

# เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา piperacillin/tazobactam เมื่อยี้ดระยะเวลาในการหยดยาทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยวิกฤต

ผศ.ดร.ศิริลักษณ์ ใจชื่อ \*

ภ.ญ.ชุลีพร พิทยกิตติวงศ์\*\*

\* คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น \*\* ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์

## บทนำ

การติดเชื้ในผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit หรือ ICU) นับเป็นปัญหาสำคัญในระบบสุขภาพที่บุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักถึงเนื่องจากในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา พบผู้ป่วยที่มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น และร้อยละ 70 ของผู้ป่วยวิกฤต ได้รับการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ อย่างน้อย 1 ชนิด<sup>[1]</sup> บุคลากรทางการแพทย์จึงควรมีความเข้าใจในเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงของยา ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยวิกฤต โดยเฉพาะยากลุ่มโครงสร้าง beta-lactams ได้แก่ กลุ่ม penicillins กลุ่ม cephalosporins และ กลุ่ม carbapenems เป็นต้น ยา piperacillin/tazobactam ซึ่งเป็นหนึ่งในยาปฏิชีวนะที่มีโครงสร้างดังกล่าว เป็นยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียสูตรผสม สามารถออกฤทธิ์ได้กว้าง มักใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อรุนแรง ยาประกอบด้วย 2 ส่วน คือ piperacillin ซึ่งเป็นยากลุ่ม penicillins ที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียหลายชนิดรวมทั้งเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ tazobactam ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ beta-lactamase ที่สร้างจากแบคทีเรีย ยาทั้งสองส่วนออกฤทธิ์ผสมกันทำให้เพิ่มความสามารถในการฆ่าเชื้อ โดยทั่วไปการบริหารยา piperacillin/tazobactam เป็นแบบดั้งเดิม คือหยดยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาที และให้ทุก 6-8 ชั่วโมง<sup>[2]</sup> แต่ในกรณีภาวะติดเชื้อรุนแรง โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายประการที่อาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ และอาจส่งผลต่อเนื่องไปจนถึงผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาด้วย จึงได้มีหลายการศึกษาที่หาวิธีการที่เหมาะสมในการบริหารยา piperacillin/tazobactam รวมทั้งการยี้ดระยะเวลาการหยดยาทางหลอดเลือดดำ (prolonged intravenous infusion) โดยมุ่งให้ระยะเวลาที่ความเข้มข้นมีระดับยาเหนือ minimum inhibitory concentration (MIC) ให้นานมากขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยวิกฤต บทความนี้ได้ทำการรวบรวมผลการศึกษาเกี่ยวกับการยี้ดระยะเวลาในการหยดยาทางหลอดเลือดดำของยา piperacillin/tazobactam เพื่อทราบถึงแนวทางการบริหารยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤต

## ข้อมูลทั่วไปของยา piperacillin/tazobactam

piperacillin/tazobactam เป็นยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียรูปแบบฉีดที่เป็นสูตรผสมระหว่าง piperacillin sodium และ tazobactam sodium ยาส่วน piperacillin sodium ออกฤทธิ์โดยการจับกับ penicillin-binding protein ซึ่งจะทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง peptidoglycan และนำไปสู่การยับยั้งการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรีย จึงสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ (bactericidal activity)<sup>[2]</sup> ในขณะที่ tazobactam sodium

มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ beta-lactamases โดยใช้ beta-lactam ring ในโครงสร้างของยาไปจับกับเอนไซม์ beta-lactamases ที่เชื่อมแบคทีเรียสร้างขึ้นเพื่อทำลายยาปฏิชีวนะ การจับในลักษณะนี้เป็นแบบไม่ย้อนกลับ (irreversible) ซึ่งจะส่งผลป้องกัน piperacillin ไม่ให้ถูกทำลายโดยเอนไซม์ beta-lactamases ซึ่งเป็นการช่วยเสริมฤทธิ์ piperacillin ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียตัวยาคือได้<sup>[2]</sup>

### ขอบเขตการออกฤทธิ์

จากการศึกษาทางคลินิก และหลอดทดลอง พบว่ายา piperacillin/tazobactam สามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดังต่อไปนี้<sup>[3]</sup>

- แบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ *Staphylococcus aureus*
- แบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas aeruginosa*
- แบคทีเรียที่ดำรงชีวิตแบบไม่ใช้ออกซิเจน ได้แก่ กลุ่ม *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*)

