอดภัย มีพิษต่อไตต่ำ (27) ผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ้างมี ผื่นที่ผิวหนัง, หลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis), ท้องเดิน, candidiasis, เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) eosinophilia เป็นต้น

ในการประเมินผลทางคลินิกของการใช้ยา cefotaxime ครั้งนี้จะได้ทำการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง (in vitro) และในคนไข้ (in vivo) ศึกษาฤทธิ์ของยาในเลือด, น้ำไขสันหลังและปัสสาวะ ว่าเพียงพอกับการรักษาหรือไม่ ตลอดจนศึกษาถึง

ประสิทธิภาพของยาและพิษ หรืออาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ ที่อาจเกิดขึ้นได้ ซึ่งแพทย์หรือผู้ใช้ยาควรจะได้ระมัดระวัง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาในการรักษาและกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคคิควิเชอในผู้ป่วยทารกและเด็ก
2. เพื่อศึกษาระดับความเข้มข้นของยาในเลือด, น้ำไขสันหลังและปัสสาวะหลังให้ยา 1 ชม. และก่อนให้ยาครั้งต่อไป
3. เพื่อทดสอบความไวและหาค่า MIC (Minimal inhibitory concentration) ของ เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคคิควิเชอในคนไข้ที่ได้จากการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ
4. เพื่อศึกษาพิษและอาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์เนื่องจากยาที่ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยทารก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย