

บทที่ 5
วิจารณ์ และสรุปผล



วิจารณ์

สาเหตุสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้การไต่ยาปฏิชีวนะไม่ได้ผล คือ เชื้อแบคทีเรียสร้างเอนซายม์ beta-lactamase เพื่อทำลายยาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam ดังนั้นในการคิดค้นหายาคิวใหม่ ๆ จึงพยายามปรับปรุงโครงสร้างทางเคมี เพื่อให้มีคุณสมบัติที่ทนต่อเอนซายม์ beta-lactamase ที่สร้างจากแบคทีเรียกลุ่มและกรับบวมทั้งหมด จากลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ CTX จะเห็นว่าการเติม methoxime group เข้าที่ 7-side chain ทำให้มีคุณสมบัติในการทนต่อเอนซายม์ได้มากขึ้น (19,76,81, 82,83) จึงออกฤทธิ์ได้กว้างขวางโดยเฉพาะอย่างยิ่งแบคทีเรียกรับบวมแห่งในกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น E.coli, Klebsiella พบว่า MIC ค่ามาก (1,2,3 20,37) จากผลการศึกษาค้างนี้ E.coli 5 พันธุ์ที่นำมาทดสอบความไว พบว่าไวต่อ CTX ทั้งหมด Van Landyt et al รายงานว่า E.coli ที่คือคือ first generation cephalosporin ก็ถูกยับยั้งโดย CTX ได้เช่นเดียวกับพันธุ์ที่ไวต่อ CTX (4) จากตารางที่ 5 ได้ผลการทดลองเช่นเดียวกันคือ E.coli ซึ่งคือคือ cephazolin ถูกยับยั้งโดย CTX ด้วย MIC เพียง 0.062 ไมโครกรัม/มล.

มีรายงานว่า Enterobacter aerogenes ไวต่อ CTX มากกว่า Enterobacter cloacae (5,6,14.21) ผลการศึกษานี้ได้ผลเช่นเดียวกัน Enterobacter aerogenes มีค่า MIC ของ CTX เพียง 0.062 ไมโครกรัม/มล. ในขณะที่ Enterobacter aerogenes มีค่า MIC ตั้งแต่ 0.125 ถึง 64 ไมโครกรัม/มล.

CTX เป็น cephalosporin ตัวแรกที่มีฤทธิ์ต่อ Pseudomonas aeruginosa แต่ไม่คัมภีร์ MIC 90 มีค่า 32-64 ไมโครกรัม/มล. (12,13,14,15,16) สำหรับ Pseudomonas aeruginosa จำนวน 6 พันธุ์ที่ได้จากผู้ป่วยครั้งนี้ มีค่า MIC 16-32 ไมโครกรัม/มล. อาจเป็นไปได้ว่า CTX ผ่าน outer membrane ของเชื้อเข้าสู่บริเวณเป้าหมาย (Target site) ได้ไม่คัมภีร์จึงทำให้ค่า MIC ค่อนข้างสูง ดังนั้นถ้าตรวจเพาะเชื้อที่เป็นสาเหตุ พบ Pseudomonas aeruginosa ควรพิจารณาเพิ่มขนาดของ CTX ให้สูงกว่าขนาดที่ใช้รักษาปกติทั่วไป

- การศึกษาถึงระดับความเข้มข้นของยาในเลือด, น้ำไขสันหลัง และปัสสาวะ วิธีที่ใช้ในการทดลองเป็นวิธีวิเคราะห์ทางจุลชีววิทยา (Microbiological assay) และเชื้อที่เป็น test organism คือ Bacillus subtilis ดังนั้นค่าความเข้มข้นของยาที่ได้จะเป็นค่ารวมของ CTX (Unchanged form) และ desacetyl CTX (metabolic product)

เมื่อให้การรักษาค่าย CTX ขนาดปกติคือ 100-200 มก./กก./วัน (ทุก 6-8 ชม.) จะโค้ระดับยาในเลือดสูงเพียงพอในการรักษา และระดับยาก่อนให้ยาครั้งต่อไปก็ยัง สามารถวัดได้