จะเห็นได้ว่ายา piperacillin/tazobactam มีผลครอบคลุมเชื้อฉวยโอกาสที่มักก่อโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลหลายชนิด โดยเฉพาะ *Pseudomonas aeruginosa* (พบประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อสูงขึ้น เมื่อให้ร่วมกับยากลุ่ม aminoglycoside) จึงเป็นผลดีเมื่อเลือกใช้ในผู้ป่วยวิกฤต

### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

ยา piperacillin/tazobactam มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแบบขึ้นอยู่กัระยะเวลา (time-dependent activity) ซึ่งความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในรูปอิสระ (unbound concentration) สูงกว่า minimum inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อ ( $fT > MIC$ ) ทั้งนี้ยาจะมีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นมากกว่า MIC 4-5 เท่า จากข้อมูลในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่าเพื่อให้ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ผลดี ระดับยา piperacillin/tazobactam ในรูปอิสระต้องสูงกว่า MIC เป็นระยะเวลาอย่างน้อยร้อยละ 50 -70 ของช่วงห่างการให้ยาในแต่ละครั้ง (dosing interval)<sup>[4],[5]</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์ทางคลินิก

#### การดูดซึม

ยาไม่ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร แต่ดูดซึมได้ดีเมื่อให้ผ่านทางกล้ามเนื้อ โดยมี bioavailability ของ piperacillin และ tazobactam เป็นร้อยละ 71 และ ร้อยละ 84 ตามลำดับ<sup>[2]</sup> จึงเป็นสาเหตุให้นิยมบริหารยารูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่าการให้ผ่านทางกล้ามเนื้อ<sup>[4]</sup>

## กระจายตัว

piperacillin และ tazobactam มีการกระจายตัวไปยังบริเวณเนื้อเยื่อและอวัยวะในร่างกายได้มาก เช่น บริเวณเยื่อบุทางเดินอาหาร ผนังน้ำดี ปอด มดลูก รังไข่ ตับอ่อน เป็นต้น ทำให้ความเข้มข้นของยาที่บริเวณเนื้อเยื่อดังกล่าวมีค่าประมาณร้อยละ 50-100 เมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในเลือด ในขณะที่พบการกระจายตัวไปยังน้ำไขสันหลังได้น้อยในผู้ที่ไม่มีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ<sup>[3]</sup> ยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวในผู้ใหญ่ เท่ากับ 0.243 L/kg<sup>[2]</sup> และมีการจับกับโปรตีนค่อนข้างน้อย คือ piperacillin มี plasma protein binding ประมาณร้อยละ 26-30 และ tazobactam ประมาณร้อยละ 31-32<sup>[2]</sup>

## การเมตาบอลิซึม (Metabolism)

ยา piperacillin และ tazobactam ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมน้อยเมื่อเทียบกับการขับออกทางไต โดยกระบวนการเมตาบอลิซึมนี้ส่งผลให้เกิดการตัดวงแหวน beta-lactam ออกจากโครงสร้างของ piperacillin และ tazobactam ด้วยกระบวนการดังกล่าวจะทำให้เกิดเมตาบอไลต์ของ piperacillin 2 ชนิด ซึ่งล้วนเป็นอนุพันธ์ของ N-desthyl และไม่ออกฤทธิ์ ในขณะที่กระบวนการเมตาบอลิซึมของยา tazobactam ทำให้เกิดเมตาบอไลต์ที่เป็นอนุพันธ์ของ butanoic acid ซึ่งเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์เช่นเดียวกัน<sup>[2-4]</sup>

