

## Big Dose or Small Dose!

บุษบา จินดาวิจักษณ์, ภ.บ.,วท.ม. (เภสัชศาสตร์), Ph.D. (Pharmacokinetics)\*; สุวัฒนา จุฬาววัฒนทล, ภ.บ., วท.ม. (เภสัชศาสตร์), Ph.D. (Clinical Pharmacokinetics)\*; ปรีชา มณฑกานติกุล, ภ.บ., Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด)\*

คอลัมน์นี้มุ่งเน้นนำเสนอตัวอย่างผู้ป่วยหรือคำถามทางคลินิกที่น่าสนใจ เพื่อส่งเสริมให้เภสัชกรโรงพยาบาลมีทักษะในการวิจัยทางเภสัชกรรม ซึ่งแตกต่างจากการวินิจฉัยโรคโดยแพทย์ กล่าวคือ เภสัชกรเป็นบุคลากรสาธารณสุขที่ได้รับการอบรมและฝึกฝนเกี่ยวกับยาในทุกๆ ด้านเพื่อให้เป็นผู้เชี่ยวชาญด้านยา จึงมีความสามารถในการคิดเพื่อค้นหา ประเมิน แก้ไข และป้องกันปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาตามหลักการของการบริหารทางเภสัชกรรม โดยใช้อรรถกถาความรู้ทางเภสัชศาสตร์ทุกสาขา อย่างไรก็ตาม เภสัชกรโรงพยาบาลบางส่วนยังขาดทักษะดังกล่าว ทำให้การวิจัยทางเภสัชกรรมขาดความสมบูรณ์และไม่เห็นเป็นรูปธรรม ขาดความลุ่มลึกในการปฏิบัติวิชาชีพ ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยาในที่สุด

ขนาดยาและระยะห่างในการให้ยาเป็นสิ่งสำคัญที่จะกำหนดประสิทธิผลในการรักษาหรืออาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เนื่องจากขนาดยาและระยะห่างในการให้ยาจะสัมพันธ์โดยตรงกับระดับยาในเลือดและระดับยาในเนื้อเยื่อ ซึ่งส่งผลต่อระดับยาบริเวณตัวรับ (receptor) หรือบริเวณที่มีเอนไซม์อยู่ ทำให้ยาสามารถจับกับตัวรับ หรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ อันจะมีผลต่อประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ในการรักษาด้วยยา อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาขนาดยาและระยะห่างในการให้ยาจากตำรายา แนวทางการรักษา หรือการศึกษาวิจัยต่างๆ จะพบเสมอว่าขนาดยาและระยะห่างในการให้ยาจะกำหนดเป็นช่วงกว้างๆ ทำให้ไม่สามารถระบุถึงขนาดยาที่เหมาะสมได้อย่างแท้จริง หรือมีขนาดยาที่หลากหลาย ส่งผลให้การสั่งขนาดและระยะห่างของการให้ยามีความ

หลากหลายแตกต่างกันในแต่ละสถาบันทางการแพทย์ จนเป็นเหตุให้เภสัชกรโรงพยาบาลได้รับคำถามจากบุคลากรสาธารณสุขสาขาอื่นๆ เสมอว่า ขนาดยาและระยะห่างในการให้ยาใดจึงจะถูกต้องและเหมาะสมและไม่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความล้มเหลวในการรักษา หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง การที่เภสัชกรโรงพยาบาลจะตอบคำถามนี้ได้ จำเป็นจะต้องมีองค์ความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยารวมถึงความสามารถในการประเมินสภาวะของผู้ป่วยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา และการวางแผนการติดตามผลการรักษาอย่างเป็นระบบ

### กรณีศึกษา

นาย ช. อายุ 40 ปี น้ำหนัก 55 กิโลกรัม ได้เข้ารับตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากมีไข้ ไอ หอบ

\* ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เหนื่อย 2 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในชุมชน (community-acquired pneumonia; CAP) และสั่งยา ceftriaxone 1 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับ azithromycin อีก 3 วันต่อมา ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น แพทย์จึงเปลี่ยนเป็น ceftriaxone 2 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ azithromycin พบว่า ผู้ป่วยเริ่มมีอาการดีขึ้น เภสัชกรโรงพยาบาลตรวจสอบขนาดยา ceftriaxone พบว่า ในตำราแนะนำให้ 1-2 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 12-24 ชั่วโมง ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรคติดเชื้อ เภสัชกรจึงเกิดความสงสัยว่าขนาดยา ceftriaxone 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง น่าจะไม่แตกต่างจาก 2 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง เนื่องจากขนาดยาอยู่ในขอบเขตที่ตำราแนะนำ

