Chulalongkorn Medical Journal

Volume 29
Issue 3 *March 1985*

Article 2

3-1-1985

ผลกระทบที่สำคัญต่อจุลินทรีย์เมื่อหยุดปฏิชีวนะ

นราทร ธรรมบุตร

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation

ธรรมบุตร, นราทร (1985) "ผลกระทบที่สำคัญต่อจุลินทรีย์เมื่อหยุดปฏิชีวนะ," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 29: Iss. 3, Article 2.
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol29/iss3/2

This Special 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 Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

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

ตั้งแต่สมัยเมื่อเริ่มใช้เพ็นนิศิลลินมา นักวิจัยทางแพทย์สังเกตเห็นว่า เมื่อให้บัคเตรีสัมผัส (exposed) กับปฏิชีวนะนั้น จะเกิดการชะงักการเจริญเติบโต (suppression-bacterial growth) อยู่ระยะหนึ่ง เมื่อแยกเอาเพ็นนิศิลลินออกไปจุลินทรีย์นั้นกลับเจริญเติบโตใหม่

Parker และ Luse[1] เป็น 2 ท่านแรกที่แสดงให้เห็นว่า จุลินทรีย์ Staphylococci เมื่อสัมผัสเพ็นนิศิลลิน สี. นาน 20 นาที ในหลอดทดลอง และ transferred Staphylococci นั้นออกมาเพาะเลี้ยงใน drug-free medium, ปรากฏว่าในช่วงเวลา 1-3 ชั่วโมงแรกที่จุลินทรีย์มาอยู่ในสถานที่ใหม่, จุลินทรีย์นี้หยุดเจริญไประยะเวลาหนึ่ง ปรากฏการณ์ที่จุลินทรีย์ "ชะงัก" การเจริญเติบโตชั่วระยะเวลาหนึ่ง คือผลกระทบต่อจุลินทรีย์เมื่อหยุดปฏิชีวนะ Post antibiotic effect (PAE) หรือ Post-antibiotic suppression ปรากฏการณ์นี้ Eagle และคณะพิสูจน์ให้เห็นว่า PAE นั้นมีทั้งในสิ่งมีชีวิต และ ในหลอดทดลอง[2,3]

เพ็นนิศิลลิน หรือยาต้านจุลินทรีย์ใด ๆ ที่จะมีฤทธิ์ (efficacy) ทำลายปาโธเจนส์ดีหรือไม่นั้น ขึ้นอยู่กับหลักการที่สำคัญดังนี้

1.1 <u>เวลา</u> ที่ยาสัมผัสกับปาโธเจนส์นั้น

1.2 <u>ขนาดยา</u> ที่ปฏิชีวนะนั้นมีมากหรือน้อย เมื่อสัมผัสกับเชื้อที่ทำให้เกิดโรคในสิ่งมีชีวิตหรือในหลอดทดลอง และความเข้มข้นต้องมีค่ามากกว่า MBC* ของปาโธเจนส์นั้น ขนาดของยา (dosing regimens) คือความแรง หรือความเข้มข้นของยาต้านจุลินทรีย์/นน. ผู้ป่วย และมักมีขนาดเป็นมิลลิกรัมหรือยูนิตตามชนิดของปฏิชีวนะนั้น

1.3 <u>ชนิดของปฏิชีวนะกับปาโธเจนส์</u> การใช้ยาต้านจุลินทรีย์, เหมาะสมกับปาโธเจนส์เฉพาะมีความสำคัญในการแสดงประสิทธิภาพของยาต้านจุลินทรีย์นั้น ๆ

1.4 <u>ช่วงระหว่างเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะ</u> ถ้าสั้นเกินไปแม้ปาโธเจนส์ไม่เจริญเติบโตขึ้นมาใหม่ แต่จะมีปัญหาปฏิกิริยากลับของยา ช่วงระหว่างเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมต้องสัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้ และทำให้ระดับยาในร่างกายอยู่ในระดับ MIC** ตลอดเวลา

1.5 <u>ระยะเวลาที่ให้ยา</u> คือจำนวนระยะเวลารวมของช่วงระหว่างเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะซึ่งมักเป็นชั่วโมง เป็นต้นว่า กินยาทุก 4 ชั่วโมง และระยะเวลาที่กินยาชนิดนี้นาน 3 วัน

---

* Minimum Bactericidal Concentration.

** Minimum Inhibitory Concentration.

2. ความสำคัญของผลกระทบต่อจุลินทรีย์เมื่อหยุดปฏิชีวนะ (PAE)

PAE หมายถึง ช่วงเวลาที่มีผลกระทบเกิดขึ้น เมื่อได้เอายาต้านจุลินทรีย์ออกมาจากจุลินทรีย์ชั่วระยะหนึ่ง, ซึ่งผลที่เกิดขึ้นมีหลายแบบ[1,3,4] แต่เดิมปรากฏการณ์ PAE นี้มีผู้สังเกตกันเฉพาะในกลุ่มบัคเตรีแกรมบวก และสัมพันธ์กับเพ็นนิศิลลินเท่านั้น น่าสังเกตว่าในระยะ 10 ปีหลัง ๆ นี้ โรคติดเชื้อรุนแรงมักจะมีแนวโน้มว่า เกิดจากแอโรบส์ และแอนแอโรบส์ที่เป็น <u>แกรมลบบาศิลไล</u> 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 ต่อจุลินทรีย์แกรมลบบาศิลไลเพื่อประโยชน์ต่อแพทย์ผู้สั่งยา และต่อผู้ป่วยโรคติดเชื้อด้วย

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

2.1 <u>กลุ่มจุลินทรีย์แกรมบวก</u>[6]

ยา β -lactam ก่อค่า PAE เมื่อ

2.1.1 ยามีขนาดความเข้มข้นใกล้เคียงกับค่า MIC และใช้เวลาสัมผัสกันเป็นเวลาหลายชั่วโมงจึงเกิด PAE

2.1.2 ถ้ายามีขนาดความเข้มข้นสูง PAE เกิดขึ้นเร็ว (ประมาณ 1-2 ชั่วโมงหลังจากสัมผัสยา)

2.2 <u>กลุ่มบาศิลไล แกรมลบ</u>[7]

2.2.1 ถ้าความเข้มข้นของยา β -lactam น้อยจะไม่เกิด persistent suppression เพราะเมื่อเอายาออก, บาศิลไล แกรมลบจะเจริญได้ใหม่ทันที

2.2.2 ถ้าความเข้มข้นของยา β -lactam สูงพอจะไม่มีปรากฏการณ์ PAE ในช่วงเวลาหนึ่ง

สำหรับปฏิชีวนะประเภทอื่น เช่นที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน หรือการสร้าง RNA ของจุลินทรีย์นั้น จะต้องใช้เวลานานที่จุลินทรีย์นั้นจะเจริญเติบโตขึ้นใหม่ (Table 1)

3. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา ช่วงจังหวะที่ให้ยาและความสามารถต่อต้านจุลินทรีย์

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 มีผู้ศึกษาค้นคว้าอย่างกว้าง-ขวางแล้ว ในทางตรงกันข้าม ความรู้เรื่องขนาด-ช่วงจังหวะที่ให้ยา และช่วงเวลารวมที่ให้ยาต้านจุลินทรีย์ เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพยามากที่สุดนั้น ยังมีผู้ศึกษาและเข้าใจกันน้อย

การศึกษาในสิ่งที่มีชีวิตทางด้านนี้จำเป็นต้องมีสัตว์ทดลองช่วยเป็นแบบอย่างที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง pharmacokinetics กับผลของการต่อต้านจุลินทรีย์ของยาต้านจุลินทรีย์ในสัตว์ทดลองตัวเดียวกันนั้น ด้วยเหตุที่กล่าวมา จึงมีการใช้โคนขาของหนูเป็นตัวอย่าง(8,9)

3.1 การใช้ mouse thigh เพื่อการศึกษานี้ เพราะ;