## การกำจัด (Elimination)

ยา piperacillin/tazobactam มีค่าครึ่งชีวิตในประมาณ 0.7-1.2 ชั่วโมง และเส้นทางหลักในการขับยาทั้งสองส่วนออกจากร่างกายมนุษย์คือทางไต โดยผ่านกระบวนการ glomerular filtration และ tubular secretion เมื่อพิจารณาแยกตามชนิดของยาพบว่า piperacillin ถูกขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะร้อยละ 68 ส่วน tazobactam และเมตาบอไลต์ของยาทั้งสองชนิดขับออกผ่านทางไตร้อยละ 80 ยา piperacillin tazobactam และ desethyl piperacillin (เมตาบอไลต์ของ piperacillin) ยังสามารถขับออกทางน้ำดีได้อีกด้วย ค่าการกำจัด (clearance) ของยาทั้งสองชนิดขึ้นอยู่กับการทำงานของไตผู้ป่วย และต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่มี creatinine clearance < 40 ml/min ในกรณีผู้ป่วยได้รับการทำ hemodialysis ยาถูกขับออกผ่านกระบวนการนี้ประมาณร้อยละ 30-40 ของขนาดยาที่ได้รับจึงควรให้ยาเพิ่ม 0.75 กรัมหลังทำ hemodialysis<sup>[6]</sup> ในขณะที่การทำ peritoneal dialysis ทำให้เกิดการสูญเสียยาประมาณร้อยละ 6-21 ของขนาดยาที่ได้รับ จึงไม่จำเป็นต้องให้ยาเพิ่ม กรณีผู้ป่วยมีภาวะ hepatic cirrhosis ค่าครึ่งชีวิตของ piperacillin และ tazobactam จะเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 25 และ 18 ตามลำดับ แต่ยังไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว<sup>[3]</sup>

## สาเหตุที่ผู้ป่วยวิกฤตมีความจำเป็นต้องปรับยาระยะเวลาการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ

ผู้ป่วยวิกฤตแตกต่างจากผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลทั่วไปคือ มีความรุนแรงของพยาธิสรีรวิทยา และโรคมากกว่า ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาและลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์<sup>[7]</sup> โดยเภสัช

จลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม beta-lactam ในผู้ป่วยวิกฤต ที่มีความแตกต่างจากผู้ป่วยอื่นชัดเจน มี 2 ประเด็นหลัก คือ มีการเพิ่มปริมาณการกระจายของยาและมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตซึ่งจะส่งผลต่อยาชนิดที่ขับออกทางไตเป็นหลัก ดังแสดงในรูปที่ 1<sup>[8]</sup>