จากรายงานการศึกษาการให้ยาหลายครั้งติดต่อกัน (Multiple dose studies) ไม่พบว่ามีอาการสะสมยาในร่างกาย (Accumulation) (98) ในการศึกษาครั้งนี้ก็ได้ผล เช่นเดียวกัน คนไข้จำนวน 10 คน ขนาดของยาที่ให้คือ 100 มก./กก./วัน และระยะเวลาที่ให้ยา 5-21 วัน (ค่าเฉลี่ย 13.3 วัน) จากการวิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติ (T-test) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างระดับความเข้มข้นเฉลี่ยก่อนให้ยา dose แรก ๆ กับ dose สุดท้าย และระดับความเข้มข้นเฉลี่ย 1 ชม. หลังให้ยา dose แรก ๆ กับ dose สุดท้าย จึงพอจะสรุปได้ว่า เมื่อให้ยาในขนาดปกติต่อเนื่องทุกวันในช่วงระยะเวลาที่ให้การรักษาโรคติดเชื้อทั่วไป ไม่พบว่ามีอาการสะสมของยา

ในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตบกพร่อง (Impaired renal function) ครึ่งชีวิตของยาจะนานขึ้นและการขับถ่ายเปลี่ยนแปลงไป ทำให้ระดับของยาในเลือดสูงขึ้น (103,106) สำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ และมีการทำงานของไตผิดปกติ (ผู้ป่วยลำดับที่ 6,9) นั้น เมื่อให้การรักษาคด้วย CTX ไปแล้ว ปรากฏว่าเมื่อหายจากภาวะการติดเชื้อ หน้าที่ของไตจะดีขึ้น มีการขับถ่ายของยาได้มากขึ้น ระดับยาในเลือดก็จะลดลง ไม่เกิดการสะสมของยา ในเด็กแรกเกิดก็เช่นกัน เนื่องจากภาวะหน้าที่ของไตยังไม่สมบูรณ์ ทำให้มีระดับยาในเลือดสูงขึ้น (107) จะเห็นได้จากผู้ป่วยลำดับที่ 2 อายุ 10 วัน ใ้รับยา 100. มก/กก/วัน ระดับยาขึ้นสูงถึง 88 ไมโครกรัม/มล. และลดลงมาเหลือ 15 ไมโครกรัม/มล. ในเวลา 6 ชม. ดังนั้นในกรณีผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตผิดปกติดังกล่าว ควรพิจารณาขนาดของยาลงให้เหมาะสม

CTX ถูก deacetylation ที่ตับ ในรายที่ผู้ป่วยมีหน้าที่ของตับผิดปกติ deacetylation ของ CTX จะลดลง แต่ไม่ได้ทำให้การขับถ่ายของยาเปลี่ยนแปลงไป (138) เนื่องจาก CTX และ desacetyl CTX ถูกขับถ่ายส่วนใหญ่โดยไต ในผู้ป่วย 2 ราย (ลำดับที่ 4,5) ซึ่งมีหน้าที่ของตับผิดปกติมาก ใ้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น อาจเนื่องจากมี unchanged form เหลืออยู่มาก และในการทดสอบโดยวิธีทางจุลชีววิทยา ใช้ Bacillus subtilis เป็น test organism ซึ่ง Bacillus subtilis ไวต่อ CTX มากกว่า desacetyl CTX

ในภาวะที่มีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมอง จะพบระดับของ CTX ในน้ำไขสันหลังในปริมาณที่มากขึ้นเพียงพอในการรักษา(108,109) ในการศึกษาคครั้งนี้มีผู้ป่วย 2 ราย ใ้รับยารขนาด 100-200 มก/กก/วัน ใ้ระดับยาในน้ำไขสันหลังมีค่าสูงกว่า CTX ของเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตามก็ควรเพิ่มขนาดของยาให้สูงกว่าปกติ เพื่อจะกำจัดเชื้อได้แน่นอน

