



บทที่ 1

บทนำ

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside เป็นยาที่นิยมใช้อย่างกว้างขวางในการรักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรียกรัมลบ gentamicin เป็น aminoglycoside ที่ได้รับการเลือกใช้รักษาผู้ป่วยบ่อยที่สุดตัวหนึ่ง

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ gentamicin พบว่าดูดซึมได้ไม่ดีจากระบบทางเดินอาหารเนื่องจากเป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อน แตกตัวในกระเพาะเป็น highly polar cation จึงดูดซึมได้ไม่ดี การฉีดเข้ากล้ามเนื้อสามารถดูดซึมได้รวดเร็ว พบระดับยาในเลือดสูงสุดภายหลังฉีด 30-90 นาที ส่วนการบริหารยาทางหลอดเลือดดำโดย infusion เป็นเวลา 30 นาที พบว่าเมื่อยากระจายถึงจุดสมดุลระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดภายหลังสิ้นสุดการ infusion เป็นเวลา 30 นาที (Gilman et al., 1991) ปริมาตรการกระจายของยา (volume of distribution) ประมาณ 25 % ของ lean body weight หรือ 0.25 l/kg (Sawchuk and Zaske, 1976) ค่าครึ่งชีวิตของยา (half life) ใน plasma อยู่ระหว่าง 2-3 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (Gilman et al., 1991; Sawchuk and Zaske, 1976) ค่า clearance ของ gentamicin ประมาณ 2 ใน 3 ของค่า creatinine clearance (Gilman et al., 1991) หรือประมาณ 72 ml/h (Zaske et al., 1982) การกำจัดยาส่วนใหญ่ขับออกรูปเดิมทางไต

Gentamicin เป็นยาในกลุ่ม aminoglycoside ซึ่งทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สำคัญ คือ การเกิดภาวะเป็นพิษต่อไต (nephrotoxicity) พบประมาณ 14-28 % (Moore et al., 1984 ; Sawyer et al., 1986; Smith et al., 1984) ส่วนในประเทศไทยที่โรงพยาบาลขอนแก่นพบ 22.78 % (พรหมินทร์ เลิศสุริย์เดช และคณะ, 2528) อาการซึ่งบ่งชี้ว่าเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตคือ ระดับ serum creatinine ที่เพิ่มขึ้นจากเดิม 0.5 mg/dl ในกรณีที่ภาวะการทำงานของไตปกติอยู่ก่อนการรักษา ส่วนมากพบได้ในระหว่างวันที่ 5-7 ภายหลังจากเริ่มใช้ยา หรือเพิ่มขึ้นจากเดิม

1.0 mg/dl ในกรณีระดับ serum creatinine สูงอยู่ก่อนการรักษา (พรหมินทร์ เลิศสุริย์เดช และคณะ, 2528; Gilman et al., 1991) ในปี ค.ศ. 1988 Desai และ Tsang พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วย obstructive jaundice ที่รักษาด้วย gentamicin โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อระดับ total bilirubin มากกว่า 5 mg/dl อุบัติการณ์การเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยโรคตับพบว่าสูงกว่าในผู้ป่วยอื่นที่ไม่เป็นโรคตับ ในปี ค.ศ. 1982 Cabrera และคณะ ได้รายงานอุบัติการณ์เป็นครั้งแรก พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วย cirrhosis 34 % ในปี ค.ศ. 1984 Moore และคณะ พบอุบัติการณ์การเกิดสูงถึง 73% ในปี ค.ศ. 1990 Cortes และคณะ พบ 17.7%

โรคตับมีผลเปลี่ยนแปลงกระบวนการต่าง ๆ ของเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระบวนการ metabolism ที่ตีบทำให้การกำจัดยาลดลง แต่ gentamicin เป็นยาที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยวิธีขับถ่ายส่วนใหญ่ทางไตในรูปเดิมที่ไม่ถูก metabolized โรคตับจึงไม่ควรผลต่อการขับถ่ายยาออกทางไต (สมิง เก้าเจริญ, 2532) การที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตสูงในผู้ป่วยโรคตับนั้น กลไกที่เฉพาะเจาะจงเกี่ยวกับการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตที่เพิ่มสูงในผู้ป่วยโรคตับที่รักษาด้วย aminoglycoside ยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน (Cortes et al., 1990; Liteman, 1988) เป็นไปได้ว่าภาวะโรคตับอาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ gentamicin การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ gentamicin ในผู้ป่วยโรคตับในต่างประเทศมีรายงานน้อยมาก พบรายงานการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะ ascites มีค่าต่างจากผู้ป่วยทั่วไปโดยพบปริมาตรการกระจายของยาอยู่ระหว่าง 0.31-0.84 l/kg of lean body weight (Gill and Kern, 1979) เปรียบเทียบกับค่าปกติซึ่งเท่ากับ 0.25 l/kg (Sawchuk and Zaske., 1976)

อนึ่งเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ใช้ในคนเชื้อชาติต่าง ๆ จะมีความแตกต่างกันได้เนื่องจากปัจจัยทางพันธุกรรม (Craig and Stitzel, 1990) การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ gentamicin ในผู้ป่วยโรคตับในประเทศไทยยังไม่พบรายงานการศึกษามาก่อนจึงเป็นเหตุจูงใจให้ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะทำการศึกษารายงานเรื่องนี้ เพื่อให้มีข้อมูลเกี่ยวกับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycoside ในคนเป็นโรคตับ

วัตถุประสงค์

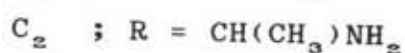
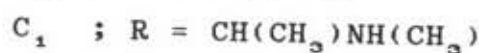
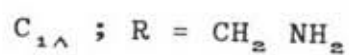
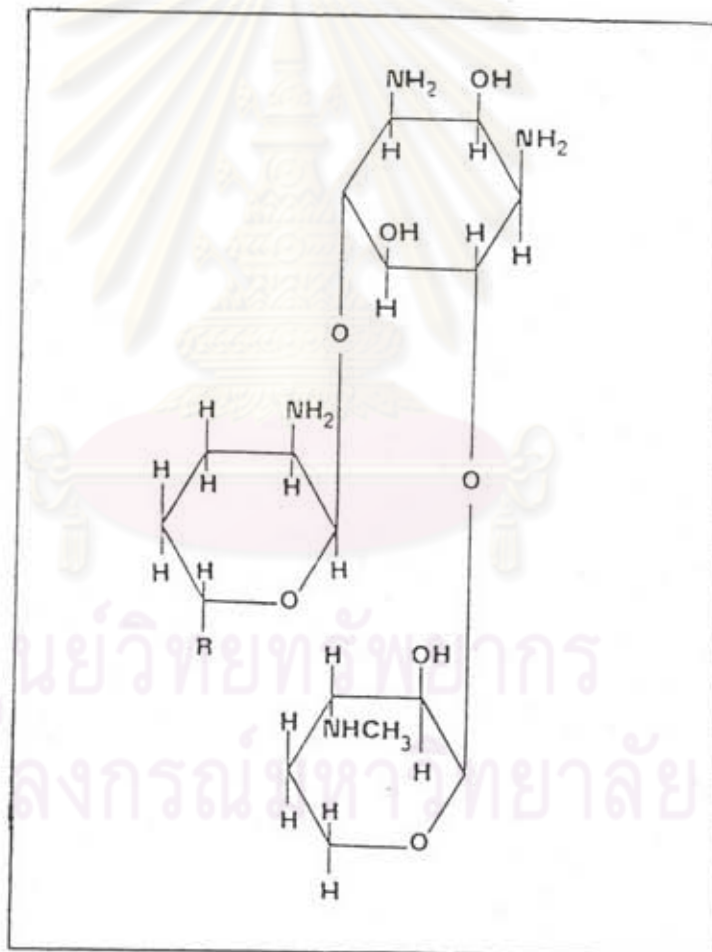
1. เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ gentamicin ในผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะการทำงานของไตปกติ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับที่มีภาวะการทำงานของไตปกติ
2. เพื่อศึกษาผลการใช้ยา gentamicin ที่มีต่ออัตราการกรองที่ไต ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับที่มีภาวะการทำงานของไตปกติก่อนได้รับยา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ gentamicin ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคตับที่มีภาวะการทำงานของไตปกติ และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับที่มีภาวะการทำงานของไตปกติ ซึ่งจะ เป็นประโยชน์ในการนำไปประยุกต์ใช้ gentamicin ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
2. ทำให้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับผลของ gentamicin ต่ออัตราการกรองที่ไตในผู้ป่วยโรคตับที่ได้รับการรักษาด้วย gentamicin