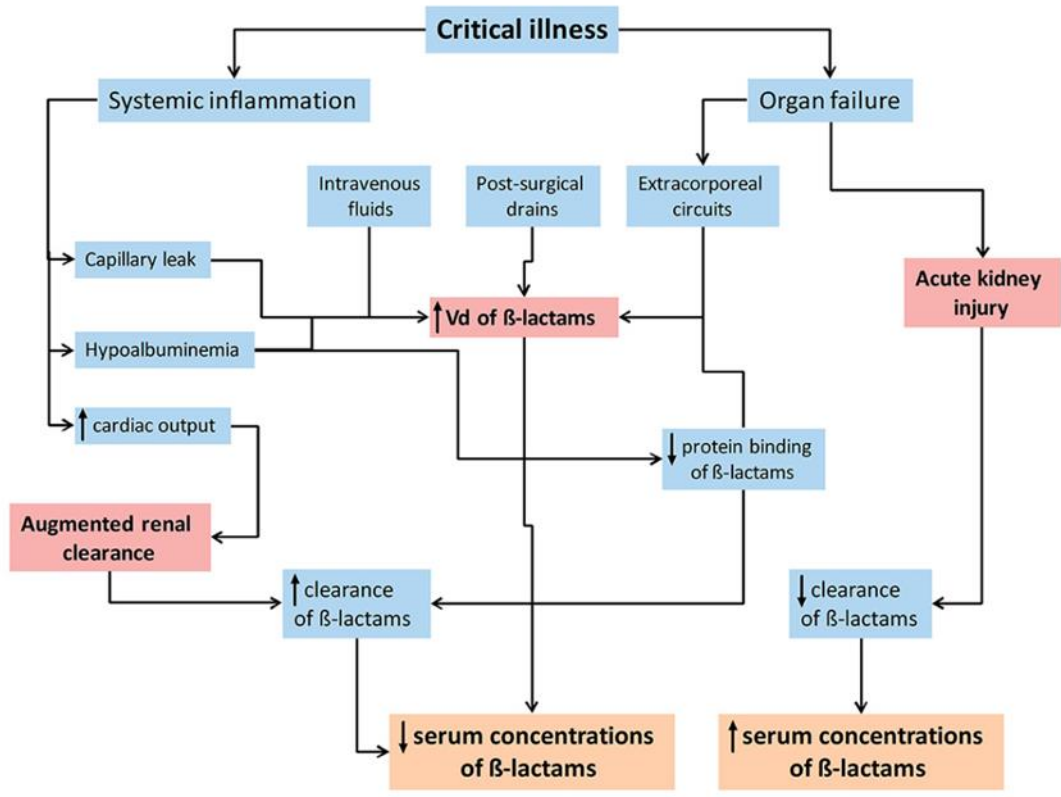
### การเปลี่ยนแปลงปริมาณการกระจายของยา

#### การกระจายยาไปยังบริเวณเป้าหมาย

เกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (endothelial cell) ดังนี้

- 1) การทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดผิดปกติ ส่งผลให้เพิ่มการซึมผ่านของของเหลวออกนอกหลอดเลือด
- 2) กระบวนการตอบสนองต่อการอักเสบของร่างกาย ส่งผลให้เกิดความเสียหายที่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดโดยตรงซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต มักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะการอักเสบรุนแรง (เช่น ذبอ่อนอักเสบ ผู้ป่วยแผลไฟไหม้) และผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock

ความผิดปกติที่เกิดขึ้นทั้งสองประการนำไปสู่การรั่วของหลอดเลือดฝอย ส่งผลให้ของเหลวในหลอดเลือดออกมาอยู่บริเวณช่องว่างระหว่างเซลล์มากขึ้น และเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับสารน้ำทดแทนทางหลอดเลือดดำเพิ่มขึ้นอีก ภาวะดังกล่าวอาจเกิดขึ้นนานเป็นชั่วโมง หรืออาจยาวนานถึง 2-3 วัน นอกจากนั้นการใช้เครื่องมือช่วยหายใจ การใช้เครื่องช่วยพยุงการทำงานของหัวใจและปอดที่เรียกว่า extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) การผ่าตัดเพื่อใส่สายระบายของเหลว และภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำที่มักพบในผู้ป่วยวิกฤต อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดการกระจายของยาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้อีกด้วย จากปริมาณการกระจายยาที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลต่อยาที่มีการละลายในน้ำได้ดี (hydrophilic drugs) เช่น piperacillin/tazobactam ซึ่งจะมีการกระจายของยาออกนอกเซลล์เพิ่มขึ้นหลายเท่าในผู้ป่วยวิกฤต<sup>[8]</sup>



รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วยวิกฤต ที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม beta-lactam<sup>[8]</sup>

### การเปลี่ยนแปลงการกำจัดยา

#### Augmented renal clearance

ในผู้ป่วยวิกฤต อาจเกิดภาวะที่ไตทำงานมากกว่าปกติ ส่งผลให้ระดับยาต่ำกว่าขนาดการรักษา อันเนื่องมาจากภาวะการอักเสบของร่างกาย การเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ การได้รับสารน้ำทดแทน และการได้รับยาขยายหลอดเลือด ส่งผลเพิ่มอัตราการกรองที่ไตและเพิ่มการขับออก ดังนั้นภาวะ augmented renal clearance (มี creatinine clearance  $\geq 130$  ml/min) จะเพิ่มการกำจัดยามากขึ้น โดยปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะดังกล่าว ได้แก่ อายุน้อย มีภาวะ sepsis ภาวะ trauma ภาวะ febrile neutropenia ภาวะ burn และมีโรค cystic fibrosis ร่วมด้วย ภาวะ augmented renal clearance นี้พบได้มากถึงร้อยละ 50-60 ของผู้ป่วยวิกฤตและมักเกิดขึ้นในวันแรกของการรักษาใน ICU<sup>[8]</sup>

เนื่องจาก piperacillin/tazobactam ขับออกทางไตเป็นหลัก เมื่อไตมีการทำงานมากกว่าปกติ จะทำให้มีการกำจัดยามากขึ้น ส่งผลให้ระดับยาในเลือดต่ำกว่าระดับการรักษาได้ ดังนั้นจึงมีการศึกษาการปรับวิธีการบริหารยา โดยยืดระยะเวลาการหยุดยาทางหลอดเลือดดำเพิ่มมากขึ้น คาดหวังเพื่อเพิ่มระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงกว่า MIC ของเชื้อแบคทีเรีย และประสิทธิภาพในการรักษา พร้อมลดความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยา

## การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เมื่อยืดระยะเวลาในการหยุดยาทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยวิกฤต

### 1. การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา piperacillin/tazobactam เมื่อบริหารยาด้วยระยะเวลาแตกต่างกัน