3.1.1 สามารถตัดโคนขาของหนู ได้เร็วและสะดวก

3.1.2 การนับจำนวนจุลินทรีย์ที่ศึกษา และหาค่าของยาใน tissue fluid ได้ดีและแม่นยำ

3.1.3 ความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะ ใน interstitial fluid ของกล้ามเนื้อโคนขาของหนู จะเป็นปฏิภาคตรงกับระดับของยาใน serum(10) ฉะนั้นการฉีดไซโคลฟอสฟาไมด์เพื่อทำให้เป็น leuko penic mice(granulocytopenic mice)* จึงเหมาะสมที่จะเป็นตัวอย่างการทดลองต่อไป

4. กลวิธานการก่อปรากฏการณ์ PAE และการ "แยก" ยาต้านจุลินทรีย์ที่สัมผัสกับจุลินทรีย์ออกจากกันตามเวลาที่กำหนด

4.1 กลวิธานการก่อปรากฏการณ์ PAE

การสัมผัสต่อยาต้านจุลินทรีย์บางชนิดเกิดการระงับการเติบโตของจุลินทรีย์ชั่วขณะหนึ่งกลวิธานการเกิดเนื่องจากยาต้านจุลินทรีย์ที่สัมผัสกับตัวปัคเตรีนั้นมีขนาดน้อยไป และก่ออันตรายไม่วิกฤต (non lethal damage) ต่อจุลินทรีย์เพียงเล็กน้อย ดังนี้;

---

* absolutely granulocytopenia (granulocyte count- - - - - - 50/mm.^{3})

4.1.1 ทำให้ผนังเซลล์จุลินทรีย์ชำรุด

ปฏิชีวนะบางชนิดสามารถทำลายผนังเซลล์จุลินทรีย์เป็นบางส่วน* ตรงบริเวณจำเพาะผนังจุลินทรีย์ที่อ่อนแอเท่านั้น การทำงานของปฏิชีวนะนี้เป็นเหตุให้จุลินทรีย์ "ชะงัก" การเจริญเติบโตไปชั่วระยะเวลาหนึ่ง ยาที่ก่อกลวิธาน PAE นี้คือ เพ็นนิซิลลินจี, เซฟาโลทิน และแวนโดไมซิน

4.1.2 ออกฤทธิ์ต่อ ribosome ของจุลินทรีย์(ribosomal inhibitors)

ยาต้านจุลินทรีย์หลายชนิดสามารถ "ยับยั้ง"** bacterial ribosome โดยการจับกับ receptors 23 S หรือ RNA บน 50 S-ribosomal subunit ของตัวจุลินทรีย์ ทำให้บัคเตรี "ชะงัก" การเจริญเติบโตไป เพราะ ribosome เป็นส่งสำคัญในการควบคุมการสร้างโปรตีนของจุลินทรีย์ ยาต้านจุลินทรีย์บางชนิดมีความสามารถจับกับ 30 S ribosomal subunits ก่อการ "ยับยั้ง" การสร้างโปรตีนของจุลินทรีย์เช่นเดียวกัน[11] อย่างไรก็ดี แม้ว่าการ "ยับยั้ง" การสร้างโปรตีนของจุลินทรีย์เป็นแบบถาวรก็ตาม (irreversible) แต่ก็เป็นเพียงบาง fraction ของยา Ribosomal subunit อีกหลายยูนิตที่ไม่ถูกยับยั้ง[12] ซึ่งหมายความว่า ยาต้านจุลินทรีย์กลุ่มนี้ทำอันตรายต่อการสร้างโปรตีนของจุลินทรีย์ชั่วคราวไม่สมบูรณ์ ฉะนั้นเมื่อ "แยก" จุลินทรีย์จากปฏิชีวนะดังกล่าว, จุลินทรีย์จะ "เจริญเติบโตใหม่" หลังจาก "ชะงัก" การเจริญเติบโตไปชั่วระยะเวลาหนึ่ง (ดูแผนภูมิประกอบ) ยาต้านจุลินทรีย์ในกลุ่มนี้ คือ อีรีย์โธมัยคิน และเตตระคัยคลิน เป็นต้น

4.1.3 ออกฤทธิ์ฆ่าจุลินทรีย์เร็ว (rapid bactericidal effect)