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม aminoglycoside สังเคราะห์ขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ.1924 โดย Roselot และ คณะ จากเชื้อ micromonospora (Sande and Mandell, 1991) มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ผลดี แต่ยากลุ่มนี้มีความปลอดภัยต่ำ (Low therapeutic) ระดับยาที่ใช้รักษาโรคได้ผลจะใกล้เคียงกับระดับยาที่ทำให้เกิดพิษ อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ gentamicin ที่สำคัญคือ การเกิดภาวะเป็นพิษต่อไต (nephrotoxicity) และ ภาวะเป็นพิษต่อหู (ototoxicity) การใช้ gentamicin รักษาผู้ป่วยให้ได้ผลดี และปลอดภัยสูงสุด จึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาเพื่อรักษาระดับยาในเลือดให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย



รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของ Gentamicin

สูตรโครงสร้างทางเคมี

Gentamicin มี 3 ชนิด คือ Gentamicin C_1, C_2, C_{1a}
 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Gentamicin C_1 คือ $C_{21}H_{43}N_5O_7$
 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Gentamicin C_2 คือ $C_{10}H_{41}N_5O_7$
 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Gentamicin C_{1a} คือ $C_{10}H_{39}N_5O_7$
 (Windholz et al., 1976)

ลักษณะ

เป็นผงสีขาว (Windholz., 1976)

ชื่อทางเคมี

O-3 deoxy-4-c methy-3-(Methylamino)- β -L-arabinopyranosyl (1---->6)-O- [2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl-(1---->4)-2-deoxy-D-streptamine.
 (Windholz et al., 1976)

คุณสมบัติการละลาย

ละลายได้ดีในน้ำ 0.1% N hydrochloric acid, 0.1% Sodium hydroxide ละลายปานกลางใน methanol, ethanol, acetone
 (Windholz et al., 1976)

จุดหลอมเหลว

102-108 องศาเซลเซียส (Windholz et al., 1976)

คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม (Absorption)

Gentamicin เป็นยาในกลุ่ม aminoglycosides ดูดซึมได้น้อยจากระบบทางเดินอาหารเพียง 0.3%-1.5% ของปริมาณยาทั้งหมด (Finegold, 1959) เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อนแตกตัวในกระเพาะอาหาร เป็น highly polar cation จึงดูดซึมได้ไม่ดี การบริหาร gentamicin โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อเยื่อเยื่อ ดูดซึมได้รวดเร็วพบระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดภายใน 30-120 นาที ภายหลังการฉีด ส่วนในวัยหนุ่มสาวที่ภาวะการทำงานของไตปกติใช้เวลาเพียง 30-60 นาที แต่ในผู้ป่วยติดเชื้อมันแรง การดูดซึม gentamicin จากตำแหน่งที่ฉีดลดลง เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้การไหลเวียนภายในกล้ามเนื้อลดลง การบริหาร gentamicin ด้วยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อจึงควรใช้เฉพาะผู้ป่วยที่ภาวะของโรคไม่รุนแรง หรือภายหลังการรักษาด้วยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Zaske, 1986) การฉีด gentamicin เข้าหลอดเลือดดำมีวิธีการบริหารหลายแบบ เช่น bolus injection คือการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำภายใน 3-5 นาที (Potrnoy et al., 1976) continuous infusion คือการผสมยากับสารละลายและหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (Bodies et al., 1975) intermittent infusion คือการบริหาร gentamicin โดยผสมกับสารละลายและหยดเข้าหลอดเลือดดำภายใน 30-60 นาที (Kornor, 1973) การบริหาร gentamicin โดยวิธี bolus injection เป็นวิธีที่สะดวกรวดเร็วและประหยัดค่าใช้จ่ายแต่พบว่าทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อหูเพิ่มขึ้น แพทย์ในสหรัฐอเมริกาจึงไม่สนับสนุนการบริหาร gentamicin โดยวิธีนี้ (Zaske, 1986) การบริหาร gentamicin โดยวิธี continuous infusion เป็นวิธีที่เคยมีการนำมาใช้ แต่ปัจจุบันไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากพบว่าทำให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสูงกว่าวิธีบริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำวิธีอื่น (Bodies et al., 1975) และอีกเหตุผลหนึ่งคือ gentamicin เป็นยาที่ประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อขึ้นอยู่กับขนาดยา ไม่ใช่ระยะเวลาที่ยาสัมผัสเชื้อทำให้ไม่จำเป็นต้องให้ยาต่อเนื่องตลอดเวลา การบริหาร gentamicin โดยวิธี intermittent infusion พบระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดภายใน 30 นาที ภายหลังสิ้นสุดการ infusion (Sande and Mandell, 1991)

การกระจายตัว (Distribution)

เราสามารถตรวจพบ gentamicin ได้ในน้ำดี, synovial fluid, ascites fluid และ pleural fluid (Chow, Hecht, and Winter, 1971; Marsh, Matthew, and Persellin, 1974; Gerding, Hall, and Schierl, 1977) ยาจับกับโปรตีนในเลือดต่ำกว่า 10 % (Gordon, Regamely, and Kirby, 1972; Myers et al., 1978) ค่า volume of distribution ของ gentamicin ในคนปกติประมาณ 20-25 % ของน้ำหนักร่างกาย (Zaske, 1986; Sande and Mandell, 1991) หรือ 0.24-0.26 l/kg (Culter et al., 1972; Hull and Sarubbi, 1976; Sawchuk and Zaske, 1976) ในทารกแรกเกิดค่า volume of distribution ของ gentamicin สูงกว่าผู้ใหญ่มีค่าอยู่ระหว่าง 50 - 70 % ของน้ำหนักร่างกาย gentamicin เป็นยาซึ่งกระจายตัวได้ดีในน้ำนอก cell (Extracellular fluid, ECF) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่มีผลต่อปริมาณ ECF จึงมีผลทำให้ค่า volume of distribution ของ gentamicin เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ เช่น ผู้ป่วยท้องเสีย หรือ burn ภาวะดังกล่าวมีการสูญเสียน้ำอย่างมาก ทำให้ปริมาณน้ำนอก cell ลดลงในผู้ป่วยเหล่านี้ค่า volume of distribution ของ gentamicin ลดต่ำกว่า 20 % ของน้ำหนักร่างกาย หรือในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) เชื้อบวมช่องท้องอักเสบ (peritonitis) ผู้ป่วยเหล่านี้มีปริมาณน้ำนอก cell เพิ่มขึ้น ค่า volume of distribution จึงสูง ค่า half life ของยาซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่ใช้บอกระยะเวลาที่ยาอยู่ในร่างกายมีความสัมพันธ์โดยตรงกับค่า volume of distribution ดังนั้นเมื่อค่า volume of distribution ของยาเพิ่ม จึงทำให้ค่า half life เพิ่มขึ้นยาจึงอยู่ในร่างกายนาน เมื่อค่า volume of distribution ของยาลดลงค่า half life ของยาลดลงระยะเวลาที่ยาอยู่ในร่างกายจึงสั้นลง ความสัมพันธ์ระหว่างค่า volume of distribution ยา และค่า half life แสดงดังสมการที่ 3

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e} \dots\dots\dots 1$$

แต่ $k_e = \frac{Cl}{Vd} \dots\dots\dots 2$

$$\text{ดังนั้น } t_{1/2} = \frac{0.693}{Cl} Vd \dots\dots\dots 3$$

เมื่อกำหนดให้ $t_{1/2}$ = half life
 k_e = elimination rate constant
 Cl = clearance
 Vd = volume of distribution

ดังนั้นในผู้ป่วยที่ร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงทำให้ค่า volume of distribution ของ gentamicin เพิ่มขึ้นหรือลดลงย่อมมีผลกระทบต่อค่า half life และระยะเวลาที่ยาอยู่ในร่างกาย การใช้ gentamicin ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงควรเฝ้าติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละคนให้เหมาะสม