จากการศึกษาจำนวน 4 การศึกษา<sup>[9-12]</sup> ซึ่งได้ทำการเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา piperacillin/tazobactam เมื่อบริหารยาแบบ intermittent infusion (หยุดยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาที) แบบ extended infusion (หยุดยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3-4 ชั่วโมง) และแบบ continuous infusion (การหยุดยาทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง) ในผู้ป่วยวิกฤตพบว่าแนวโน้มของการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือการให้ยาแบบ extended infusion และแบบ continuous infusion ทำให้ร้อยละของระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงกว่า MIC มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่บริหารยาแบบ intermittent infusion ทั้งนี้ในบางการศึกษาความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังคงชี้ให้เห็นแนวโน้มดังกล่าว นอกจากนี้หนึ่งในการศึกษาเหล่านี้ได้อธิบายผลการศึกษาที่ช่วยสนับสนุนสมมติฐานในข้อที่คาดว่า augmented renal clearance ในผู้ป่วยวิกฤตมีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา piperacillin/ tazobactam โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของร้อยละระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงกว่า MIC ของเชื้อ (mean %fT > MIC) ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ augmented renal clearance มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ augmented renal clearance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ )<sup>[12]</sup>

### 2. การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของยา piperacillin/tazobactam เมื่อบริหารยาด้วยระยะเวลาแตกต่างกัน

จากการการศึกษาที่เกี่ยวข้องจำนวน 5 การศึกษา<sup>[13-17]</sup> พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบความแตกต่างในด้านอัตราการเสียชีวิต (mortality rate) เมื่อบริหารยาด้วยระยะเวลาที่แตกต่างกัน มีเพียงหนึ่งการศึกษา<sup>[16]</sup> ที่พบว่าในผู้ป่วยวิกฤตและมี Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II) score มากกว่าหรือเท่ากับ 17 นั้น การบริหารยาแบบ extended infusion ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่าการบริหารยาแบบ intermittent infusion ทั้งนี้เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ทางคลินิกด้านอื่นจากทั้ง 5 การศึกษาพบว่าการบริหารยาแบบ extended infusion สามารถลดการกลับมารักษาซ้ำในโรงพยาบาลใน 30 วัน ลดจำนวนวันที่ต้องใช้เครื่อง mechanical ventilator ลดระยะเวลาในการนอนรักษา และช่วยลดระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนกระทั่งใช้ลดได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการบริหารยาแบบ intermittent infusion

ส่วนผลการศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบการบริหารยารูปแบบ continuous infusion กับ intermittent infusion พบว่าการบริหารยารูปแบบ continuous infusion มี clinical cure rate สูงกว่ากลุ่ม intermittent infusion<sup>[18]</sup>

## สรุป

ยา piperacillin/tazobactam มีคุณสมบัติที่สำคัญในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียเป็น time dependent antibiotics ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ความเข้มข้นยาในรูปอิสระมีความเข้มข้นสูงกว่า MIC ของเชื้อ ( $fT > MIC$ ) ยาสามารถกระจายตัวไปยังบริเวณเนื้อเยื่อและสารน้ำในร่างกายได้มาก และถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ในผู้ป่วยวิกฤต จะพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาตามความรุนแรงของโรคโดยมีการปริมาณของเหลวสะสมในร่างกายเพิ่มมากขึ้นทั้งในเส้นเลือดและที่เนื้อเยื่อและอาจมีการทำงานของไตเพิ่มมากขึ้นอันเนื่องมาจากภาวะการอักเสบของร่างกาย การเปลี่ยนแปลงประการแรกมักส่งผลต่อยาที่ละลายในน้ำได้ดีซึ่งรวมถึง piperacillin/tazobactam ซึ่งจะมีการกระจายตัวมากขึ้นจนทำให้ระดับยาเริ่มต้นต่ำกว่าคาดไว้ ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงประการหลังซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของไตจะส่งผลให้มีการกำจัดยาออกมากขึ้นจนทำให้ระดับยาที่สภาวะคงที่ต่ำและอาจไม่เพียงพอต่อการรักษา ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงมีแนวคิดที่จะปรับวิธีการบริหารยา piperacillin/tazobactam โดยยืดระยะเวลาการหยุดยาทางหลอดเลือดดำให้นานขึ้นโดยคาดหวังว่าจะเพิ่มระยะเวลาที่ความเข้มข้นยาที่มีความเข้มข้นสูงกว่า MIC ของเชื้อซึ่งจะมีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้ ข้อมูลจากการศึกษาหลายชนิดที่เกิดขึ้นจากแนวคิดดังกล่าวบ่งบอกว่าการยืดระยะเวลาการหยุดยาทางหลอดเลือดดำส่งผลให้ระยะเวลาที่ระดับยาในรูปอิสระสูงกว่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียยาวนานขึ้น แสดงให้เห็นถึงโอกาสประสบความสำเร็จในการรักษาที่สูงขึ้น ส่วนผลการศึกษาด้านคลินิกพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการบริหารยาแบบเดิมและกลุ่มที่มีการยืดระยะเวลาการให้ยามีผลลัพธ์หลักซึ่งก็คืออัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้รับยาแบบยืดระยะเวลาให้ยามีผลลัพธ์ทางคลินิกด้านอื่นดีกว่าซึ่งรวมถึงการกลับมารักษาซ้ำในโรงพยาบาลใน 30 วัน จำนวนวันที่ต้องใช้เครื่อง mechanical ventilator ระยะเวลาในการนอนรักษา ระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนกระทั่งใช้ลดและ clinical cure rate ด้วยข้อมูลดังกล่าวสามารถสรุปได้ว่าการบริหารยา piperacillin/tazobactam แบบยืดระยะเวลาให้ยาทางเลือกที่ตีรูปแบบหนึ่งในการเพิ่มความสำเร็จในการรักษาภาวะการติดเชื้อ