#### การวินิจฉัยทางเภสัชกรรม

ผู้ป่วยเป็นโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในชุมชน ซึ่งเชื้อส่วนใหญ่ที่เป็นสาเหตุ จะเป็น *Streptococcus pneumoniae* หรือ *Haemophilus influenzae* และอาจติดเชื้อในกลุ่ม atypical bacteria ร่วมด้วย เช่น *Mycoplasma pneumoniae* เป็นต้น แนวทางในการรักษาโรคทั้งในและต่างประเทศ จึงแนะนำให้ใช้ยาด้านจุลชีพร่วมกัน 2 ชนิด โดยชนิดแรกจะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *S. pneumoniae* และ *H. influenzae* ได้ และชนิดหลังจะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *M. pneumoniae* เช่น ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin ตามลำดับ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ ceftriaxone 1 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับ azithromycin ตามแนวทางในการรักษาโรค แต่กลับพบว่า ผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้น แต่เมื่อเปลี่ยนขนาดยาเป็น ceftriaxone 2 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับ azithromycin ผู้ป่วยกลับมี

อาการดีขึ้น เภสัชกรโรงพยาบาลจะต้องวิเคราะห์ว่า เหตุใดการให้ ceftriaxone 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง จึงไม่ได้ผล โดยวิเคราะห์อย่างเป็นระบบ ดังนี้

**1. Indication (ข้อบ่งใช้)** ผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ และผู้ป่วยไม่ได้ติดเชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* หรือ *M. pneumoniae* แต่เป็นโรคติดเชื้อชนิดอื่นๆ ที่พบได้น้อยกว่า เช่น *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, cytomegalovirus pneumonia, *Mycobacterium avium-complex* pneumonia ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยโรคเอดส์ หรือผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไขกระดูก

**2. Efficacy (ประสิทธิภาพ)** มองเป็นลำดับได้ดังนี้

2.1 ยา ceftriaxone และ azithromycin ไม่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, และ *M. pneumoniae* ตามลำดับ

2.2 ยา ceftriaxone และ azithromycin มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, และ *M. pneumoniae* ตามลำดับ แต่สำหรับโรงพยาบาลแห่งนี้ พบรายงานของ antibiogram ว่า เชื้อทั้งสามชนิดคือตัวยาต้านจุลชีพ 2 ชนิดนี้แล้วหรือมีความไวต่อยาต้านจุลชีพ 2 ชนิดนี้ต่ำกว่าร้อยละ 50

2.3 ยา ceftriaxone และ azithromycin หมดอายุ

2.4 ยา ceftriaxone และ azithromycin ยังไม่หมดอายุ แต่ถูกเก็บในสภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม ทำให้ยาเสื่อมสภาพ

2.5 ผสมยา ceftriaxone และ azithromycin ในสารละลายที่ไม่เหมาะสม

2.6 ผสมยา ceftriaxone และ azithromycin ในสารละลายที่เหมาะสม แต่ทิ้งไว้นานเกินไป จนยาสลายตัว

2.7 ผสมยา ceftriaxone และ azithromycin ในขนาดยาที่น้อยกว่าขนาดที่แพทย์สั่ง

2.8 ผู้ป่วยไม่ได้รับยา ceftriaxone และ azithromycin เนื่องจากให้ยาแก่ผู้ป่วยผิดราย

2.9 ให้ยา ceftriaxone และ azithromycin ร่วมกันหรือร่วมกับยาอื่นในสายให้หน้าเกลือเส้นเดียวกัน ทำให้เกิดการเข้ากันไม่ได้ (incompatibility) ระหว่างยา

2.10 ให้ยา ceftriaxone และ azithromycin ในอัตราการหยดยาที่ช้าเกินไป ทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดต่ำกว่าปกติ

2.11 ให้ยา ceftriaxone และ azithromycin โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากสายให้หน้าเกลือหลุดโดยบังเอิญ และยังไม่สามารถแทงเส้นเลือดใหม่ได้

