

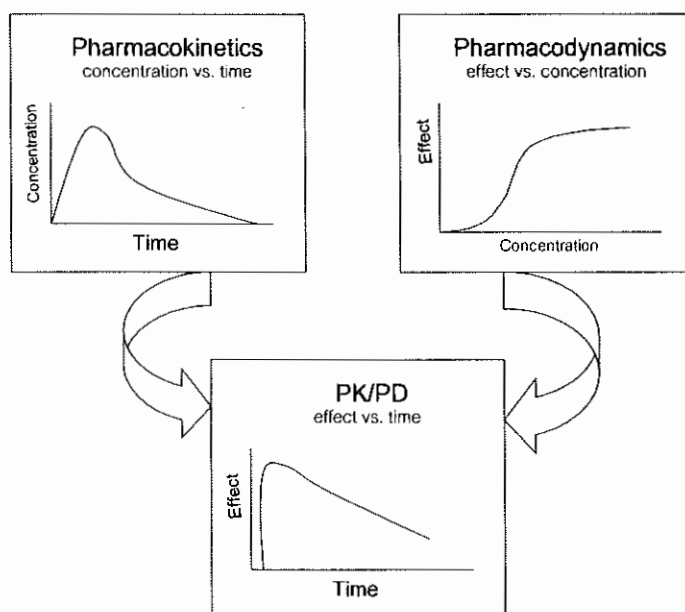
SY3/2 การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างคุ้มค่าโดยหลักเภสัชเศรษฐศาสตร์ (Pharmacoeconomic Consideration Of Antibiotic Therapy)

พญ.พรรณพิศ สุวรรณกุล

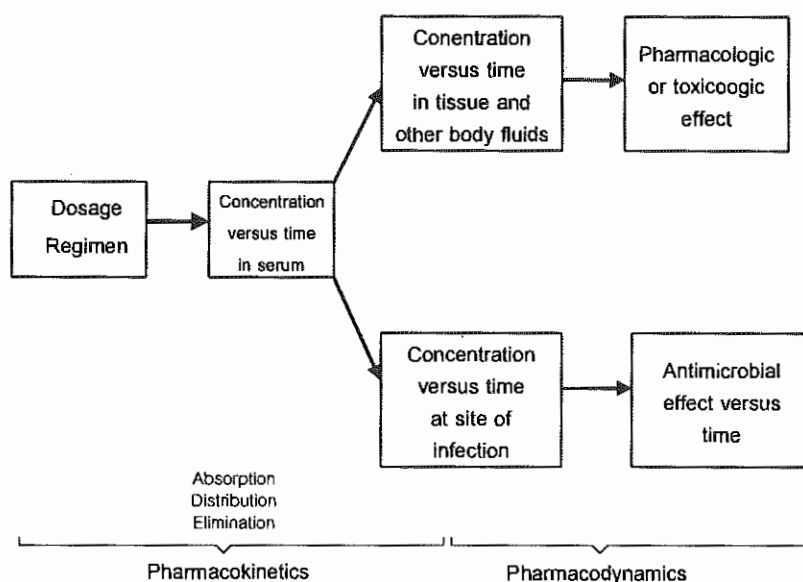
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 10330

ยาปฏิชีวนะหลายชนิดมีคุณสมบัติคล้ายกันในเรื่องของฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ (antibacterial activity-spectrum) หลายชนิดเหมือนกันที่เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ได้แก่ระดับยาและ/หรือการกระจายยาเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายรวมถึงผลข้างเคียงต่างๆ แต่อาจมีความแตกต่างในเรื่องของเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ได้แก่ ความสัมพันธ์ (correlation) ของวิธีการหรือความสามารถในการฆ่าเชื้อและระดับความเข้มข้นของยา

ความรู้และการศึกษาวิจัยในเรื่องของ pharmacokinetics มีมากมายมาช้านานแล้ว¹ แต่ในเรื่องของ pharmacodynamics เพิ่งจะมีการศึกษาและนำมาประยุกต์หรือใช้วัดผลการรักษาเมื่อประมาณ 4-5 ปีที่ผ่านมา การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะโดยอาศัยคุณสมบัติทั้ง pharmacokinetics และ pharmacodynamics (PK-PD) จะทำให้ประสิทธิผลของการรักษาดีขึ้น



รูปที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์, เภสัชพลศาสตร์และผลต่อผู้ป่วย (Correlation of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters with Efficacy)

ตัวชี้วัดความสามารถในการฆ่าเชื้อของยาปฏิชีวนะ (Parameters of antibiotic activity)²⁻⁷

1. Potency โดยวัดจากระดับยาต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้ (Minimum inhibitory concentration = MIC) หรือระดับต่ำสุดที่ยาฆ่าเชื้อได้ (Minimum bactericidal concentration = MBC) ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่ค่า MIC และ MBC จะต่างกันไม่มาก ทว่าไปจึงนิยมวัดเพียงค่า MIC เพราะสิ้นเปลืองน้อยกว่า

2. Time course of activity หมายถึง ความเร็วหรือระยะเวลาในการฆ่าเชื้อ โดยเทียบกับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะด้วย (rate of killing and effect of increasing antibiotic concentrations) นอกจากนี้ยังรวมไปถึงผลต่อแบคทีเรียหลังจากยาได้สัมผัสแบคทีเรียเมื่อระดับยาดำหรือหมดไปจากเนื้อเยื่อแล้ว (persistent effect-post antibiotic effect)²⁻⁶

รูปแบบของการฆ่าเชื้อของยาปฏิชีวนะ (Pattern of antibiotic killing activity)⁸⁻¹⁰

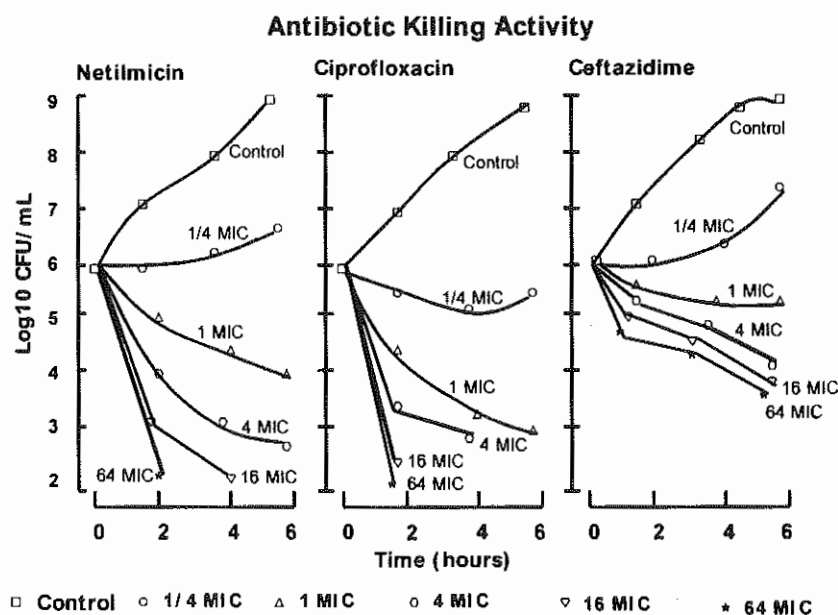
1. Marked concentration-dependent killing (แบบพึ่งความเข้มข้น) ได้แก่ ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเร็วและแรงเมื่อระดับความเข้มข้นของยาสูงขึ้น (rate and effect of killing เพิ่มตามความเข้มข้นของยา) เช่น netilmicin 100 มิลลิกรัมฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้จำนวนหนึ่ง เมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น 3 เท่า จะฆ่าเชื้อได้เร็วและจำนวนมากขึ้นเป็น 5-10 เท่า ของขนาดยาเดิมโดยไม่เพิ่มผลข้างเคียง

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ aminoglycosides, fluoroquinolones, metronidazole, azalide (ได้แก่ azithromycin), ketolide (ได้แก่ telithromycin), oxazolidinone (ได้แก่ linezolid) และ quinupristin-dalfopristin