---

## เอกสารอ้างอิง

- [1] Vincent JL, Rello J, Marshall J. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302:2323–9
- [2] American Pharmacists Association . Drug information handbook with international trade names index. 23<sup>rd</sup> ed. The United State: Lexi-Comp Inc; 2014.
- [3] Wyeth Holdings Corporation. TAZOCIN®[monograph on the internet]. Carolina: Wyeth Holdings Corporation; 2012 [cite 2018 Apr 10]. Available from: <http://www.pharmaline.co.il/images/newsletterregistration/neopharm/2012/16112012/tazocindr.pdf>.

- [4] Hayashi Y, Roberts JA, Paterson DL, Lipman J. Pharmacokinetic evaluation of piperacillin-tazobactam. *Drug Metab* 2010; 6(8):1017-31.
- [5] Jan J, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014; 40(9):1340-51.
- [6] Piperacillin/Tazobactam [cited 2019 Nov 29]. In: AccessPharmacy, [Internet]. [place unknown]: McGraw-Hill. c1978-. Available from: <http://www.accesspharmacy.com/drugContent.aspx>
- [7] Yusuf E, Spapen H, Pierard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/Tazobactam in critically ill patients: A narrative and systematic review. *J Crit Care* 2014; 29(6):1089-95.
- [8] Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Prolonged administration of  $\beta$ -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal. *Swiss Med Wkly*. 2016; 146:w14368.
- [9] Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP. Optimal Dosing of Piperacillin-Tazobactam for the Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections: Prolonged or Continuous Infusion?. *Pharmacotherapy* 2007; 27(11):1490-97.
- [10] Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28:122-7.
- [11] Waele JD, Carlier M, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Wallis SC, et al. Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin: a pharmacokinetic analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2014; 80:1302-9.
- [12] Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: Does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used?. *Critical Care* 2013; 17:R84.
- [13] Bao H, Lv Y, Wang D, Xue J, Yan Z. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36:459-66.
- [14] Fan SY, Shum HP, Cheng WY, Chan YH, Leung SM, Yan WW. Clinical Outcomes of Extended Versus Intermittent Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Critically Ill Patients: A Prospective Clinical Trial. *Pharmacotherapy* 2017; 37(1):109-19.



- [15] Lee GC, Liou H, Yee R, Quan CF, Neldner K. Outcomes of extended-infusion piperacillin-tazobactam: A retrospective analysis of critically ill patients. *Clin Ther* 2012; 34:2297–300.
- [16] Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: Clinical implications of an extended infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:357–63
- [17] Winstead EM, Ratliff PD, Hickson RP, Mueller JE, Judd WR. Evaluation of an alternative extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing strategy for the treatment of gram-negative Infections. *Int J Clin Pharm* 2016; 38:1087–93.
- [18] Lorente L, Jiménez A, Martín MM, Iribarren JL, Jiménez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:464–8.