2.12 ลืมให้ยา ceftriaxone และ azithromycin ในบางครั้ง

ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่ส่งผลให้เภสัชจลนศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลงไป เช่น บวมหน้า มีอัลบูมินในเลือดต่ำ ส่งผลให้ระดับยาในเลือดลดลง และยาอิสระในเลือดเพิ่มขึ้นแต่ถูกกำจัดออกไปจากร่างกายได้เร็วขึ้น ตามลำดับ

**3. Safety (ความปลอดภัยในการใช้ยา)** มองเป็นลำดับได้ ดังนี้ ยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยทนไม่ได้ จึงปฏิเสธการรับยา

**4. Adherence (การใช้ยาตามสั่ง)** ไม่มีประเด็น

**5. Cost (ราคายาเหมาะสมกับเศรษฐกิจ)** ไม่มีประเด็น

จากประเด็นต่างๆ ข้างต้น เภสัชกรโรงพยาบาลควรสืบค้นและพิสูจน์ว่า การไม่ตอบสนองต่อ ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin ในช่วงแรก แต่กลับตอบสนองต่อ ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin

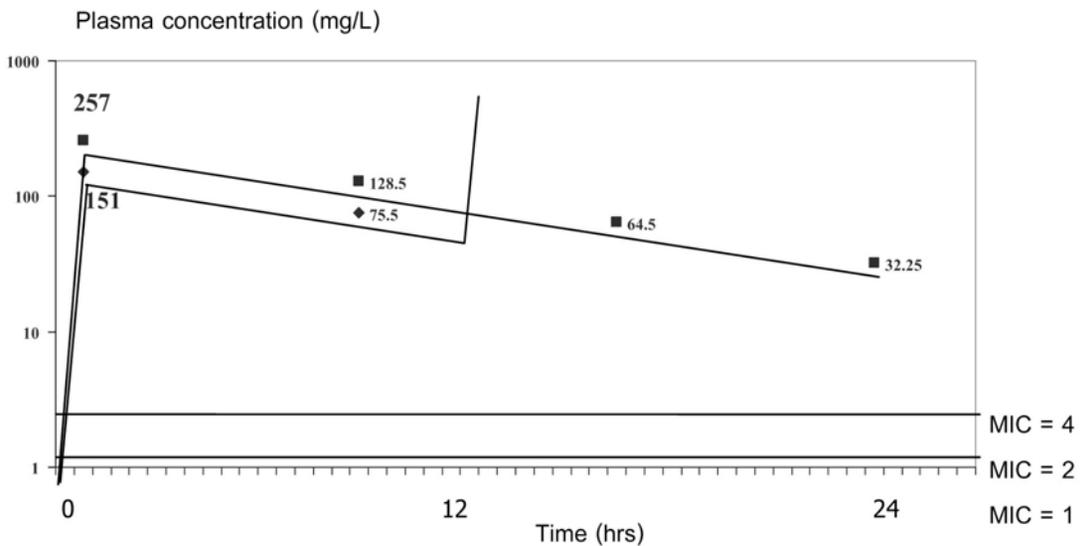
ในช่วงหลังเกิดจากประเด็นใด ในผู้ป่วยรายนี้ พบว่าแพทย์วินิจฉัยโรคปอดอักเสบจากเชื้อในชุมชนถูกต้องแล้ว เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงเข้ากับโรคติดเชื้อดังกล่าว รวมทั้งมีผลการถ่ายภาพรังสีปอดยืนยันว่า มีการแทรกซึม (infiltration) จริง ผู้ป่วยไม่ได้เข้าโรงพยาบาลเลยตั้งแต่ 1 ปี ที่ผ่านมา จึงไม่น่าจะเป็น hospital-acquired pneumonia รวมทั้งผู้ป่วยไม่มีประวัติภูมิคุ้มกันบกพร่อง จึงสามารถตัดเชื้ออื่นๆ ที่เป็นสาเหตุออกไปได้