การขับถ่ายยา (Excretion)

Gentamicin เป็นยาซึ่งกำจัดออกจากร่างกายส่วนใหญ่โดยกรองผ่านกรวยไต (glomerulus) และขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม ประมาณ 80-95 % ของปริมาณยาที่ให้ทั้งหมด (Gyselynek, Forry, and culter, 1972) ในผู้มีที่ภาวะการทำงานของไตปกติค่า half life ของ gentamicin ในเลือดอยู่ระหว่าง 2-3 ชั่วโมง เมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แต่ในผู้ที่ภาวะการทำงานของไตผิดปกติค่า half life เพิ่มขึ้นกว่าปกติ 20-40 เท่า gentamicin เป็นยาที่มีการสะสมได้ดีในส่วนต่าง ๆ เช่น renal cortex ของไต endolymph และ perilymph ในหูชั้นใน ปริมาณการสะสมในอวัยวะดังกล่าวขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้และระยะเวลาการรักษา ค่า half life ของ gentamicin ใน peripheral tissue ยาวนานถึง 30-700 ชั่วโมง ทำให้สามารถตรวจพบ gentamicin ได้ในปัสสาวะ แม้ว่าหยุดการใช้ยาไป 10-20 วัน แล้วก็ตาม (Sande and Mandell, 1991) ค่า elimination rate constant ใน

คนไทยมีค่าเฉลี่ย $0.219 \text{ ชั่วโมง}^{-1}$ (กนกวรรณ เสรีกุล, 2534) และ ค่า clearance ในคนที่ระดับ serum creatinine ปกติ มีค่าเฉลี่ย 1.33 ml/min/kg (Zaske, Cipolle, and Rotschafer, 1982)

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ Gentamicin

1. ภาวะการทำงานของไต gentamicin เป็นยาที่กำจัดออกจากร่างกายโดยกรองผ่านกรวยไตเป็นส่วนใหญ่ ในภาวะที่การทำงานของไตผิดปกติ ย่อมมีผลเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ ในปี ค.ศ. 1974 Kaye, Livison, and Labovitz รายงานว่าในผู้ป่วยที่การทำงานของไตผิดปกติ มีค่า creatinine clearance อยู่ระหว่าง $36-37 \text{ ml/min}$ พบว่าค่า half life ของ gentamicin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้นานกว่า 4 ชั่วโมง ขณะที่กลุ่มซึ่งมีการทำงานของไตปกติโดยมีค่า creatinine clearance มากกว่า 88 ml/min มีค่า half life เพียง $1.33-3.45$ ชั่วโมง เป็นข้อมูลที่สนับสนุนว่าในผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติมีผลทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลงไป

2. อายุ ในคนปกติเมื่ออายุเพิ่มสูงขึ้น ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต และ อัตราการกรองที่ไตลดลง การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้การกำจัด gentamicin ในคนสูงอายุลดลง พบค่า $T_{1/2}$ ของ gentamicin ในกลุ่มอายุ 61-80 ปี มีค่าสูงกว่ากลุ่มอายุ 41-60 ปี (Zaske, Cipolle, and Rotschafer, 1982)

3. ภาวะหรือโรคที่ทำให้ปริมาณน้ำนอก cell เปลี่ยนแปลงซึ่งมีผลกระทบต่อค่า volume of distribution ของ gentamicin

3.1 ภาวะ ascites เกิดการคั่งของน้ำในช่องท้องทำให้ปริมาณน้ำนอก cell เพิ่มขึ้น พบว่าค่า volume of distribution ของ gentamicin ในผู้ป่วย ascites สูงถึง 44 % ของน้ำหนักร่างกายทั้งหมด (Gill and Kern, 1979)

3.2 ผู้ป่วย burn มีการสูญเสียน้ำทางบาดแผลทำให้ปริมาณน้ำในร่างกายลดลง ทำให้ค่า volume of distribution ของยาลดลง และกระทบโดยตรงต่อค่า half life ของยา พบว่าในผู้ป่วย burn ค่า half life ของ gentamicin มีค่าเฉลี่ยสั้นกว่าปกติ (Zaske, et al ., 1981)

คุณสมบัติทางด้านเภสัชพลศาสตร์

กลไกการฆ่าเชื้อของ Gentamicin

เริ่มจากการผ่านผนัง cell ชั้นนอกของแบคทีเรียเข้าสู่ภายใน cell ซึ่งเกิดได้ดีในภาวะแวดล้อมที่เป็นด่างเนื่องจากยาอยู่ในรูปไม่แตกตัวทำให้สามารถผ่านผนัง cell ได้ดี เมื่อผ่านเข้าภายใน cell gentamicin จะเข้าจับกับ 30s และ 50s subunit ครอบคลุมการสังเคราะห์โปรตีนของ cell และทำให้ mRNA สร้าง amino acid ผิดชนิด เมื่อรวมกับ polypeptide chain ทำให้เกิด misreading ของ genetic code ผลดังกล่าวทำให้โครงสร้างของผนัง cell ของแบคทีเรียผิดปกติ ความดัน osmotic ภายใน cell เพิ่มขึ้น เป็นสาเหตุให้แบคทีเรียตาย การที่ใช้ gentamicin ร่วมกับยาในกลุ่ม beta lactam แล้วมีผลทำให้ประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อดีขึ้นนั้น เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ช่วยทำให้ gentamicin สามารถผ่านผนัง cell ของแบคทีเรียได้ดีขึ้น จึงสามารถฆ่าเชื้อได้มากขึ้น (Zaske, 1986; Sande and Mandell, 1991)

ดัชนีความปลอดภัยในการใช้ Gentamicin (Therapeutic index of gentamicin)

ดัชนีความปลอดภัยในการใช้ยา (Therapeutic index) คือ ค่าที่แสดงระดับยาในเลือดที่ทำให้เกิดพิษมีค่าเป็นกี่เท่าของระดับที่รักษาโรคได้ผล และไม่ทำให้เกิดอันตรายจากการใช้ยา ดัชนีความปลอดภัยในการใช้ gentamicin คือระดับยาในเลือดที่อยู่ระหว่าง 4-8 $\mu\text{g/ml}$ (Sande and Mandell, 1991)

การใช้ Aminoglycosides แบบวันละครั้ง

จากความก้าวหน้าในการศึกษาเรื่องรูปแบบของ bacteria killing และเภสัชพลศาสตร์ทำให้มีการศึกษาการใช้ยา aminoglycoside ฉีดวันละครั้ง เพราะยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่ฤทธิ์ฆ่าเชื้อขึ้นอยู่กับระดับยาในเลือด (concentration dependent killing antibiotics) (Gorber, 1988) เมื่อเพิ่มขนาดยาจะฆ่าเชื้อได้จำนวนมาก และมีผลยับยั้งไม่ให้เชื้อแบ่งตัวได้ในช่วง 2-16 ชั่วโมง ภายหลังจากที่ระดับยาลดต่ำกว่า MIC (post antibiotic effect, PAE)

(Craig, 1987) และฆ่าเชื้อได้ดีมากขึ้นเมื่อใช้ยาขนาดสูง ๆ ใน dose แรก (first exposure effect) ผลการทดลองพบว่าการฆ่าเชื้อหลังจาก first exposure แล้ว เมื่อเติมยาที่ชั่วโมงต่าง ๆ ลงไป การศึกษา in vitro พบว่าการฆ่าเชื้อเกิดขึ้นช้ามาก คือเริ่มเกิดการฆ่าเชื้อโดยมีจำนวนแบคทีเรียลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อชั่วโมงที่ 24 ในระหว่างชั่วโมงที่ 24 การเติมยาลงไปในช่วงเวลานั้นจะไม่เกิดประโยชน์ใด ๆ

การศึกษาทางด้าน toxicity ที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองพบว่าการให้ gentamicin วันละครั้งมีผลต่อไตน้อยกว่าวันละหลายครั้ง การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ไต โดยให้ปริมาณ gentamicin เท่ากัน เปรียบเทียบระหว่างการให้วันละครั้ง และให้ต่อเนื่องพบระดับยาที่สะสมใน renal cortex ในกลุ่มที่ให้วันละครั้งน้อยกว่ากลุ่มที่ให้ต่อเนื่อง (Verpooten et al., 1989)

