

1-1-1987

ผลตามหลังการใช้ยาปฏิชีวนะ (The Postantibiotic Effect)

สุกัญญา เจษฎาชนนท์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

เจษฎาชนนท์, สุกัญญา (1987) "ผลตามหลังการใช้ยาปฏิชีวนะ (The Postantibiotic Effect)," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 12: Iss. 4, Article 9.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol12/iss4/9>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

65072 ๗/๖๕๘



เภสัชสนเทศ

DRUG INFORMATION

6300 725x

ผลตามหลังการใช้ยาปฏิชีวนะ (The Postantibiotic Effect)*

สุกัญญา เจษฎานนท์, Ph.D. **

ตั้งแต่เมื่อเริ่มมีการใช้เพนิซิลิน ก็พบว่าหลังจากการให้ยาต้านจุลชีพในช่วงสั้น ๆ จะมีการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียอยู่ได้นานแม้เมื่อขจัดยาต้านจุลชีพนั้นออกไปแล้วก็ตามเช่น เมื่อ Parker & Luse (1) ในปี ค.ศ. 1948 แสดงให้เห็นว่าเมื่อ Staphylococci โดนกับเพนิซิลินจีเป็นเวลา 20 นาที จากนั้นย้ายเชื้อไปอยู่ในอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อซึ่งไม่มียาอยู่ เชื้อจะต้องใช้เวลา 1 ถึง 3 ชั่วโมงจึงจะกลับมีการเจริญเช่นเดิมได้ และเมื่อใช้ยาพวกกริซาวัณโรคก็ปรากฏว่าได้ผลเช่นเดียวกันนี้และเมื่อประมาณสิบปีมานี้ก็พบว่าผลที่ว่านี้เมื่อศึกษาเกี่ยวกับยาต้านจุลชีพตัวอื่น ๆ และกับเชื้อแท่งแกรมลบต่าง ๆ

ผลตามหลังการใช้ยาปฏิชีวนะหมายความว่าอย่างไร?

คำว่า Postantibiotic effect ใช้กับกรณีที่ผลการยับยั้งการเจริญของเชื้อจุลชีพยังคงอยู่แม้ว่าจะหยุดให้ยาต้านจุลชีพแล้วก็ตาม ยาต้านแบคทีเรียทุกตัวดูเหมือนว่าจะมีผลตามหลังที่กล่าวแล้วนี้ และผลนี้ก็เกิดกับเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคทั่ว ๆ ไปทุกตัว อย่างไรก็ตามระยะเวลาและลักษณะการเกิดผลตามหลังนั้นขึ้นกับ ชนิดของเชื้อโรค, ประเภทและความเข้มข้นของยาต้านแบคทีเรีย ช่วงระยะเวลาที่เชื้อถูกกับยา

ผลตามหลังการใช้ยาปฏิชีวนะนั้นอาจพบได้ทั้งในการทดสอบนอกร่าง (in vitro) และในร่างกาย (in vivo) โดยดูจากรูปแบบการเจริญของเชื้อแบคทีเรียหลังจากหยุดยาต้านจุลชีพแล้ว เมื่อเปรียบเทียบรูปแบบการเจริญของเชื้อที่เคยถูกกับยากับเชื้อที่ไม่เคยถูกยาก็จะสามารถวัดช่วงเวลาของผลตามหลังของยาต้านจุลชีพแต่ละตัวได้ ในการทดลองนอกร่างผู้วิจัยส่วนใหญ่จะใช้วิธีแยกยาดออกจากเชื้ออย่างรวดเร็วโดยล้างเชื้อซ้ำ ๆ, เจือจางหรือทำให้ยาหมดฤทธิ์ ส่วนการทดลองในร่างกาย สัตว์ทดลองที่นิยมใช้มีอยู่ 4 ชนิดคือ neutropenic mice ที่ทำให้ติดเชื้อที่ต้นขา (thigh), กระต่ายที่เป็น meningitis, หนู (rat) ที่เป็น endocarditis และหนูตะเภาที่เป็นนิวมอเนีย ในสัตว์ทดลองแต่ละชนิดนั้นวัดการกลับเจริญของเชื้อแบคทีเรียหลังจากที่ระดับยาในซีรัมหรือในเนื้อเยื่อลดลงต่ำกว่า MIC ของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรค และในการทดลองในร่างกายนี้เมื่อฉีดเชื้อที่ยังไม่เคยพบกับยาเข้าสู่สัตว์ทดลองในเวลาที่ยังถือว่าอยู่ในช่วงผลตามหลังของยา ก็ปรากฏว่าเชื้อใหม่ที่ฉีดเข้าไปนั้นสามารถเจริญได้ทันที ซึ่งพิสูจน์ว่าผลตามหลังที่เห็นในการทดสอบในร่างกายไม่ได้เป็น

* จาก Craig, WA and Vogelman, B (1987) The Postantibiotic Effect. Annals Intern Med 106(6) 900-2.