ยาประเภทที่ฆ่าจุลินทรีย์ได้เร็ว เมื่อให้ยาไม่เต็มขนาด(non-lethal effect) แม้ว่ายานี้จะมีสมบัติเกาะติดอย่างถาวร กับ ribosomes ของจุลินทรีย์[12] แต่จำนวนยาน้อยไป ฉะนั้นจุลินทรีย์บางตัวจึงชะงักการเจริญเติบโตชั่วขณะหนึ่ง เมื่อหมดฤทธิ์ของยา จุลินทรีย์จะเจริญเติบโตใหม่ทันที ยากลุ่มนี้คือ แอมมิโนกลัยโคซัย เช่น เจนตามิซิน เป็นต้น

4.2 การแยกจุลินทรีย์ออกจากยาปฏิชีวนะทำได้หลายวิธี เช่น

4.2.1 การปั่นด้วยความเร็วสูง ทำให้จุลินทรีย์รวมกันอยู่ที่ก้นหลอด แยกเอา supernatant fluid ซึ่งเป็นยาต้านจุลินทรีย์ออก นำจุลินทรีย์ที่ก้นหลอดไปเลี้ยงใน antibiotic free-broth เพื่อศึกษาต่อไป (Figure 1)

---

*limit persistance to bacterial cell wall damage at specific bacterial binding site.

**blocking agents.

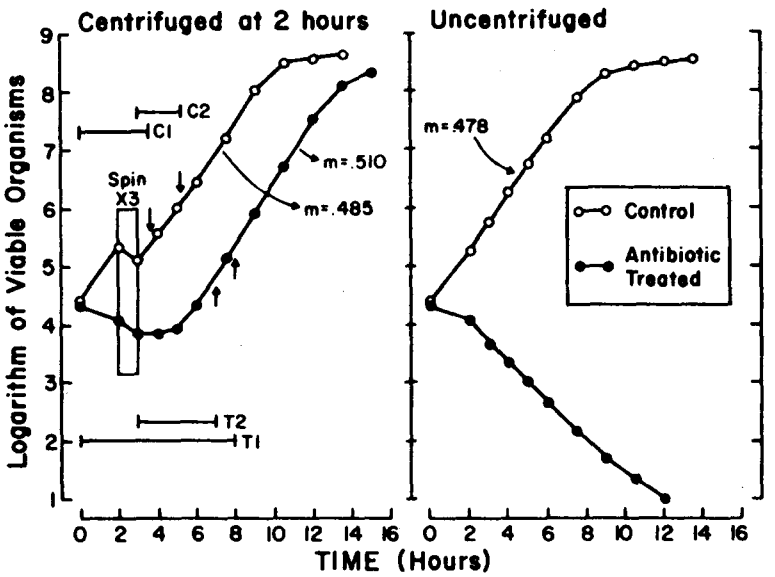


Figure 1 Effects of 0.5 μg of penicillin G/ml on growth of *Staphylococcus aureus* strain 6538P. Growth of test cultures are depicted by solid circles (●), and growth of controls by open circles (○). *Left,* graphs representing cultures centrifuged three times at 17,600 g. *Right,* graphs representing growth of uncentrifuged controls (○) and growth of a test culture exposed continuously to penicillin (●). 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)