จากข้อมูลการให้ยาในสัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิกพบว่าการให้ aminoglycoside ฉีดวันละครั้งมีประสิทธิภาพดีเท่า หรือดีกว่าการให้แบบฉีดวันละหลายครั้ง โดยมี toxicity เท่ากันหรือน้อยกว่า (ชเนศ แก้วกระจ่าง และ พรณพิศ สุวรรณกุล, 2536)

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ Gentamicin

Gentamicin ทำให้เกิดอาการพิษทั้งต่อระบบเลือด หู ไต และภาวะสมดุลย์ของอิเล็กโตรไลต์ในร่างกาย แต่อาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ การเกิดภาวะเป็นพิษต่อไต (nephrotoxicity) และภาวะเป็นพิษต่อหู (ototoxicity) การใช้ gentamicin รักษาผู้ป่วยจึงควรติดตามเฝ้าระวังระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาให้เหมาะสม โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ผู้ป่วยล้างไต ผ่าตัดเปลี่ยนไต บาดเจ็บจากไฟไหม้ มีภาวะ ascites ได้รับการรักษาด้วย gentamicin นานกว่า 11 วัน และผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดต่ำ (Lampasona and Crass, 1983)

ภาวะเป็นพิษต่อไต (Nephrotoxicity)

เป็นอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ gentamicin ซึ่งพบได้บ่อย ประมาณ 14-28 % (Moore, Smith and Lietman, 1984; Sawyer et al., 1986) อุบัติการณ์ที่พบแตกต่างกันเนื่องจากแต่ละการศึกษามีความแตกต่าง



กันของขนาดยาที่ให้ ระยะเวลาการใช้ยา และเกณฑ์ที่ใช้ประเมินการเกิดภาวะ เป็นพิษต่อไต การได้รับยาในขนาดที่สูงกว่า หรือระยะเวลาการใช้ยาที่ยาวนาน ย่อมทำให้มีโอกาสเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตได้สูง นอกจากนี้เกณฑ์ที่ใช้ประเมินการ เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในแต่ละการศึกษายังแตกต่างกัน ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ พบอุบัติการณ์แตกต่างกัน เกณฑ์ที่เคยนำมาใช้ประเมินการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตมี ดังนี้

1. ระดับ serum creatinine หลังการใช้ยาเพิ่มขึ้นจากก่อนให้ยา มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 mg/dl (Moore et al., 1984; Sawyer et al., 1986) การศึกษาส่วนใหญ่เลือกใช้วิธีนี้ (Zaske, 1986)

2. ปริมาณ β_2 -microglobulin ในปัสสาวะภายหลังการให้ยาเพิ่ม สูงขึ้นมากกว่า 3000 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (ค่าปกติ 16-760 $\mu\text{g}/\text{ml}$) (Cabrera et al., 1982) หรือ ปริมาณ β_2 -microglobulin ภายหลังการให้ยาเพิ่มสูงขึ้นมากกว่า 50 mg ใน 24 ชั่วโมงโดยพบร่วมกับปริมาณ casts ในปัสสาวะที่มากกว่า 500 casts/ml (Schentag, Cerra, and Plaut, 1982)

3. ปริมาณ enzyme ในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นหลังการใช้ยา ดังเช่น N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) (Kesera Assadamongkol, Wiwat Tapaneyaoldarn, and Susiri Chatasingh, 1989) และ alanine aminopeptidase (Skopnik et al., 1992)

การประเมินการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตจากปริมาณ β_2 -microglobu lin และ enzyme ต่าง ๆ ในปัสสาวะภายหลังการให้ยาเป็นวิธีที่ไม่นิยมนำมาใช้ ในทางคลินิก เนื่องจากค่าใช้จ่ายในการตรวจสูง (Zaske, 1986) และมีบาง รายงานพบว่า β_2 -microglobulin ในปัสสาวะมีปริมาณเพิ่มสูงขึ้นได้ในอาสาสมัครที่ได้รับ Aminoglycoside โดยที่ไม่มีอาการแสดงว่าเกิดความผิดปกติใด ๆ ที่ไต วิธีนี้จึงไม่มีความเฉพาะเจาะจงเพียงพอ ในการนำมาใช้ประเมินการเกิด ภาวะเป็นพิษต่อไต (Lietman, 1988)

กลไกการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไต

Gentamicin และยาในกลุ่ม aminoglycoside ขับถ่ายออกจากร่าง กายส่วนใหญ่ทางไต เมื่อกรองผ่านกรวยไตเข้าสู่ท่อไต ยาบางส่วนถูกดูดกลับเข้าสู่ proximal tubule cells โดยวิธี pinocytosis (Silverblatt and Kuehn, 1979) และไปสะสมอยู่ภายใน lysosome ของ tubular cells

สามารถตรวจพบระดับยาได้ในบริเวณ renal cortex ยาที่สะสมอยู่ใน lysosome ของ proximal tubule cells มีผลไปยับยั้ง enzyme phospholipase A₁, phospholipase A₂ และ sphingomyelinase ทำให้การย่อยสลายไขมันลดลงเกิดการสะสมของ phospholipid ภายใน lysosome ของ cell เมื่อมีปริมาณมากขึ้นทำให้ lysosome แตก gentamicin และ enzyme ต่างๆรั่วไหลออกจาก lysosome เข้าสู่ cytoplasm (แสดงดังรูปภาพที่ 2) และมีผลไปรบกวนกระบวนการหายใจของ mitochondria ภายใน cell และ Na-K ATPase ที่ผนัง membrane ทำให้ cell ท่อไตตาย ในระยะนี้ถ้าหากหยุดการใช้ยาพบว่าหน้าที่ต่าง ๆ ของท่อไตสามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้ แต่ถ้ายังคงใช้ยาต่อไปจะมีผลทำให้เกิด necrosis มากขึ้น ท่อไตเกิดความเสียหายจนไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติและเกิดไตวายตามมาในระยะสุดท้าย (Kaloyanides and Pastoriza - Munoz, 1980)

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไต

การเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตจากการใช้ gentamicin นั้น จะมีโอกาสเกิดขึ้นเล็กน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับปริมาณยาที่สะสมใน renal cortex ดังนั้นปัจจัยที่มีผลทำให้ยาสะสมใน renal cortex เพิ่มขึ้นจึงจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไต พิจารณาได้ 2 ด้าน ดังนี้

1. ปัจจัยด้านตัวยา

1.1 ระยะเวลาการใช้ยา การใช้ยาเป็นเวลานานมีผลทำให้ยาสัมผัสกับ proximal tubular cells ต่อเนื่องกัน ปริมาณยาที่สะสมใน renal cortex จึงเพิ่มสูงขึ้น และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มขึ้น

1.2 วิธีการบริหารยา การบริหาร gentamicin โดยวิธี continuous infusion นั้นพบปริมาณยาที่สะสมยาใน renal cortex สูงกว่าการให้ขนาดสูงวันละครั้ง ทั้งที่ขนาดยาที่ให้ทั้งหมดต่อวันเท่ากัน (Verpooten et al., 1989) พบการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่บริหารยาโดยวิธี continuous infusion สูงกว่าวิธีอื่น

1.3 การใช้ gentamicin ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไต เช่น cyclosporin, cisplatin, diuretic ย่อมเสริมฤทธิ์ต่อกัน ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตสูงขึ้น

1.4 การใช้ยาในกลุ่ม aminoglycoside ตัวใดตัวหนึ่งก่อน

เริ่มรักษาด้วย gentamicin เนื่องจาก gentamicin เป็นยาในกลุ่ม aminoglycoside ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเหมือนกัน ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้ต่อเนื่องกัน แม้จะเป็นยาคนละตัวก็ย่อมมีผลทำให้ยาสะสมใน renal cortex มากขึ้น เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตมากขึ้น

2. ปัจจัยด้านผู้ป่วย

2.1 อายุ จากการศึกษาในคนและสัตว์พบว่าการใช้ gentamicin ในกลุ่มที่มีอายุมากจะเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตสูงกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า ทั้งนี้เนื่องจากในคนสูงอายุนั้นอัตราการกรองที่ไตลดลงรวมทั้งกระบวนการแบ่ง cell ซึ่งเป็นกลไกป้องกันตัวของร่างกายต่อภาวะที่เกิด cell injury นั้นเกิดขึ้นช้ากว่าวัยหนุ่มสาว เป็นสาเหตุให้วัยสูงอายุเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มขึ้น