CTX ถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ ส่วนน้อยทางน้ำดี (98, 101, 102) ดังนั้นจึงพบว่า ระวังยาในบัสสภาวะสูงมาก เมื่อวัดที่ 12 ชม. หลังให้ยาก็ยังพบระดับยาในบัสสภาวะสูงอยู่ ดังนั้นการรักษารอคิดเชื้อทางเดินบัสสภาวะ อาจลดขนาดลง และแบ่งฉีดทุก 12 ชม. ได้

ในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตผิดปกติ พบว่าระดับยาในบัสสภาวะก็ยังสูง เนื่องจาก CTX ถูกขับถ่ายทาง Tubular secretion ได้ ถึงแม้ว่า Glomerular filtration จะลดลง ดังนั้นจึงสามารถรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินบัสสภาวะในขณะเดียวกันที่มีหน้าที่ของไตบกพร่องได้ผลดี

การประเมินผลทางคลินิกของการใช้ยา CTX ในผู้ป่วย 21 ราย ครั้งนี้มีการติดเชื้ออย่างรุนแรงของระบบต่าง ๆ 7 ระบบ บ้างรายมีการติดเชื้อหลายระบบ และมีเชื้อที่เป็นสาเหตุทั้งหมดเป็นแบคทีเรียที่เรียกว่าลบรูปแท่ง

P. Hanninen et al ได้ทำการประเมินผลทางคลินิกของการใช้ CTX ในการรักษารอคิดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง พบว่าได้ผลดีมาก อัตราการหายจากโรคสูงถึงร้อยละ 88 (139) และ Constantin J. Papadatos et. al ศึกษาการใช้ CTX รักษาโรคติดเชื้อที่รุนแรงในเด็ก พบว่ามีผู้ป่วยปอดอักเสบ 4 รายทุกรายหายจากโรคและเชื้อที่เป็นสาเหตุถูกกำจัดหมดสิ้น (140) แต่ทั้งนี้อัตราการหายจากโรคของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับเชื้อที่เป็นสาเหตุและโรคที่เป็นอยู่ด้วย ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยกลุ่มที่มีการติดเชื้อทางเดินหายใจ 7 ราย ที่น่าสนใจคือ ผู้ป่วยลำดับที่ 18 (D.C) เชื้อที่เป็นสาเหตุคือ Acinetobacter และ Enterobacter ได้รับ Amikacin มา 2 อาทิตย์แล้ว ไม่ได้ขึ้นจึงเปลี่ยนเป็น CTX ปรากฏว่าได้ผลดี อีกรายหนึ่งผู้ป่วยลำดับที่ 21 (S.K) เชื้อที่เป็นสาเหตุคือ Serratia ผู้ป่วยได้รับ Amikacin อยู่แล้ว เป็นวันที่ 17 ยังมีไข้สูงจึงเปลี่ยนเป็น CTX อาการดีขึ้นมาก จะเห็นได้ว่า CTX มีประโยชน์มากในกรณีที่ใช้ยาปฏิชีวนะอื่น ๆ แล้วไม่ได้ผล ดังนั้นผู้ใช้ยาจึงควรพิจารณา

เกินยาไว้ใช้ในเวลาจำเป็นจริง ๆ สำหรับผู้ป่วย 3 ราย ที่มีการประเมินผลว่า Failure นั้น รายแรก (ผู้ป่วยลำดับที่ 7) เชื้อที่เป็นสาเหตุคือ Pseudomonas aeruginosa ทั้ง ๆ ที่ได้เพิ่มขนาดของยาเป็น 200 มก/กก/วัน ก็ยังไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ กรณีนี้ควรได้พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ร่วมไปด้วย เช่น ยาในกลุ่ม Aminoglycoside ผู้ป่วยอีก 2 ราย เป็นโรคหัวใจอยู่แล้ว และอาการหนักมาก ให้การรักษาด้วย CTX ร่วมกับยาในกลุ่ม Aminoglycoside สามารถกำจัดเชื้อที่เป็นสาเหตุไปได้ แต่รายหนึ่งเสียชีวิตเนื่องจากเกิด Suprainfection ของเชื้อ