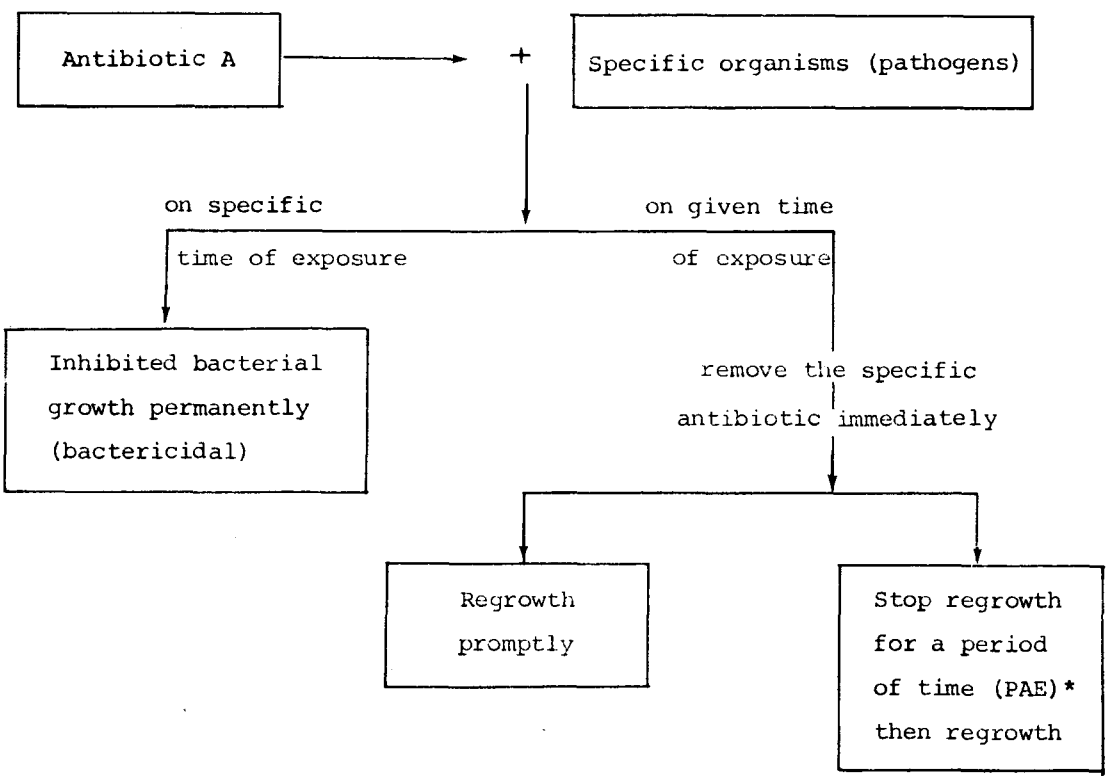
4.2.2 การเติมเอ็นซัยม์ β - lactamase เพื่อแยกยาต้านจุลินทรีย์ประเภท β -lactams เช่น ปฏิชีวนะคาร์เบนนิซิลลิน (13)

4.2.3 การทำให้เจือจางมาก ๆ โดยการทำ 100-1000 fold-dilution แล้วรีบ subculture จุลินทรีย์ดังกล่าวลู่ drug free broth

4.2.4 เติมเอ็นซัยม์บางชนิดเพื่อทำลายฤทธิ์ของยาต้านจุลินทรีย์ เช่นการใช้เอ็นซัยม์ไทมิดีนฟอสฟอรีเลส เพื่อยับยั้งฤทธิ์ของ ไทรเมโทรพริม ทำให้จุลินทรีย์ก่อ PAE ได้หรือไม่สุดแต่กรณี (ดูแผนภูมิ)

แผนภูมิ แสดงผลลัพธ์ต่างๆเมื่อยาต้านจุลินทรีย์

สัมผัสกับบัคเตรี หรือปาโธเจนส์ ชั่วระยะเวลาหนึ่ง +



* PAE = Post antibiotic effect (interval)

\+ แผนภูมิ โดยผู้เรียบเรียง.