** รองศาสตราจารย์ ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เพราะยังมียาที่ออกฤทธิ์ได้หลงเหลืออยู่ในเนื้อเยื่อ

ผลตามหลังที่มีต่อการเจริญของเชื้อนั้นจะพบได้ในสภาพการณ์อย่างไร?

ผลตามหลังดังกล่าวจะพบได้ก็ต่อเมื่อเชื้อได้อยู่ในยาที่มีความเข้มข้นเกินหรือใกล้เคียงกับค่า MIC ในช่วงระยะเวลาหนึ่ง ยิ่งความเข้มข้นสูงขึ้นหรือระยะเวลาที่อยู่ในสารละลายยานั้นนานขึ้นก็จะทำให้เกิดผลตามหลังนานขึ้นเท่านั้น โดยทั่วไปหากทดสอบนอกร่างผลตามหลังจะเกิดได้นานที่สุด ถ้าเชื้ออยู่ในสารละลายยาที่มีความเข้มข้น 5 ถึง 10 เท่าของ MIC และนานถึง 2 ชั่วโมง ที่ความเข้มข้นเหล่านี้ยาก็ยับยั้งการสร้างโปรตีนและกรดนิวคลีอิก (ได้แก่ chloramphenicol, tetracycline, clindamycin, aminoglycosides, rifampin และ fluorinated quinolones) จะทำให้เกิดผลตามหลังการไ้ช้ยายาวนานขึ้น (2-6 ชั่วโมง) ต่อเชื้อคอคคัสกรัมบวกและเชื้อแท่งกรัมลบ ในทางตรงข้าม, พวก cell-wall active agents (penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams, และ vancomycin) และยา trimethoprim ทำให้เกิดผลตามหลังนานประมาณ 2 ชั่วโมงต่อเชื้อคอคคัสกรัมบวกแต่ไม่มีผลเลยต่อเชื้อพวกแท่งกรัมลบ ยกเว้นอยู่ตัวเดียวคือ imipenem ซึ่งมีผลตามหลังเห็นได้ชัดเจนต่อเชื้อ Pseudomonas aeruginosa บางสายพันธุ์ในการทดลองไม่กี่ครั้งนักพบว่า clindamycin, chloramphenicol, metronidazole มีผลตามหลังเป็นระยะเวลานานหลายชั่วโมงต่อเชื้อแอนแอโรบ ส่วน amphoterecin B ก็มีผลตามหลังต่อยีสต์เช่นเดียวกับยา 5-fluorocytosine สำหรับยาพวก antituberculous ก็ทำให้เชื้อเกิดผลตามหลังได้นานเป็นเวลาหลายวัน

ผลจากการทดสอบนอกร่างจะใช้ทำนายผลที่จะเกิดเมื่อใช้ยานั้นในร่างได้หรือไม่

ส่วนใหญ่แล้วจะใช้ผลทางการทดสอบนอกร่าง บอกได้ว่าจะเกิดผลตามหลังการใช้ยาในร่างได้ ยกเว้นในกรณีเดียวคือเพนิซิลลิน และแอมพิซิลลินจะมีผลตามหลังเมื่อทดสอบกับ streptococci นอกร่าง แต่ไม่มีผลตามหลังเมื่อทดสอบในร่าง ส่วนเบต้าแลกแทมอื่น ๆ ก็ยังไม่ได้ทดสอบดูผลนี้กับ streptococci ในสัตว์ทดลอง

ระยะเวลาที่เกิดผลตามหลังจะนานสักเพียงใด?