ยา ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin ถูกแนะนำให้ใช้ในโรคปอดอักเสบจากเชื้อในชุมชนจริง ข้อมูลจาก antibiogram ของโรงพยาบาลแห่งนี้ในปี พ.ศ. 2550 พบว่า ความไวของ *S. pneumoniae* และ *H. influenzae* ไวต่อ ceftriaxone ร้อยละ 70 ซึ่งลดลงจากปี พ.ศ. 2549 ซึ่งยามีความไวถึงร้อยละ 90 ในขณะที่เชื้อ *M. pneumoniae* ของประเทศไทยไม่มีข้อมูลการดื้อยาในกลุ่ม macrolides เมื่อตรวจสอบการเก็บยาที่ฝ่ายเภสัชกรรมและการเก็บยาในหอผู้ป่วย เป็นไปอย่างเหมาะสม ไม่มีการเก็บยาในตู้ที่แดดส่องถึง ยาทั้งสองชนิดถูกผสมในสารน้ำ 0.9% sodium chloride ซึ่งเข้ากับยาทั้งคู่ได้ และให้แก่ผู้ป่วยหลังจากผสมยาแล้วไม่เกิน 2 ชั่วโมง ซึ่ง ceftriaxone หลังเจือจางให้มีความเข้มข้น 10-40 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จะคงตัวนาน 2 วัน ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส และ azithromycin หลังเจือจางให้มีความเข้มข้น 1-2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จะคงตัวนาน 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ขนาดยาที่นำมาผสมถูกต้อง ให้ผู้ป่วยทุกราย ไม่ได้ให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกับยาอื่นๆ ในสายให้หน้าเกลือเดียวกัน เช่น ไม่ได้ให้ ceftriaxone ร่วมสายหน้าเกลือเดียวกับยาด้านจุลชีพกลุ่ม aminoglycosides ยา ceftriaxone ถูกหยุดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที และ azithromycin ถูกหยุดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง ซึ่งอัตราการ

หยุดยาทั้งสองชนิด ไม่มีผลต่อระดับยาในเลือด เนื่องจากยาทั้งคู่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่าอัตราการหยุดยามากกว่า 6 เท่า กล่าวคือ ceftriaxone และ azithromycin มีค่าครึ่งชีวิต 5-9 ชั่วโมง และ 68 ชั่วโมง<sup>1</sup> ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ยาทั้งคู่ถูกหยุดเข้าหลอดเลือดดำจริง ไม่ได้ถูกฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และได้รับยาทั้งคู่ครบทุกครั้ง ไม่มีการลืมให้ยาผู้ป่วยไม่ได้มีสภาพร่างกายที่มีผลเปลี่ยนเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น ไม่ได้บวมหน้า และไม่มีภาวะอัลบูมินต่ำ ผู้ป่วยไม่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ทำให้ต้องหยุดยา

ถึงแม้ว่า การให้ยา ceftriaxone ในขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง กับ 2 กรัม วันละ 1 ครั้ง จะได้ขนาดยาใน 1 วันเท่ากัน แต่สิ่งที่แตกต่างกัน คือ ระดับยาสูงสุดในเลือด กล่าวคือ ceftriaxone ในขนาด 2 กรัม จะมีระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่ายาในขนาด 1 กรัม (257 มิลลิกรัม/ลิตร และ 151 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้ มีคุณสมบัติในการ

ฆ่าเชื้อแบบ time-dependent killing activity ซึ่งไม่ต้องการระดับยาในเลือดสูงกว่า minimum inhibitory concentration (MIC) มาก แต่ต้องสูงอย่างน้อย 2-4 เท่าของ MIC และต้องมีระดับยาเหนือ MIC (T>MIC; time above minimum inhibitory concentration) อย่างน้อยครึ่งหนึ่งของระยะห่างของการให้ยา จึงจะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อได้ดี ซึ่งการให้ยานี้ในขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง หรือ 2 กรัม วันละ 1 ครั้ง จะให้ T>MIC มากกว่าร้อยละ 50 ทั้ง 2 แบบ แม้ว่าเชื้อจะมี MIC สูงถึง 4 มิลลิกรัม/ลิตรก็ตาม<sup>2</sup> (รูป 1) แต่เมื่อพิจารณาอย่างลึกซึ้ง จะพบว่าผู้ป่วยไม่ได้ติดเชื้อในกระแสเลือด แต่ติดเชื้อในปอด ดังนั้น ระดับยาสูงสุดในปอด และ %T>MIC ในปอดจึงเป็นค่าที่กำหนดประสิทธิภาพในการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยรายนี้ เพราะเชื้อมีอัตราการดื้อยาเพิ่มสูงขึ้นจากปี พ.ศ. 2549 มาถึงปี พ.ศ. 2550 จึงมีความเป็นไปได้ที่ขนาดยา 1 กรัม อาจซึมผ่านเข้าไปในปอดได้ระดับยาต่ำกว่า MIC ของเชื้อในปอด การ