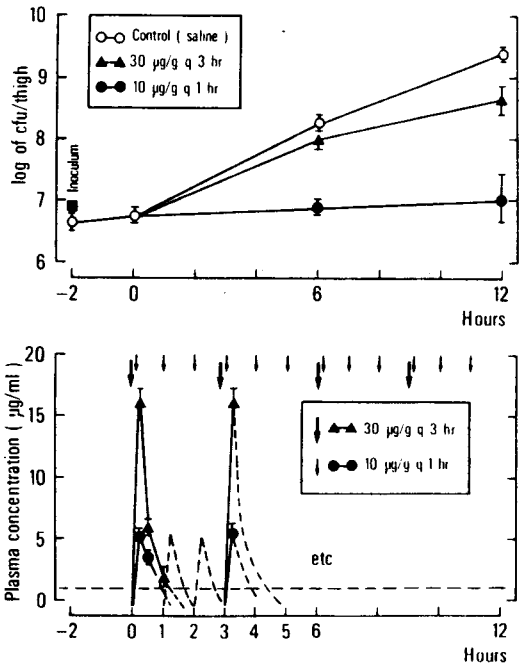


Figure 2 Kinetics of sub-MIC levels of ticarcillin and the corresponding effect on *Pseudomonas aeruginosa* strain ATCC 27853 in the same granulocytopenic mice. *Top,* growth kinetics of *P.aeruginosa* in vivo. Each point represents the geometric mean ± SD number of cfu per thigh in three mice. The differences 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 μg/g, respectively). Each point stands for the mean ± SD plasma level in three mice. Limit of detectability (1 μg/ml) = (- - -). (14)

5. ปฏิชีวนะที่สัมพันธ์กับปรากฏการณ์

PAE

PAE จะเกิดขึ้นหรือไม่นั้นขึ้นอยู่กับขนาดของยา, ช่วงระหว่างเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะของยา และ indicator organisms เช่น

5.1 <u>ผลในหลอดทดลอง</u>

ปฏิชีวนะเจนต้ามัยคิน เมื่อสัมผัสกับ *E.coli* หรือ *P.aeruginosa* (in vitro) จะเกิดมี PAE ขึ้นเมื่อแยก *E.coli* หรือ *P.aeruginosa* ออก โดยทำ 100-1000 fold dilution แล้ว subculture จุลินทรีย์ดังกล่าวลู่ drug free broth, *E.coli* และ *P.aeruginosa* จะคืนชีพใหม่

5.2 <u>ผลในสิ่งมีชีวิต</u>

ยาต้านจุลินทรีย์ที่แสดงปรากฏการณ์ PAE ใน mouse thigh model คือ

กลุ่มแอมมิโนไกลโคไซด์ ซึ่งก่อเกิดปรากฏการณ์ PAE ราว ๆ 2-8 ชั่วโมง

เมื่อเอาแอมมิโนไกลโคไซด์ ออกจากการสัมผัสกับจุลินทรีย์ชุดเดียวกันนั้น[14,15]

ยาเบตาแลคแตมกับจุลินทรีย์กลุ่มดังกล่าวจะก่อให้เกิดผลการต่อต้านบัคเตรีภายหลัง เมื่อระดับความเข้มข้นของปฏิชีวนะในน้ำเลือด หรือน้ำในร่างกายมากกว่าค่า MIC เล็กน้อยเท่านั้น

5.3 Non PAE-phase ในสิ่งมีชีวิตและในหลอดทดลอง

ปฏิชีวนะมอกซาแลคแตม เมื่อให้สัมผัสกับจุลินทรีย์ที่กล่าวมา และใช้วิธีการเช่นเดียวกับเจนต้ามัยคิน ปรากฏว่าไม่เกิดปรากฏการณ์ PAE* เหมือนยาต้านจุลินทรีย์เจนต้ามัยคิน ยาต้านจุลินทรีย์อื่น ๆ ที่ไม่ก่อปรากฏการณ์ PAE คือ แอมพิซิลลิน, เซฟาโซลิน, เซโฟเพอราโซน และไทคาร์ซิลลิน เมื่อสัมผัสกับจุลินทรีย์ *E.coli, K.pneumoniae* และ *P.aeruginosa* ซึ่งเห็นได้ชัดเมื่อศึกษา serum และ tissue level ของยาต้านจุลินทรีย์ดังกล่าวในmouse model ที่จำนวนยาลดลงต่ำกว่าค่า MIC ของจุลินทรีย์ที่ทดสอบ, จุลินทรีย์เหล่านี้จะเจริญเติบโตใหม่ทันที แสดงว่าไม่มีปรากฏการณ์ PAE

5.4 ขนาดยา และระยะเวลาที่ให้ยากับปรากฏการณ์ PAE

การศึกษาในสัตว์ทดลองโดยแสดงการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต้านจุลินทรีย์ เมื่อใช้ขนาดเท่ากัน แต่การให้ยาโดยแบ่งขนาดยา และระยะเวลาที่ให้ยาต่างกัน[16]