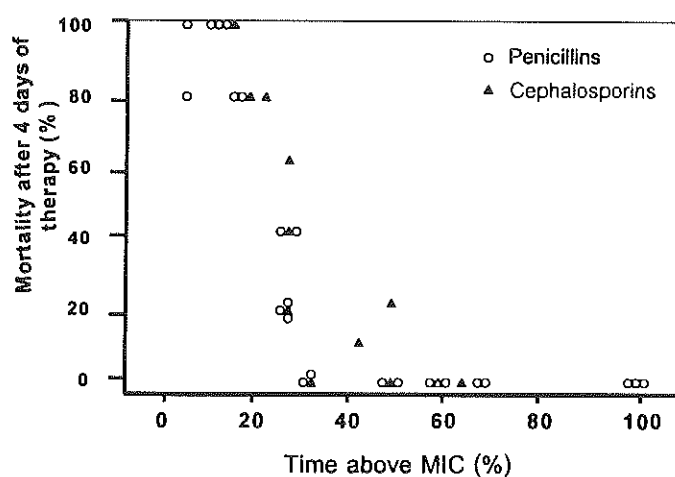
2. Minimal or non concentration-dependent killing (แบบไม่พึ่งความเข้มข้น) ยาในกลุ่มนี้ฆ่าเชื้อได้เมื่อระดับยาเหนือ MIC ไม่มากและการเพิ่มขนาด (ความเข้มข้นของยา) จะไม่มีผลต่อการฆ่าเชื้อมากนักหรือไม่มีผลเพิ่มเลย (increased dose-same or slight increased bactericidal effect) หรืออาจเรียกได้ว่าเป็น flat-dose killing antibiotic แต่ยาในกลุ่มนี้มีความสำคัญอยู่ที่ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาที่อยู่เหนือ MIC (เล็กน้อย) เรียกว่า Time-above MIC ($T > MIC$) ซึ่งโดยทั่วไป $T > MIC$ นี้จะต้องมีค่าน้อย 40-50%

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ β -lactams ได้แก่ penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, macrolides, lincosamides และยาในกลุ่ม glycopeptides

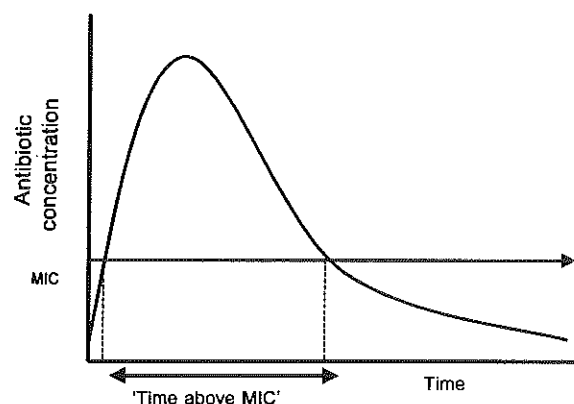
ความสำคัญของการบริหารยาในกลุ่มนี้คือให้ยาขนาดที่ควรไม่จำเป็นต้องสูงมากเพราะไม่เกิดประโยชน์ ไม่คุ้มค่า



รูปที่ 3 Killing Activity



รูปที่ 4 รูปแบบการฆ่าเชื้อของ β -lactams (Relationship between “Time above MIC” and mortality in studies investigating the effects of penicillins and cephalosporins against infection in animal models)



รูปที่ 5 Time above MIC

‘Time above MIC’ = the time that serum concentrations of free antibiotic exceed MIC, expressed as a percentage of the dosing interval

Persistent effect (Post antibiotic suppression effect-PAE)

หมายถึงปรากฏการณ์ที่มีการยับยั้งการแบ่งตัวหรือเจริญเติบโตของแบคทีเรียต่อไปอีกช่วงเวลา หลังจากแบคทีเรียได้มีปฏิกิริยากับยาชั่วระยะเวลาหนึ่งและหลังจากที่ระดับยาปฏิชีวนะได้ลดต่ำลงจากค่าสูงสุดหรือลดต่ำกว่า MIC จนถึงอาจไม่พบยาปฏิชีวนะในเนื้อเยื่อของร่างกายแล้ว การเกิด PAE จะมีความแตกต่างกันระหว่างชนิดของยาปฏิชีวนะและกลุ่มแบคทีเรีย

Mechanism ของ PAE

การศึกษาในหลอดและสัตว์ทดลองพบว่ามีหลายกลไก ที่ทำให้มีผลของ PAE เกิดขึ้นในปฏิกิริยาระหว่างยาและแบคทีเรีย ได้แก่ จากการที่กลไกการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะต่อ metabolic pathways มีผลขัดขวางหรือยับยั้งการเติบโตของแบคทีเรีย (multiple mechanisms and/or metabolic pathways are involved and result in bacterial inhibitory effect) เช่น ยากลุ่ม β -lactams การทำงานมีผลต่อการสร้าง PBP's ของแบคทีเรีย (time takes to resynthesize new bacterial protein-new PBP's) ผลต่อยากลุ่ม aminoglycosides ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงหรือแตกตัวของโปรตีน ดังนั้นแบคทีเรียก็ต้องการเวลาในการสังเคราะห์โปรตีนเหล่านี้ (time to resynthesize these proteins) จึงเกิดผล PAE นอกจากนี้ก็เป็นผลของกลไกการป้องกันของร่างกาย เช่น จาก phagocytic cells