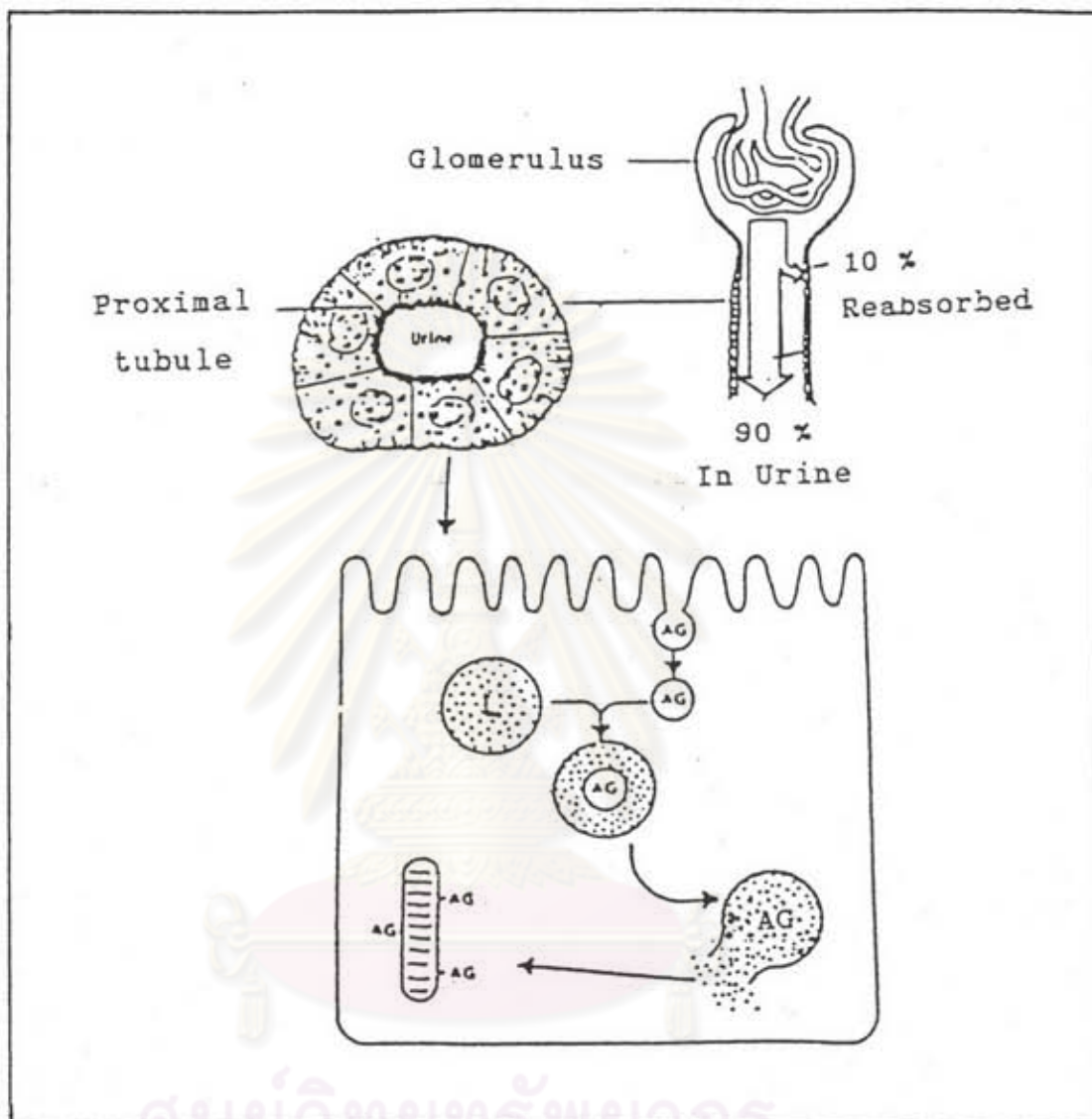
2.2 ผู้ป่วยที่มีภาวะ shock จะมีความดันโลหิตลดต่ำลงทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง อัตราการกรองที่ไตลดลง ยาจึงถูกกำจัดได้ลดลง เกิดการสะสมยาและเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มขึ้น

2.3 โรคต่าง ๆ

2.3.1 โรคตับ มีรายงานการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยโรคตับสูงกว่ากลุ่มที่มีได้เป็นโรคตับ (Moore, Smith, and Lietman, 1986; Cortes et al., 1990) สาเหตุนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด

2.3.2 โรคไต ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายนั้นอัตราการกรองที่ไตลดลงอย่างมากซึ่งส่งผลต่อการกำจัด gentamicin ทำให้ยาถูกกำจัดน้อยลง เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มขึ้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2 แสดงกลไกการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตซึ่งมีสาเหตุจากยาในกลุ่ม Aminoglycoside

เมื่อ AG = Aminoglycoside

L = Lysosome

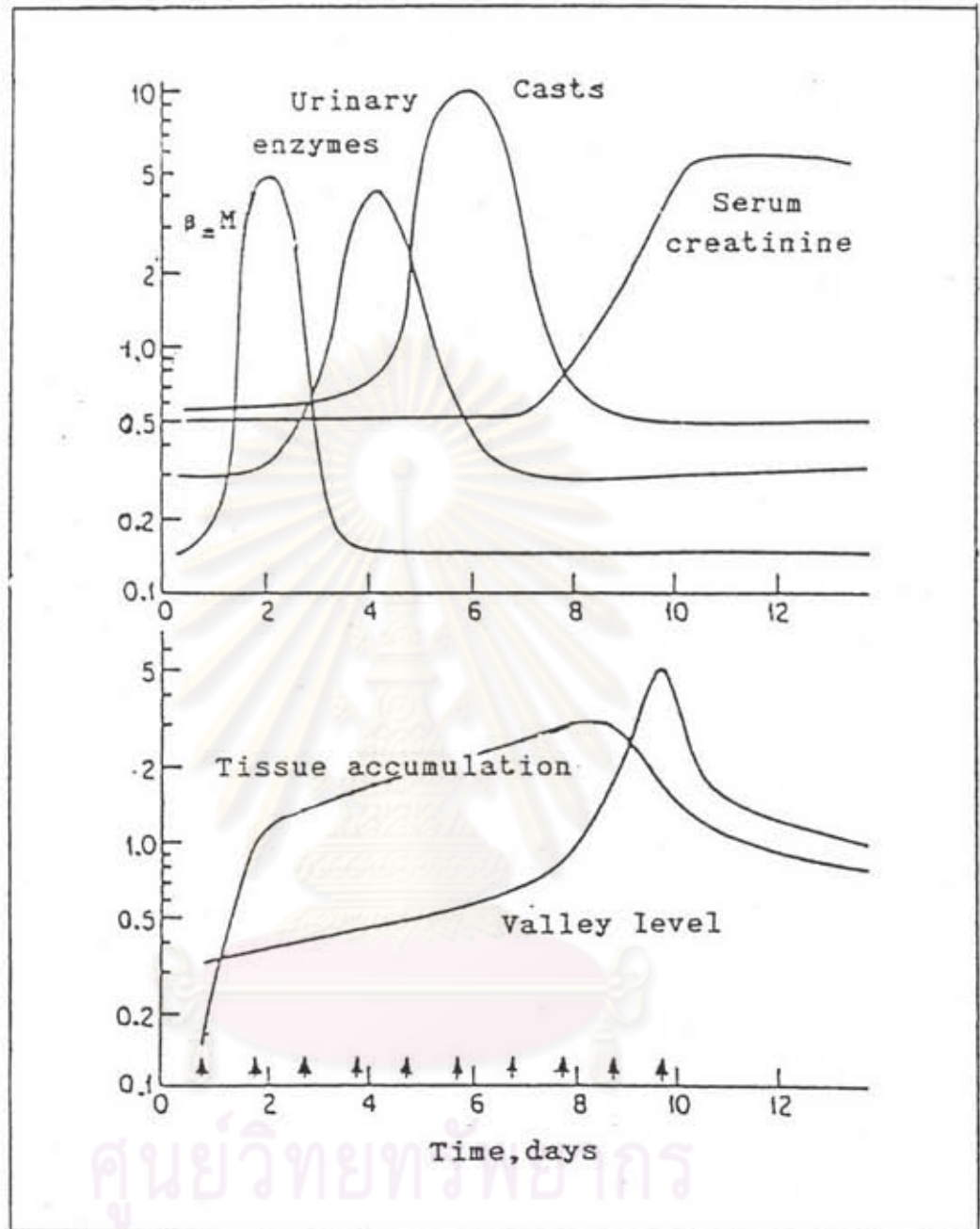
(Zaske, 1986)

ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกของภาวะเป็นพิษต่อไต

สามารถแบ่งได้เป็น 2 ระยะ ดังนี้

1. ระยะเริ่มแรก (Initial phase) ในระยะเริ่มแรกนี้หน้าที่ของไตในการกำจัดของเสียและดูดสารที่มีประโยชน์กลับเข้าสู่ร่างกายเริ่มผิดปกติทำให้ตรวจพบโปรตีนชนิด β_2 -microglobulin ในปัสสาวะรวมทั้ง enzyme ชนิดต่างๆ เช่น alanine aminopeptidase, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase ทั้งนี้เนื่องจากเกิดการแตกของ lysosome ภายใน tubular cells ทำให้ enzyme รั่วไหลออกมาเมื่อความผิดปกติรุนแรงมากขึ้นจะทำให้ tubular cells แตก และเกิด necrosis ตามมา tubular cells บางส่วนจะหลุดลอกออกมา ทำให้ตรวจพบ casts ได้ในปัสสาวะ อัตราการกรองที่ไตเริ่มลดลง ในวันที่ 5-7 ของการใช้ยา ระดับ serum creatinine เริ่มสูงขึ้น ในระหว่างนี้ถ้าหยุดการใช้ยาการทำงานของไตสามารถกลับคืนสู่ปกติได้ดั้งเดิม (Bowels and Schentag, 1986) การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine, β_2 -microglobulin, และ enzyme ในปัสสาวะในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตแสดงในรูปภาพที่ 3

2. ระยะที่ปริมาณปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้น (non-oliguric phase) ในระยะนี้หน้าที่ของไตผิดปกติรุนแรง tubular cells ไม่สามารถดูดน้ำและสารต่าง ๆ กลับเข้าสู่ร่างกายได้ดั้งเดิม (Sande and Mandell, 1991) ทำให้ปริมาณปัสสาวะมากขึ้น ระดับโซเดียม โปแตสเซียม และฟอสเฟตในเลือดลดต่ำลง ถ้าพบระดับ serum creatinine หลังจากเริ่มใช้ยาเพิ่มขึ้นจากก่อนการใช้ยา 0.5-2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ร่วมกับระดับ gentamicin ในเลือดก่อนบริหารยา (trough concentration) มากกว่า 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ลักษณะดังกล่าวแสดงให้เห็นชัดเจนว่าเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตจากการใช้ gentamicin (Bowels and Schentag, 1986) ถ้ายังคงใช้ต่อไปอาจทำให้เกิดไตวายตามมาในระยะสุดท้าย



รูปที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ β_2 -microglobulin (β_2m), enzymes, casts ในปัสสาวะ และระดับ serum creatinine (ภาพบน) การเปลี่ยนแปลงของปริมาณยาที่สะสมในเนื้อเยื่อ (Tissue accumulation) และระดับยาค่ำสุดก่อนการบริหารยา (Valley level หรือ trough concentration) (ภาพล่าง) เมื่อเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตซึ่งมีสาเหตุจาก aminoglycoside (Zaske, 1986)

ภาวะเป็นพิษต่อหู (Ototoxicity)

การเกิดภาวะเป็นพิษต่อหูเป็นปัญหาหนึ่งที่พบได้ในระหว่างการรักษาด้วย gentamicin หรือแม้แต่ภายหลังหยุดการใช้ยาไปแล้วก็ตาม มักเกิดภายหลังภาวะเป็นพิษต่อไต พบอุบัติการณ์ประมาณ 2-10% (Jackson and Arcieri, 1971) gentamicin ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อหูโดยทำลาย vestibular ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการทรงตัวและ hair cell ภายใน cochlea และ organ of corti ซึ่งมีความสำคัญในการรับเสียง

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ gentamicin ในเลือดกับการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตและภาวะเป็นพิษต่อหู

ระดับ gentamicin ต่ำสุดในเลือดก่อนบริหารยา (trough concentration) และระดับยาสูงสุดในเลือดภายหลังบริหารยา (peak) มีประโยชน์ในการนำมาใช้ประเมิน การเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตและภาวะเป็นพิษต่อหู พบว่าภาวะเป็นพิษต่อไตและภาวะเป็นพิษต่อหูเกิดเพิ่มสูงขึ้นเมื่อค่า trough concentration มากกว่า $2 \mu\text{g/ml}$ หรือค่า peak concentration มากกว่า $10-12 \mu\text{g/ml}$ (Barza and Lauermann, 1978) แต่ในทางปฏิบัติค่า trough concentration เป็นค่าซึ่งนำมาใช้ประเมินการเกิดพิษจากการใช้ยามากกว่าค่า peak concentration เนื่องจากเป็นระดับยาค่ำสุดที่เหลืออยู่ในเลือดก่อนการให้ยาคั้งต่อไป แสดงถึงความสามารถของร่างกายในการกำจัดยาออกจากร่างกาย ว่าเกิดขึ้นมากน้อยเพียงใด แต่ก็มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยาและควบคุมค่า trough concentration ให้ต่ำกว่า $2 \mu\text{g/ml}$ ก็ยังคงพบการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตและภาวะเป็นพิษต่อหูได้ (Tablan et al., 1984) แต่พบน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีได้ทำการควบคุมระดับยาในเลือด แสดงให้เห็นว่าการปรับระดับยาในเลือดช่วยลดการเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ดีกว่าการไม่ปรับระดับยา

ฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (Neuromuscular blockade)

Gentamicin มีฤทธิ์ยับยั้งระบบประสาทและกล้ามเนื้อโดยไปออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง acetylcholine จาก presynaptic พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ gentamicin โดยวิธีการฉีดเข้าช่องท้อง เชื้อหุ้มปอด รวมทั้งการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบมากในผู้ป่วย myasthenia gravis ผู้ป่วยที่ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ได้รับการวางยาสลบก่อนผ่าตัด และผู้ป่วยที่ใช้ gentamicin ร่วมกับยากลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งระบบประสาทและกล้ามเนื้อ เช่น tubercularine เป็นต้น อาการแสดงทางคลินิกที่ตรวจพบได้ คือ ระบบหายใจล้มเหลว และ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ในรายที่อาการรุนแรงสามารถป้องกันได้โดยใช้ calcium gluconate หรือ neostigmine (Sande and Mandell, 1991)

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา (Drug Interaction)

ยาที่ใช้ร่วมกับ gentamicin แล้วทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยารวบรวมได้ดังนี้ (Hansten and Horn, 1989)

1. ยาที่ใช้ร่วมกับ gentamicin แล้วเสริมฤทธิ์ต่อกันทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มสูงขึ้น ได้แก่
 - 1.1 Amphotericin B
 - 1.2 Cephalosporin เสริมฤทธิ์กับ gentamicin ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกันในผู้ป่วยโรคไต
 - 1.3 Cisplatin
 - 1.4 Cyclosporin พบว่าเมื่อใช้ร่วมกับ gentamicin เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตสูงถึง 67 %
 - 1.5 Furosemide เสริมฤทธิ์กับ gentamicin ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มสูงขึ้น
 - 1.6 ยาในกลุ่ม aminoglycoside ตัวอื่น ๆ
 - 1.7 Clindamycin
2. Ethacrynic acid เมื่อใช้ร่วมกับ gentamicin จะเสริมฤทธิ์ต่อกันทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อหูเพิ่มสูงขึ้น

3. Neuromuscular blocking agents เมื่อใช้ร่วมกับ gentamicin จะเสริมฤทธิ์ต่อกันโดยมีผลยับยั้งระบบประสาทที่ควบคุมกล้ามเนื้อลายซึ่งเกี่ยวข้องกับ การหายใจ