Pseudomonas aeruginosa และโรคที่เป็นอยู่ อีกรายเสียชีวิตเนื่องจากโรคที่เป็นอยู่

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะมี 4 ราย ทุกราย Improvement เชื้อที่เป็นสาเหตุมี 4 ชนิด ทุกพันธุกรรมกำจัดหมดสิ้น จะเห็นได้ว่าการรักษาการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะด้วย CTX ได้ผลดีมาก เช่นเกี่ยวกับการประเมินผลโดย S.W.B

Newsom et.al (141), Jose'Maria Casellas et. al (142) และ Constantin J. Papadatos et al(140) เนื่องจากระดับยาในปัสสาวะสูงมาก จึงอาจพิจารณาลดขนาดยาลงและให้ทุก 12 ชม. ได้ ในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตผิดปกติและมีการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะด้วย การรักษาคด้วย CTX ก็ได้ผลดี เนื่องจากระดับยาในปัสสาวะยังสูงอยู่ เพราะถึงแม้ว่า Glomerular filtration ลดลง แต่ยาก็ยังสามารถขับถ่ายทาง Tubular secretion ได้ เชื้อที่เป็นสาเหตุบางพันธุ์ เช่น Moraxella osloensis (ผู้ป่วยลำดับที่ 9) ซึ่งผลการทดสอบความไวในหลอดทดลอง พบว่าคือคือ CTX และยาอื่น ๆ เกือบทุกตัว ยกเว้น Polymyxin B เมื่อให้การรักษาด้วย CTX ก็สามารถกำจัดเชื้อไปได้ ทั้งนี้เนื่องจากระดับยาในปัสสาวะสูงมากนั่นเอง

Constantin J. Papadatos et al (140) ได้รายงานผลการใช้รักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบในผู้ป่วยเด็กจำนวน 7 ราย โดยให้ร่วมกับ Ampicillin หรือ Amikacin พบว่าได้ผลดี อาการทางคลินิกหายไปและเชื้อถูกกำจัดหมดสิ้น 6 ราย มีรายเดียวที่อาการทางคลินิกล้มเหลว และเชื้อยังคงมีอยู่ ในการศึกษารั้งนี้ ผู้ป่วย

ลำดับที่ 13 (S.F) มีการติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลาง เชื้อที่เป็นสาเหตุคือ Haemophilus influenzae ซึ่งคือคือ Ampicillin ให้การรักษาด้วย CTX เชื้อถูกกำจัดหมดสิ้น อย่างไรก็ตามในกรณีเช่นนี้ การเพิ่มขนาดของยาเพื่อให้กำจัดเชื้อได้แน่นอน

การรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในเลือดด้วย CTX พบว่าได้ผลดีมาก เช่นเดียวกับผลการรักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรียกลุ่มรูปแท่งในผู้ป่วย 5 ราย ซึ่งรายงานโดย M. Goulon et. al (143)

ในการรักษาการติดเชื้อในท่อน้ำดี ถึงแม้ CTX จะซึมผ่านทางน้ำดีน้อย พบปริมาณ CTX ในน้ำดีต่ำ (100, 110) แต่เนื่องจากเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งไวต่อ CTX มาก ค่า MIC ต่ำ ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อของท่อน้ำดี จึงได้ผลดี ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยรายหนึ่ง (ลำดับที่ 3) เข้ารับการักษา Ascending cholangitis ถึง 3 ครั้ง ทุกครั้งให้การรักษาด้วย CTX ได้ผลดี ครั้งที่ 3 ได้ให้ยา Colistin กลับไปรับประทานที่บ้าน เพื่อเปลี่ยนเชื้อในลำไส้ให้เป็นเชื้อที่ไม่ชอบเข้าไปในตับ ผลการติดตามผู้ป่วย ปรากฏว่าไม่มีการกลับซ้ำอีก Peter H. Karakusis et.al ได้ประเมินผลการใช้ CTX รักษาโรคติดเชื้อในท่อน้ำดี เชื้อที่เป็นสาเหตุคือ Serratia marcescens และ Pseudomonas aeruginosa พบว่าได้ผลดี (144)