ผลของ PAE ต่อแบคทีเรียและยา

1. แบคทีเรียแกรมบวก (Gram-positive bacteria) พบได้ในยาปฏิชีวนะทุกชนิดที่ไวต่อแบคทีเรียนั้น ๆ (all antibiotics with susceptible Gram-positive bacteria)

2. แบคทีเรียแกรมลบ

2.1 ยาปฏิชีวนะที่มีกลไกการออกฤทธิ์เป็นแบบยับยั้งการสร้างโปรตีนหรือ nucleic acid เช่น aminoglycosides, fluoroquinolones จะให้ผล PAE ที่ยาวมาก โดยเฉพาะถ้าขนาดยาสูงเหนือ MIC มาก (concentration-dependent PAE)

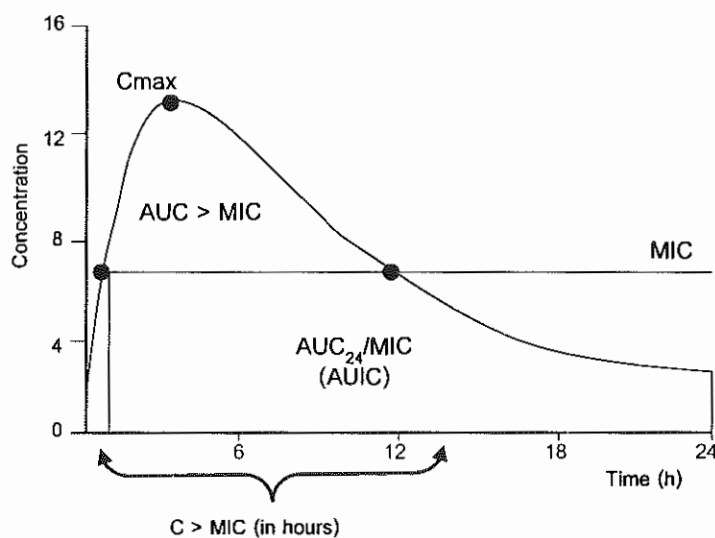
2.2 ยาปฏิชีวนะที่มีกลไกการออกฤทธิ์ไม่เหมือน 2.1 จะเกิด PAE สั้น ได้แก่ กลุ่มยา β -lactams (ยกเว้น carbapenems ต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*)

การประยุกต์ความรู้เรื่อง Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK/PD) และการบริหารยา

จากหลักฐานการศึกษาวิจัยเรื่อง potency, time course of activity, pharmacokinetics, PAE และคุณสมบัติอื่นๆ ของยาปฏิชีวนะ ทำให้มีความเข้าใจและปรับเปลี่ยนการบริหารยาด้วยความมั่นใจขึ้น (ตารางที่ 1 และรูปที่ 6)

ตาราง ที่ 1 PK/PD Parameter Predictive of Outcome

	Time above MIC	$\frac{AUC}{MIC}$	$\frac{C_{max}}{MIC}$
Organism killing	β -lactams	Quinolones	Aminoglycosides
	Erythromycin	Azithromycin	Quinolones
	Roxithromycin	Ketolides	Ketolides
	Clarithromycin	(Telithromycin)	(Telithromycin)
	TMP-SMX		
	Time-dependent	Concentration - dependent	Concentration - dependent + prolonged PAE
Therapeutic goal	Optimize duration of exposure, often less than dosing interval (40-50%)	Maximize concentration (Peak and/or AUC)	Maximize concentration (Peak and/or AUC)



รูปที่ 6 Pharmacokinetics และ MIC

Conventional pharmacokinetic variables for assessing the effectiveness of antibiotics.