กลุ่มที่ 1 ให้แบบต่อเนื่องกัน ทุกชั่วโมง (hourly)

กลุ่มที่ 2 แบ่งให้เป็นแบบไม่ต่อเนื่องกัน (3 หรือ 4 ช.ม./ครั้ง)

การศึกษาแบบนี้ ใช้ neutropenic mice (thigh infection mouse model) และวัดประสิทธิภาพของยาต้านจุลินทรีย์ถือเอา ปริมาณการลดของจำนวนบัคเตรี (เป็น c f u/thigh)** ในระยะเวลา 6 หรือ 8 ชั่วโมง การศึกษาใช้ยาต้านจุลินทรีย์ไทคาร์ซิลลิน และ เซโฟเพอราโซน กับ indicator organisms คือ *P.aeruginosa* และ *K.pneumoniae* ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า การบริหารยาแบบต่อเนื่องกัน ดีกว่าแบบไม่ต่อเนื่องกันเพราะไม่มี PAE-phase[15] ในกลุ่มที่ 2 จะมีระดับยาในน้ำเลือดระหว่างเวลาที่ให้ยาหรือระดับยาในเนื้อเยื่อต่ำกว่าค่า MIC อยู่นานราว 1 ช.ม. เป็นอย่างน้อย โอกาสเกิด PAE จึงมีได้มาก แม้กระทั่งการใช้ไทคาร์ซิลลิน กับ *P.aeruginosa* ในneutropenic mice ที่ทำให้เกิดตัวอย่างเยื่อบุช่องท้องอักเสบ[16] ผลการศึกษาเห็นได้ชัดเช่นเดียวกันว่า แบบต่อเนื่องกันดีกว่า

---

* Lack of suppressive effect.

** Colony forming Unit.

5.5 <u>จุลินทรีย์แกรม-บวก กับการเกิด PAE</u>

อย่างไรก็ตาม มีคณะผู้วิจัยพยายามศึกษาในสิ่งมีชีวิตใน mouse thigh model โดยใช้เพ็นนิซิลลิน จี กับจุลินทรีย์แกรมบวก *S.pneumoniae* ไม่เห็นค่า PAE ชัดเจน แม้ว่าในระยะสุดท้ายจะมีค่าขนาดยารวมทั้งหมดเท่ากันทั้ง 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 และจัดขนาดและวิธีให้ยาเป็นแบบไม่ต่อเนื่องกัน ถ้ามีปรากฏการณ์ PAE ย่อมแสดงว่าการรักษาไม่ได้ผลดี

6. ข้อดีของปรากฏการณ์ PAE

เท่าที่ได้อธิบายมา พอสรุปได้ว่า PAE ในสิ่งมีชีวิต จากการศึกษาหลาย ๆ สถาบันชี้ให้เห็นว่า

6.1 การให้ยาต้านจุลินทรีย์แบบให้ยาต่อเนื่องกัน มีประสิทธิภาพดีกว่าแบบไม่ต่อเนื่องกัน

6.2 ยาที่มี serum half-life สั้น ควรจะใช้ขนาดของยาต่อเนื่องกัน เช่น เพ็นนิซิลลินที่ใช้กันเป็นประจำ (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 ทำให้การหลั่งทางเซลล์ท่อไตน้อยลง เมื่อเป็นเช่นนี้ ยาเหล่านี้ไตขับออกทาง glomerular filtration และ rate of filtration ขึ้นอยู่กับ fraction of free drug เหล่านี้[19]