โดยทั่วไปแล้วเมื่อทดสอบในร่าง ผลตามหลังการใช้ยามักจะยาวนานกว่าเมื่อทดสอบนอกร่าง ซึ่งอาจเป็นเพราะแบคทีเรียที่ทดสอบในร่างมีอัตราการเจริญได้ช้ากว่าเมื่อเลี้ยงเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อ ค่าระยะเวลานานที่สุดของช่วงผลตามหลังการใช้ยามีแตกต่างกันได้ตั้งแต่ 3 ถึง 7 ชั่วโมง สำหรับเบต้าแลกแทม, vancomycin, erythromycin, clindamycin และ aminoglycosides ต่อเชื้อ Staphylococcus aureus; 5 ถึง 10 ชั่วโมง สำหรับ erythromycin และ tetracycline ต่อเชื้อ Streptococcus pyogenes และ S. pneumoniae; 2 ถึง 7 ชั่วโมง สำหรับ aminoglycosides ต่อ Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae และ P. aeruginosa จริง ๆ แล้วควรมีการหาข้อมูลดังกล่าวกับเชื้อมากชนิดขึ้นและสำหรับยาต้านจุลชีพจำนวนมากขึ้นกว่านี้ รวมทั้งผลตามหลังเมื่อใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิดร่วมกัน

อีกข้อที่ควรคำนึงก็คือ การทดลองในร่างนั้นส่วนใหญ่มักจะทำใน neutropenic animal หรือเฉพาะตรงบริเวณที่เกิดการติดเชื้อซึ่งระบบภูมิคุ้มกันของตนอาจจะจำกัด ซึ่งระบบภูมิคุ้มกันของตนนั้นจะมีผลเพิ่มต่อผลตามหลัง เนื่องจากพวกเชื้อโรคในช่วงที่ยามีผลตามหลังนั้นจะถูก phagocyte กลืนหรือถูกพวก neutrophils ฆ่าได้ดีกว่าเชื้อที่ไม่เคยถูกกับยา

ผลตามหลังการใช้ยาปฏิชีวนะนั้นมีกลไกการเกิดขึ้นได้อย่างไร?

แม้จะไม่รู้แน่ชัดว่ายาต้านจุลชีพแต่ละตัวมีกลไกเฉพาะในการทำให้เกิดผลตามหลังอย่างไร แต่ที่น่าจะเป็นไปได้สองประการก็คือ หนึ่ง : อาจมียาคงเหลืออยู่เล็กน้อยในบริเวณนั้นหรือภายในเซลล์ตรงบริเวณที่ยาออกฤทธิ์ และสอง : ยามีผลเป็นอันตรายต่อส่วนใดส่วนหนึ่งภายในเซลล์เชื้อโรคโดยที่เซลล์เชื้อโรคจะยังไม่ถึงกับตาย แต่ก็เจริญในอัตราปกติต่อไปไม่ได้แม้ว่าจะไม่มีโมเลกุลของยาอยู่ในบริเวณนั้นแล้วก็ตาม ตัวอย่างเช่น erythromycin, clindamycin, และ tetracycline จับที่ไรโบโซม (ตำแหน่งที่เกิดการสร้างเปปไทด์) ของแบคทีเรีย แต่ก็หลุดออกจากตำแหน่งดังกล่าวได้ ช่วงระยะเวลาที่เกิดผลตามหลังก็จะเป็นเวลาที่กว่าโมเลกุลดังกล่าวจะหลุดออกจากบริเวณไรโบโซมได้หมด

อีกกรณีที่ต่างจากข้างบนก็คือ พวก aminoglycosides ที่จับกับไรโบโซมอย่างแน่นไม่ปล่อย หลุดผลตามหลังที่เกิดจากยาประเภทนี้ก็เป็นเพราะยาไปทำอันตรายต่อออร์แกนเนลของเซลล์เชื้อโรคคือไรโบโซม โดยที่ตัวเซลล์เองยังไม่ถึงกับตาย แต่ที่จะแบ่งตัวต่อไปนั้นทำได้ค่อนข้างยาก

ในกรณีของเบต้าแลกแทม นั้น ยาเหล่านี้ไปเปลี่ยนโครงสร้างของเซลล์เชื้อโรคโดยเฉพาะที่ผนังเซลล์ และยาจะไปจับแน่นแบบโควาเลนต์กับโปรตีนหลายตัว (penicillin-binding proteins) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเอ็นไซม์ที่สำคัญในการสร้างผนังเซลล์ ทดลองเมื่อไม่นานนี้พบว่าสำหรับเพนิซิลลิน ในเซลล์ E.coli และ S. pneumoniae ซึ่งกำลังเจริญช้า ๆ ในช่วงที่มียาอยู่นั้นจะ กลับมีการเร่งการสร้าง penicillin-binding proteins เพิ่มขึ้นอย่างมากและรวดเร็วทันทีภายหลังจากที่นำเชื้อออกจากยา ซึ่งก็อาจใช้อธิบายได้ว่าทำไมเมื่อทดสอบในร่าง พวกเพนิซิลลินจึงไม่มีผลตามหลังกับเชื้อพวก streptococci และเป็นเช่นเดียวกันสำหรับเบต้าแลกแทม แทบทุกตัวต่อเชื้อแท่งกรัมลบคือแม่โปรตีนเดิมที่มีอยู่เซลล์จะใช้ไม่ได้เพราะถูกจับอยู่กับยาอย่างแน่นมาก แต่ก็มีการสร้างโมเลกุลใหม่ของโปรตีนที่จำเป็นต้องใช้ขึ้นทดแทนอย่างรวดเร็ว