การศึกษาข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของยา พบว่าในขนาดปกติที่ให้การรักษาและช่วงเวลาในการรักษาทั่วไป ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของระบบโลหิตวิทยา และหน้าที่ของตับและไต อันเนื่องมาจากยาแก่อย่างใด

ผลข้างเคียงของยาพบในผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 36.1) จากผู้ป่วยที่นำมาศึกษาทั้งหมด 21 คน พบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียงนี้สูงกว่าที่ J.P.W. Young et al รายงานไว้ว่าเกิดเพียงร้อยละ 4.95 จากคนไข้ 2505 คน (133) อาจเนื่องมาจากจำนวนตัวอย่างที่นำมาศึกษาน้อยเกินไป

ผลข้างเคียงดังกล่าวมี ผื่น, ไข้, การคิดเชื้รว่าคนคิดตา, False positive Coombs' test และท้องเกิน มีอยู่ 2 ราย (คนไข้ลำดับ 4, 19) ที่จำเป็นต้องหยุดยา หลังหยุดยาได้ 2-3 วันอาการเหล่านั้นก็หายไป

สรุปผล

การใช้ยาปฏิชีวนะกันอย่างแพร่หลาย ทำให้เกิดปัญหาที่ตามมาคือ เชื้อดื้อต่อยาอย่างรวดเร็ว จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้มีการคิดค้นยาใหม่ ๆ ตลอดเวลา ปัจจุบันยาใหม่ในกลุ่ม Cephalosporin เช่น Cefotaxime กำลังได้รับความสนใจมาก เนื่องจากชอบช่วยการฆ่าเชื้อกว้างขึ้นและมีพิษต่ำ

Cefotaxime ออกฤทธิ์กว้างขวาง ทั้งเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกและกรัมลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Enterobacteriaceae มีค่า MIC. ต่ำมาก เชื้อที่ CTX ออกฤทธิ์ครอบคลุมได้เป็นบางส่วนเท่านั้นคือ Acinetobacter, Enterobacter cloacae และ Pseudomonas aeruginosa

CTX ให้ระดับยาในเลือดสูงเพียงพอในการรักษา ในรายเด็กแรกเกิดหรือเกิดก่อนกำหนดควรลดขนาดของยาลง มิฉะนั้นระดับยาในเลือดอาจสูงเกินไปสำหรับยาในปัสสาวะ พบว่าสูงมาก ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ อาจลดขนาดของยาลงได้ กรณีการรักษาโรคติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลาง ถึงแม้ว่ายาคะผ่านเข้าสู่ น้ำไขสันหลังได้น้อย แต่ก็สามารถจะกำจัดเชื้อได้ เพราะ MIC ของเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ต่ำมาก เช่นเดียวกับการให้ CTX ในการรักษาโรคติดเชื้อของท่อน้ำดี เนื่องจาก CTX ซับถ่ายทางน้ำดีน้อย แต่พบว่าสามารถรักษาได้ผลดี

คุณสมบัติอีกประการหนึ่งที่น่าสนใจอย่างยิ่งของ CTX คือ มีพิษต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งพิษต่อไต ซึ่งเป็นข้อที่ดีกว่ายาในกลุ่ม Aminoglycosides มีประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อในคนไข้ที่มีหน้าที่ของไตบกพร่อง

กล่าวโดยสรุป CTX เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อสูง และมีหิมค่า
สมควรจะได้ใช้ใช้ในกรณีจำเป็นดังนี้คือ

1. คนไข้โรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง (gram negative bacillary infection) ที่ใช้ยาปฏิชีวนะอื่น ๆ แล้วไม่ได้ผล
2. คนไข้โรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง และมีหน้าที่ของโคแบคพรวง
3. การติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลางจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง
4. คนไข้อาการหนักและมีการติดเชื้อหลายตัว (Mixed infection)
โดยอาจให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ที่เหมาะสม



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