ค่า PK/PD และจุดตัดของยาปฏิชีวนะ

จากองค์ความรู้ในเรื่อง PK/PD ที่มีมากขึ้นเรื่อยๆ ทำให้การกำหนดค่าจุดตัด (breakpoints) ของยาปฏิชีวนะมีความชัดเจนและปรับเปลี่ยนให้สอดคล้องกับการนำไปใช้ทางคลินิกมากขึ้น และในปี ค.ศ. 1998 สมาคมจุลชีววิทยาของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดค่าจุดตัดโดยยึดหลักข้อมูล 4 ประการคือ

การบริหารยาปฏิชีวนะให้ได้ผลอย่างคุ้มค่า

จากการศึกษาการใช้ยาอย่างเหมาะสม พบว่ายาที่ให้ขนาดสูงเกินความจำเป็นคือ กลุ่มยา cephalosporins และยาที่ให้ขนาดต่ำไปจนผู้ป่วยไม่ตอบสนอง คือ กลุ่มยา aminoglycosides และ fluoroquinolones ยาที่ไม่จำเป็นต้องให้บ่อยครั้งคือยาในกลุ่ม β -lactams เช่น amoxicillin, amoxicillin-clavulanate การให้ผู้ป่วยกินยาวันละ 2 ครั้งจะดีกว่าให้วันละ 3-4 ครั้ง²⁰⁻²²

เอกสารอ้างอิง

1. Vogelman B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. J Pediatr 1984;108 (part 2):835-40.
2. Craig WA, Gudmundsson S. The postantibiotic effect. In: Antibiotics in Laboratory Medicine 1991; 3rd Edition. V Lorian editor. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp.403-31.
3. Craig WA, Vogelman B. The postantibiotic effect. Ann Intern Med 1987;106:900-2.
4. Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, Craig WA. In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. J Infect Dis 1988;157:287-298.
5. Fantin B, Ebert S, Leggett J, Vogelman B, Craig WA. Factors affecting duration of in-vivo postantibiotic effect for aminoglycosides against gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother 1991;27:829-36.
6. McDonald PJ, Wetherall B.L, Pruul H. Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes. Rev Infect Dis 1981;3:38-44.
7. Odenholt-Tornqvist I, Holm SE, Cars O. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. Scand J Infect Dis 1991;Suppl 74:94-101.
8. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. Scand J Infect Dis 1991;Suppl 74:63-70.
9. Craig WA, Redington J, Ebert SC. Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections. J Antimicrob Chemother 1991;27(suppl C):29-40.
10. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. AUC/MIC ratio is unifying parameter for comparison of in-vivo activity among aminoglycosides. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim CA, October 1992 (Abstract #49)
11. Craig WA. Animal models for determination of breakpoints. Presented at the 6th International Congress for Infectious Diseases, Prague, Czech Republic, April 1994 (Abstract#938).
12. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. Differences in time above MIC (T>MIC) required for efficacy of beta-lactams in animal infection models. Presented at the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, LA, October 1993 (Abstract #86).
13. Fu KP, Foleno BD, Laffredo SC, LoCoco JM, Isaacson DM. In vitro and in vivo antibacterial activities of FK0.7, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:301-7.
14. Azoulay-Dupuis E, Bedos JP, Vallee E, Hardy DJ, Swanson RN, Pocidalo JJ. Antipneumococcal activity of ciprofloxacin, ofloxacin, and temafloxacin in an experimental mouse pneumonia model at various stages of the disease. J Infect Dis 1991;163:319-34.
15. Kimura M, Kishimoto T, Niki Y, Soejima R. In vitro and in vivo antichlamydial activities of newly developed quinolone antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:801-3.
16. Swanson RN, Hardy DJ, Chu DTW, Shipkowitz NL, Clement JJ. Activity of temafloxacin against respiratory pathogens. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:423-9.
17. Fu KP, Hilliard J, Isaacson D, Tobia AJ, Rosenthal ME, McGuire JL. In-vivo evaluation of ofloxacin in Salmonella typhimurium infection in mice. J Antimicrob Chemother 1990;25:263-8.
18. Butler T, Cartagenova M, Dunn D. Treatment of experimental Salmonella typhimurium infection in mice with lomefloxacin. J Antimicrob Chemother. 1990;25:629-34.
19. Kemmerich B, Small GL, Pennington JE. Comparative evaluation of ciprofloxacin, enoxacin, and ofloxacin in experimental Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1986;29:395-9.

20. Woodnuff G, Burry V. Two pharmacodynamic models for assessing the efficacy of amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infection caused by strains of infection caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43 (1):29-33.
21. Calver AD, Walsh NS, Quinn PE, et al. Dosing of amoxicillin-clavulanate every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for treatment of lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 1997;24:570-4.
22. Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ, et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(5):463-70.