ผลตามหลังการใช้ยา มีความสำคัญต่อแพทย์และเภสัชกรในแง่การปรับความถี่ในการให้ยาด้านจุลชีพอย่างไร?

ในการรักษาแผนปัจจุบันการปรับความถี่ในการให้ยามักดูจากระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมให้อยู่ในระดับสูงกว่าค่า MIC ของยานั้น ๆ ต่อเชื้อที่ไวต่อยา แม้ว่าวิธีดังกล่าวจะได้ผลในการรักษาโรคติดเชื้อโดยทั่ว ๆ ไปก็ตาม ก็ไม่ได้หมายความว่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุดในแง่ของการให้ยาให้มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลที่ดีที่สุด ความเป็นพิษของยา หรือในแง่ของค่าใช้จ่ายในการรักษาก็ตาม

การที่มีผลตามหลังการใช้ยาค่อนข้างนานอาจทำให้เราสามารถลดระดับยาในซีรัมและในเนื้อเยื่อให้ต่ำกว่า MIC ของยานั้นต่อเชื้อสาเหตุของโรคได้บ้างเมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลาโดยที่ไม่เสียประสิทธิผลของยา การที่ยาสามารถยับยั้งการเจริญได้นานขึ้นนี้ทำให้เราอาจให้ยาในช่วงเวลาที่ห่างขึ้นกว่าช่วงการให้ยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนี้

การให้ยา antituberculous ก็เป็นตัวอย่างหนึ่งของการให้ยาโดยปรับให้เพียงสัปดาห์ละสองครั้งซึ่งให้ผลการรักษาดีทั้งที่ทดลองในสัตว์และในคน และเมื่อนำมาใช้ปฏิบัติทางคลินิกก็ให้ผลดีเช่นกัน

ยาปฏิชีวนะพวก aminoglycosides นั้นสามารถฆ่าเชื้อพวกแท่งกรัมลบได้ดีโดยขึ้นกับความเข้มข้นของยาที่ใช้และยังมีผลตามหลังการใช้ยาค่อนข้างนาน ในสัตว์ทดลองที่ทำให้ติดเชื้อ การรักษาโดยให้ยา aminoglycoside จำนวนเท่ากัน ไม่ว่าจะในช่วงเวลา 12 ชั่วโมงต่อครั้งหรือ 24 ชั่วโมงต่อครั้งก็ได้ผลเท่า

เทียบกับหรืออาจดีกว่าการให้ยาอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ระดับยาในเลือดในช่วง inhibitory concentration.

นอกจากนี้การทดลองใช้ยาในคนก็ยังพบว่าการใช้ยา aminoglycoside หยดเข้าหลอดเลือดต่อเนื่องซึ่งมักจะใช้ในกรณีมีการติดเชื้อรุนแรงนั้น ไม่ได้ให้ผลการรักษาแตกต่างจากการให้ยาทุก 6 หรือ 8 ชั่วโมงแต่อย่างใด ดังนั้นเราจะให้ยาในขนาดสูงขึ้นแต่ให้ระยะเวลาห่างขึ้นเป็นทุก 12 หรือ 24 ชั่วโมงในคนป่วยเช่นเดียวกับที่เราทดลองในสัตว์ได้หรือไม่? จริง ๆ แล้วสำหรับยาปฏิชีวนะกลุ่มนี้ก็มีระยะครึ่งชีวิตในคนค่อนข้างนานกว่าในสัตว์ แต่ข้อเสียที่ต้องคำนึงในการจะให้ยาห่างขึ้นในขนาดสูงขึ้นก็คือระดับยาในซีรัมสูงขึ้นมีโอกาสจะทำให้เกิดอาการพิษได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามการทดลองในสัตว์ การให้ aminoglycoside ในขนาดสูงมากแต่เป็นช่วง ๆ ไม่ต่อเนื่องกัน (intermittent) นั้นมีพิษต่อไตน้อยกว่า และอาจมีพิษต่อประสาทหูน้อยกว่าการให้ยาอย่างต่อเนื่องในระดับความเข้มข้นที่นิยมใช้กันอยู่