4. Beta lactam antibiotics ได้แก่ ยากลุ่ม penicillin และ cephalosporin การศึกษาในหลอดทดลองโดยผสม gentamicin ร่วมกับ ยากลุ่มนี้ในหลอดทดลองพบว่าทำให้ฤทธิ์ของ gentamicin ลดลง (Gluo and Paruk, 1983) แต่ยังไม่มีความยืนยันแน่ชัดว่าการใช้ gentamicin ร่วมกับ penicillin หรือ cephalosporin ในผู้ป่วยจะทำให้ฤทธิ์ของ gentamicin ลดลง เนื่องจากยากลุ่ม beta lactam มีค่า half life สั้น ประมาณ 0.5-1 ชั่วโมงเท่านั้น และการบริหารยาทั้ง 2 กลุ่มในผู้ป่วยจะให้ออกในเวลาต่างกัน ดังนั้นจึงเชื่อว่าระยะเวลาที่ยาทั้ง 2 กลุ่มอยู่ในร่างกายไม่นานเพียงพอที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อกันจนทำให้ฤทธิ์ของ gentamicin ลดลงได้ (Gluo, and Paruk, 1983)

ผลของโรคตับต่อการกำจัดยา Aminoglycoside

Gentamicin เป็นยากลุ่ม aminoglycoside ซึ่งกำจัดออกจากร่างกายส่วนใหญ่ทางไต แต่เดิมเชื่อว่าการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคตับสามารถใช้ได้ในขนาดปกติไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (สมิง เก้าเจริญ, 2532) ต่อมาแนวความคิดนี้ได้เปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากพบว่าเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคตับที่รักษาด้วย aminoglycoside Moore และ คณะ (1986) รายงานการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในโรคตับสูงถึง 73 % ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Cortes และคณะ (1990) ซึ่งพบการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วย chronic liver disease ที่รักษาด้วย aminoglycoside 17.7 % ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรคตับเช่นเดียวกัน การศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าโรคตับเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ aminoglycoside (Lietman, 1988) การใช้ยากลุ่มนี้ในโรคตับจึงควรปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย Desai และ Tsang (1988) เสนอแนะว่าถ้าเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในโรคตับโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ระดับ bilirubin สูงกว่า 5 mg/dl เนื่องจากพบภาวะเป็นพิษต่อไตเกิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงถึง 47% ขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับ bilirubin ต่ำกว่า 5 mg/dl เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพียง 4 % เท่านั้น

เป็นที่ทราบกันดีว่า aminoglycoside เป็นยาซึ่งกำจัดออกจากร่างกาย โดยกรองผ่านไตเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นโรคไตจึงไม่น่ามีผลต่อการกำจัดยา แต่มีรายงานการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยโรคไตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคไตทำให้เกิดคำถามว่าโรคไตนั้นมีผลต่อไตอย่างไรจึงทำให้กำจัด aminoglycoside ลดลงได้ สาเหตุนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด มีข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับเรื่องนี้แตกต่างกันไป

Moore และคณะ (1986) สันนิษฐานว่าในภาวะที่ผู้ป่วยมีการทำงานของ ตับบกพร่องจะมีการกระตุ้น renin angiotensin system ทำให้ renin หลัง มากขึ้น และถูกเปลี่ยนแปลงเป็น angiotensin II ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต ขณะเดียวกันร่างกายจะมีกลไกปรับการทำงานของไตให้เป็นปกติ โดยการกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง prostaglandin เพราะพบว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องแต่การทำงานของไตปกติจะมีระดับของ prostacyclin (PGI_2) และระดับของ prostaglandin E_2 (PGE_2) ในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้น ทั้ง PGI_2 และ PGE_2 มีฤทธิ์ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่ไต สันนิษฐานว่า การที่พบปริมาณ PGI_2 และ PGE_2 ในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นนั้น อาจเป็นกลไกของร่างกายที่ชดเชยต่อภาวะที่ renin หลังเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เพื่อรักษาสมดุลย์ทำให้การไหลเวียนเลือดที่ไตเป็นปกติ แต่มีรายงานว่า aminoglycoside สามารถยับยั้ง phospholipase C ซึ่งเป็น enzyme ที่กระตุ้นให้เกิดการปล่อย arachidonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ prostaglandin ชนิดต่างๆ (Lipsky and Lietman, 1982) ดังนั้นการใช้ aminoglycoside ในโรคไตอาจมีผลยับยั้งการสังเคราะห์ PGI_2 และ PGE_2 ซึ่งทำหน้าที่รักษาสมดุลย์ของหลอดเลือดที่ไตทำให้กลไกการปรับตัวของร่างกายต่อภาวะที่โรคไตไปการกระตุ้น renin angiotensin ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติจึงเกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณ cortex ลดลง เป็นสาเหตุให้อัตราการกรองที่ไตลดลง การขับถ่ายยาออกทางไตลดลงเกิดการสะสมยา และภาวะเป็นพิษต่อไตตามมา

Desai and Tsang (1988) สันนิษฐานว่า การที่พบเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มสูงขึ้นในโรคไตที่ใช้ aminoglycoside นั้น อาจเกี่ยวข้องกับระดับ conjugated bilirubin ที่เพิ่มสูงขึ้นในโรคไต เนื่องจากมีรายงานว่าระดับ conjugated bilirubin ที่เพิ่มสูงขึ้นนั้นมีผลไปยับยั้งการหลั่ง calcium ออกทางปัสสาวะ calcium สามารถป้องกันการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตที่เกิดจาก aminoglycoside ได้ โดย calcium จะแย่ง aminoglycoside ในการจับกับผนังเซลล์ของ renal tubule ทำให้ aminoglycoside ไม่สามารถจับกับ

ผนังของ renal tubule จึงผ่านเข้าไปในเซลล์ไม่ได้ ทำให้ไม่เกิดภาวะเป็นพิษต่อไต ดังนั้นการที่ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นในโรคตับ มีผลไปยับยั้งการหลั่ง calcium จึงทำให้ aminoglycoside จับกับ renal tubule cell ได้อย่างอิสระ และทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตตามมา

Gamba และคณะ (1990) รายงานว่า ภาวะ hypoalbuminemia เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ aminoglycoside โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3 mg/dl albumin เป็นโปรตีนในเลือดที่มีบทบาทสำคัญต่อ oncotic pressure ช่วยดึงน้ำไว้ในหลอดเลือด ดังนั้นเมื่อระดับ albumin ในเลือดลดลงจึงมีผลทำให้เกิดการรั่วไหลของ fluid ออกจากหลอดเลือดเข้าสู่ extravascular space ต่าง ๆ ปริมาณ plasma volume จึงลดลงส่งผลกระทบต่อปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตมีปริมาณลดลง การกำจัดยาออกทางไตเกิดช้าลง เกิดการสะสมยาและภาวะเป็นพิษต่อไตตามมา (Lampasona and Crass, 1983) ในโรคตับบางชนิด เช่น โรคตับแข็งระยะ decompensate ตับไม่สามารถสร้างโปรตีนได้ตามปกติทำให้ระดับ albumin ในเลือดลดลงเกิดภาวะ hypoalbuminemia ซึ่งอาจมีผลกระทบทำให้การกำจัดยาออกทางไตลดลง เกิดการสะสมยาในร่างกาย และอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตในโรคตับเพิ่มสูงขึ้น

อย่างไรก็ตามข้อสันนิษฐานดังกล่าวก็เป็นเพียงแนวคิด ที่ได้มีการเสนอแนะไว้ยังไม่มีหลักฐานที่สามารถพิสูจน์ได้อย่างชัดเจนว่ามีกลไกใดที่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคตับที่ได้รับ aminoglycoside แต่จากข้อมูลการศึกษาทั้งหมดก็สามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในการใช้ยากลุ่มนี้ในโรคตับได้เป็นอย่างดีว่า ควรมีการปรับขนาดยากลุ่ม aminoglycoside ในโรคตับให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้เพื่อป้องกันภาวะเป็นพิษต่อไตที่อาจเกิดขึ้นได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การประเมินการทำงานของตับจากสารชีวเคมีในเลือด