เซฟไตรธาโซน เป็นเซฟฟาโลสปอรินส์ ชนิดรุ่นที่ 3 ที่มีการจับโปรตีนมากที่สุด และมี half life ยาวที่สุด (ประมาณ 8 ชั่วโมง)[20] การให้ขนาดครั้งเดียว 1 กรัม จะทำให้มีระดับในน้ำเลือดเหนือกว่า 5 ไมโครแกรม/มล. นานราว 24 ชั่วโมง ฉะนั้นเซฟไตรอาโซนจึงเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับ phamacokinetic requirments ที่ทำให้มีฤทธิ์ต่อต้านจุลินทรีย์มากที่สุดในบรรดายา 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 <u>ซึ่งผิดกับยาเมื่ออยู่ในตัวผู้ป่วย</u> ปฏิชีวนะในผู้ป่วยมิได้มี "ระดับคงที่" และจะไม่สม่ำเสมอ[21,22] ความสามารถต่อต้านเมื่อมีกับจุลินทรีย์จำนวนมากในร่างกายผู้ป่วย (Figure 2) PAE จึงมีความสำคัญมากกว่า MIC

ในหลอดทดลองนั้น ความเข้มข้นของยา และช่วงเวลาที่จุลินทรีย์สัมผัสกับยาต้านจุลินทรีย์นั้นอยู่ใน logarithmic phase ของการเจริญเติบโตของบัคเตรีเท่านั้น ส่วนจุลินทรีย์ที่อยู่ใน PAE-phase อ่อนแอซึ่งแสดงให้เห็นใน leukopenic mice ซึ่งในหนูปกติ PAE phase pathogens จึงถูกเม็ดเลือดขาวทำลายได้โดยง่าย[8]

6.6 การหาค่า PAE นั้น มีแสดงอยู่แล้วใน Table 1 และการหาค่า PAE นี้ แม้ว่าจะไม่เป็นการตรวจขั้นพื้นฐานในห้องปฏิบัติการ แต่ก็แสดงให้เห็นความสำคัญในสิ่งมีชีวิต และช่วยให้ทราบว่าการรักษาได้ผลดีนั้น ต้องใช้ยาต้านจุลินทรีย์ ต่อปาโธเจนส์ให้เหมาะสม <u>เพื่อไม่ให้มีปรากฏการณ์ PAE</u>

อย่างไรก็ดี แม้ว่าในปัจจุบันการรักษาโรคติดเชื้อที่รุนแรง และก่อโดยจุลินทรีย์ที่ "<u>ดื้อต่อยา</u>" หลาย ๆ ชนิด ทำให้มีความจำเป็นที่จะต้องวิจัยเพื่อหายาต้านจุลินทรีย์ใหม่ ๆ อยู่เสมอ เพื่อรักษาโรคติดเชื้อดังกล่าว ซึ่งยาที่สังเคราะห์กันขึ้นในระยะหลังนี้ มักจะมีราคาแพง

ฉะนั้น แพทย์ทั่ว ๆ ไปในเวชปฏิบัติทั่วไปก็ดี, เศรษฐฐานะของผู้ป่วยก็ดี, การซื้อยาโดยเสรี, บางครั้งประชากรส่วนใหญ่จึงไม่มีโอกาสได้ใช้ปฏิชีวนะที่มีราคาสูงนี้ และต้องถึงกับเสียชีวิตไปอย่างน่าเสียดายเนื่องจากโรคติดเชื้อที่รุนแรงนั้น

การศึกษาปรากฏการณ์ PAE ชี้ให้เห็น (Figure 1,2) ว่าถ้าได้มีการศึกษาขนาดของยากับยาต้านจุลินทรีย์ที่มีอยู่ในปัจจุบันกันอย่างจริงจังในสิ่งมีชีวิต เพื่อให้แพทย์ได้ใช้ยาที่มีอยู่ในตลาด และราคาพอสมควร โดยให้ขนาดที่สมควร และถูกต้องจนไม่มีปรากฏการณ์ PAE ไม่มีปฏิกิริยากลับของยา ผู้เรียบเรียงเชื่อว่าจะมีประโยชน์ต่อประชากรมากกว่าตั้งหน้าสังเคราะห์ยาใหม่ที่ราคาแพงมาก และปาโธเจนส์ก็จะมีการดื้อยามากขึ้นไปทุกที <u>ไม่มีวันจบสิ้น</u>.

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 againse 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,Nightingle C,Quintaliani R, Tilton R.Combination antibiotic therapy in vivo and in vitro assessment of mode of administration. In Spitzy 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 prophylaxia 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