รูป 1 ระดับยา ceftriaxone ในเลือด เมื่อให้ในขนาด 1 กรัม หยุดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง (รูปสี่เหลี่ยมขนมเปียกปูน) และขนาด 2 กรัม หยุดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง (รูปสี่เหลี่ยม)<sup>2</sup>

ให้ยาในขนาดสูงขึ้นเป็น 2 กรัม จึงมีประโยชน์ทำให้ปริมาณยาในปอดเพิ่มสูงขึ้นและเพียงพอต่อการฆ่าเชื้อในปอด ดังนั้น ถึงแม้ว่ายา ceftriaxone จะเป็นยาในกลุ่ม time-dependent killing activity ซึ่งไม่จำเป็นต้องให้มีระดับยาสูงกว่า MIC มากเกิน 2-4 เท่าก็ตาม แต่ระดับยาในปอดจะต่ำกว่าระดับยาในเลือด การให้ยาในขนาดสูงขึ้นจึงเพิ่มโอกาสที่ระดับยาในปอดจะสูงจนสามารถฆ่าเชื้อได้

ดังนั้น ถึงแม้ว่ายา ceftriaxone ในตำรายาจะระบุขนาดยาและระยะห่างในการให้ยาเป็นช่วงกว้างๆ กล่าวคือ 1-2 กรัม ทุก 12-24 ชั่วโมง ทำให้ขนาดยาและระยะห่างในการให้ยามีถึง 4 แบบ กล่าวคือ 1 กรัม วันละ 1 ครั้ง หรือ 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง หรือ 2 กรัม วันละ 1 ครั้ง หรือ 2 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง การให้แบบใดจัดว่าถูกต้องตามตำรา แต่การพิจารณาเลือกขนาดยาใดและระยะห่างในการให้ยาแก่ “ผู้ป่วยรายใด” จำเป็นต้องอาศัยความรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยา รวมถึงระดับยาในเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อ เกสซ์กรโรงพยาบาลจึงต้องพิจารณาได้ว่า เมื่อให้ยาในขนาดและระยะห่างในการให้ยาต่างๆ กันแล้ว จะมีระดับยาในส่วนต่างๆ ของร่างกายเท่าใด โดยเฉพาะในอวัยวะที่ติดเชื้อ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายอาจต้องการขนาดยาที่แตกต่างกัน เช่น บางรายอาจต้องการ ceftriaxone 1 กรัม วันละ 1 ครั้ง หรือ 1 กรัม ทุก 12

ชั่วโมง หรือ 2 กรัม วันละ 1 ครั้ง หรือ 2 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง เกสซ์กรซึ่งเป็นบุคลากรสาธารณสุขที่มีความเชี่ยวชาญในเรื่องยา ที่หมายรวมถึงความเชี่ยวชาญในการระบุขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (individualization) ด้วย ดังที่เคยมีเกสซ์กรกล่าวว่า “...ขนาดยาที่ระบุในตำราเป็นเสมือนเสื้อที่มีขนาด S, M, และ L ผู้ป่วยบางคนอาจต้องการเสื้อเบอร์ S ในขณะที่บางคนต้องการเบอร์ L หากให้เสื้อเบอร์ S ในขณะที่บางคนต้องการเบอร์ L หากให้เสื้อเบอร์ L ก็อาจเกิดพิษจากยาได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ควรใส่เสื้อเบอร์ L แต่กลับได้เสื้อเบอร์ S ก็อาจล้มเหลวในการรักษาได้ ดังนั้น ผู้ที่จะสามารถระบุได้ว่า ผู้ป่วยใดเหมาะสมกับเสื้อขนาดใด ก็เสมือนการบอกได้ว่า ผู้ป่วยใดควรใช้ยาในขนาดใด ก็คือ เกสซ์กรนั่นเอง”

### บทสรุป

เกสซ์กรโรงพยาบาลควรระลึกเสมอว่า ขนาดยาที่ให้แก่ผู้ป่วยที่เลือกมาจากตำรายานั้น ไม่ใช่ขนาดยาที่จะให้แก่ผู้ป่วยตลอดการรักษาในโรงพยาบาล แต่เป็นขนาดยาเริ่มต้นเท่านั้น เกสซ์กรโรงพยาบาลจำเป็นต้องมีแผนการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา และปรับเปลี่ยนขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al. Drug Information Handbook International 2005-2006. Ohio: Lexi-Comp, 2005.
2. Ceftriaxone. In: Drugdex<sup>®</sup> system (internet database). Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex. Updated periodically.