การตรวจหาระดับสารชีวเคมีในเลือดมีประโยชน์ในการวินิจฉัยสาเหตุของโรคตับ ติดตามการรักษา และทำนายความรุนแรงของโรค ชนิดของสารชีวเคมีในเลือดที่ใช้ประเมินการทำงานของตับ มีดังนี้

1. Bilirubin เป็นสารซึ่งสร้างจากเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุ ซึ่งเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุจะถูกทำลายโดยระบบ reticuloendothelial ในตับม้าม และไขกระดูก ได้ hemoglobin ซึ่งประกอบด้วย globin และ heme globin จะถูกเก็บไว้ใช้ในร่างกายต่อไป ขณะที่ heme จะถูกสลายเป็น biliverdin โดย microsomal heme oxygenase และถูกเปลี่ยนแปลงเป็น bilirubin เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดจะจับกับ albumin เรียกว่า indirect bilirubin หรือ unconjugated bilirubin ซึ่งไม่ละลายน้ำ เมื่อผ่านตับ albumin จะแยกตัวออกมา ส่วน bilirubin ที่เหลือเข้ารวมกับ uridine diphosphate glucuronate และถูกเปลี่ยนโดย enzyme UDP transferase ที่อยู่ใน microsome ของตับ ได้ conjugated bilirubin มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ conjugated bilirubin ส่วนใหญ่ถูกขับออกพร้อมกับน้ำดีทางลำไส้เล็ก และถูกเปลี่ยนแปลงโดยแบคทีเรียในลำไส้ก่อนกำจัดออกทางอุจจาระ ส่วนที่เหลือขับออกทางปัสสาวะ และมีบางส่วนดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดแต่มีปริมาณน้อยมาก

ในคนปกติระดับ bilirubin ในเลือดมีค่าต่ำกว่า 1.2 mg/dl ในโรคตับ หรือโรคที่มีการอุดตันของท่อน้ำดี ระดับ bilirubin ในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้น เมื่อเกิน 2.5 mg/dl ทำให้เกิดอาการตัวและตาเหลือง (jaundice) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับรุนแรงระดับ bilirubin ในเลือดอาจเพิ่มสูงถึง 20 mg/dl

2. Enzyme ชนิดต่าง ๆ ในเลือด

2.1 Alkaline phosphatase เป็น enzyme ที่สร้างขึ้นจากกระดูก ตับ เยื่อลำไส้ ส่วนของตับที่สร้าง alkaline phosphatase คือผนังด้านนอกของ bile canaliculi และเยื่อท่อน้ำดี alkaline phosphatase มีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรคที่มีการทำลาย cell ตับ ในโรคตับอักเสบพบว่าระดับ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ในโรคที่มีการอุดตันของท่อน้ำดี alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นกว่าปกติถึง 2 เท่า เนื่องจาก alkaline phosphatase สร้างได้จากอวัยวะต่าง ๆ หลายอวัยวะ ดังนั้นเมื่อระดับ alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้นจึงควร

นึกถึงความผิดปกติที่เกิดจากอวัยวะอื่นนอกจากตับด้วย เช่นความผิดปกติของไขกระดูก เป็นต้น

2.2 Gamma glutamyl transpeptidase (γ -GT) เป็น microsomal enzyme พบได้ทั่วไปตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย ในโรคตับบางชนิด เช่น alcoholic liver disease และ hepatocellular carcinoma พบว่าระดับ γ -GT ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น γ -GT มีประโยชน์นำมาใช้ยืนยันการวินิจฉัยโรค ถ้าหากพบว่าระดับ alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นร่วมกับ γ -GT แสดงว่า alkaline ที่เพิ่มสูงขึ้นนั้นเกิดจากความผิดปกติของตับหรือเป็นโรคตับที่มีสาเหตุจากการดื่มสุรา เช่น hepatitis และ cirrhosis

2.3 Aminotransferase เป็น enzyme ที่อยู่ใน cytoplasm ของ cell ตับ enzyme กลุ่มนี้ประกอบด้วย

2.3.1 Aspartate aminotransferase (AST) หรือ serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) เป็น enzyme ซึ่งจับกับ organelle ภายใน cytoplasm ของ cell ตับ ถ้าพบ SGOT ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น แสดงว่า cell ตับได้รับอันตรายจนเกิดการแตกของ cell ตับ

2.3.2 Alanine aminotransferase (ALT) หรือ glutamic pyruvic transaminase หรือ SGPT เป็น enzyme ที่พบได้ใน cytoplasm ของ cell ตับ เมื่อ cell ตับได้รับอันตราย enzyme เหล่านี้จะรั่วออกมาจาก cell ทำให้ตรวจพบปริมาณ SGPT ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น

การตรวจหาระดับ SGPT และ SGOT ในเลือดมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยโรคตับชนิดต่าง ๆ ในโรคตับแข็ง (cirrhosis) พบว่าระดับ SGOT ในเลือดสูงกว่าปกติ 2 เท่า อัตราส่วนของ SGOT และ SGPT มีประโยชน์ช่วยในการวินิจฉัยโรคตับได้ ในโรคตับแข็งพบอัตราส่วนระหว่าง SGOT และ SGPT สูงถึง 2.5 (ทวิสุข วรรณล้วน และ วิไลรัตน์ นุชประมุข, 2529)

3. Serum protein

ตับเป็นอวัยวะที่สร้างโปรตีนหลายชนิด เช่น Immunoglobulin, α_1 -antitrypsin, ceruloplasmin, transferrin, C₃ complement, α -fetoprotein, albumin, fibrinogen, prothombin

Immunoglobulin เป็น glycoprotein พบว่ามีปริมาณเพิ่มสูงขึ้นในโรคตับแข็ง เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับแข็งมักเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนจากเชื้อโรคในลำไส้เล็ก ทำให้ร่างกายสร้าง antibody ต่อเชื้อโรสดังกล่าวเป็นสาเหตุให้ immunoglobulin G ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น

C_3 complement เป็นโปรตีนที่สร้างจากตับ ดังนั้นในโรคตับที่ cell ตับถูกทำลาย เช่นในโรคตับแข็ง จึงพบว่าระดับ C_3 complement ในเลือดลดต่ำลง ถ้าพบ C_3 complement และ albumin ในเลือดต่ำลง ร่วมกับค่า prothrombin time ที่ยาวนาน แสดงว่าผู้ป่วยเป็นตับแข็งที่มีสาเหตุจากการดื่มสุรา หรือมีภาวะตับวายเกิดขึ้น

albumin เป็นโปรตีนที่พบมากที่สุดที่สุดในเลือด สร้างขึ้นจากตับประมาณ 10 g/วัน (Sherlock and Dooley, 1993) อยู่นอกหลอดเลือดประมาณ 60 % และภายในหลอดเลือดประมาณ 40 % มีค่า half life ประมาณ 21 วัน หรือ 3 สัปดาห์ เป็นโปรตีนที่มีความสำคัญในการรักษาสมดุลของ oncotic pressure และกระบวนการขนส่งสารต่าง ๆ ในเลือด เช่น ยา ฮอร์โมน อีออน กรดไขมัน ระดับ albumin ในเลือดมีประโยชน์ในการนำมาใช้บอกความรุนแรงของโรคตับ ในโรคตับที่มีความผิดปกติระดับ mild พบว่า albumin ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือลดต่ำลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น แต่ในโรคตับแข็งหรือโรคตับชนิดเรื้อรังพบว่า albumin ในเลือดลดต่ำลงน้อยกว่า 3 g/dl

Prothrombin และ fibrinogen ตับเป็นอวัยวะสำคัญซึ่งสร้าง prothrombin และ fibrinogen ตลอดจน factor ต่าง ๆ ซึ่งจำเป็นในกระบวนการแข็งตัวของเลือด เช่น factor V, VII, IX, และ X ในโรคตับการทำงานของตับผิดปกติ ทำให้สร้างสารที่จำเป็นในกระบวนการแข็งตัวของเลือดได้ลดลง จึงพบว่าค่า prothrombin time ในโรคตับยาวนานขึ้นซึ่งนำมาใช้บอกความรุนแรงของโรคตับได้

Ceruloplasmin และ transferrin เป็นโปรตีนที่ตับสร้างขึ้น พบว่ามีปริมาณลดลงในโรคตับแข็ง