เท่าที่ได้เริ่มมีการทดลองใช้ยา aminoglycosides เพียงวันละหนึ่งครั้งปรากฏว่าได้ผลน่าพอใจในแง่ประสิทธิผลของยาและการลดความเป็นพิษของยา แต่ควรจะต้องมีการทดลองใช้กับผู้ป่วยจำนวนมากเพียงพอที่จะให้ข้อสรุปได้ต่อไป

ในทางตรงข้ามสำหรับกรณีของเบต้าแลกแทมนั้นได้ผลแตกต่างจากข้างต้นคือเบต้าแลกแทมจะออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียโดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยานักและไม่มีผลตามหลังการใช้ยาที่เห็นได้ชัดเจนนักนอกจากกับเชื้อ Staphylococci ดังนั้นจึงควรรักษาระดับยาในซีรัมหรือในเนื้อเยื่อที่ความเข้มข้นซึ่งยับยั้งหรือฆ่าเชื้อได้ตลอดระยะเวลาของการรักษา มีหลายการทดลองรักษาโรคติดเชื้อในสัตว์และหนึ่งการทดลองรักษาโรคติดเชื้อในผู้ป่วยที่แสดงว่าการให้ยาเบต้าแลกแทมอย่างต่อเนื่องจะได้ประสิทธิผลดีกว่าในการต้านเชื้อพวกแกรมลบ เนื่องจากเพนิซิลลินและเซฟาโลสปอรินรุ่นแรก ๆ มีครึ่งชีวิตในการกำจัดยาออกค่อนข้างสั้น ดังนั้นถ้าจะให้ยาเพื่อมีฤทธิ์ต้านเชื้ออย่างต่อเนื่องจึงต้องให้ยาก่อนข้างถี่เช่นทุก 4 ถึง 6 ชั่วโมงตามที่ใช้กันอยู่หรือหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง แต่สำหรับเบต้าแลกแทมใหม่ ๆ หลายตัวการใช้ยาห่างขึ้นก็น่าจะมีเหตุผลเพียงพอ เนื่องจากยาเหล่านี้มีครึ่งชีวิตนานขึ้นและ MIC ต่ำลง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยพวก immunocompromised อาจต้องให้ยาเบต้าแลกแทมในช่วงที่ถี่ขึ้นหรือให้อย่างต่อเนื่อง เพื่อรักษาระดับยาในซีรัมให้ออกฤทธิ์ต้านเชื้อสาเหตุของโรคให้ได้ผลดีที่สุด

การพิจารณาผลตามหลังจากการใช้ยา ร่วมกับข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชวิทยาต่าง ๆ และข้อมูลเกี่ยวกับอัตราเร็วในการฆ่าเชื้อโรคหรือการฆ่าเชื้อโรคมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นที่สูงขึ้นอย่างไร จะช่วยให้พิจารณากำหนดช่วงระยะเวลาที่ควรจะให้ยาและขนาดยาที่ควรจะใช้ ในแต่ละกรณีได้ดีกว่าพิจารณาจากค่า MIC ร่วมกับค่าเภสัชจลนศาสตร์เท่านั้น

จากข้อมูลที่มีอยู่ชี้ให้เห็นว่าสำหรับยาที่ยับยั้งการสร้างโปรตีนหรือการสร้างกรดนิวคลีอิกนั้น เราอาจให้ยาในช่วงที่ห่างขึ้นกว่าเท่าที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน แต่ก่อนที่จะได้นำมาปฏิบัติอย่างจริงจังก็จำเป็นต้องมีการทดลองใช้ในผู้ป่วยจำนวนมากเพียงพอเสียก่อนเพื่อให้ได้ข้อมูลในการใช้ยาให้ได้ประสิทธิผล ลดอาการพิษและคัมค่า เท่าที่เป็นอยู่ขณะนี้ก็มีเพียงการใช้ยาในกลุ่ม aminoglycosides เท่านั้นในสัตว์ทดลองซึ่งได้ทดลองมากเพียงพอที่จะเริ่มนำผลที่ได้มาปรับการใช้ยาในคนได้