

การเปรียบเทียบความเป็นพิษต่อไตและภาวะระดับโพแทสเซียม ในเลือดต่ำจากการบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบวันเว้นวัน กับแบบทุกวัน ในผู้ป่วยโรคเยื่อสมองอักเสบคริปโตคอคคัส Nephrotoxicity and Serum Potassium Levels between Alternate-day and Once Daily Administration of Amphotericin B in Cryptococcal Meningitis

สายชล ชำปฏี^{1*}, สันต์ อภัยสวัสดิ์¹ และ มนต์ชัย ศิริบำรุงวงศ์²

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตราด

² กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตราด

* Corresponding author: schampati@hotmail.com

บทคัดย่อ

การรักษา cryptococcal meningitis ในผู้ป่วยเอดส์ โดยการใช้ยา amphotericin B มี 2 รูปแบบ คือ การบริหารยาติดต่อกันทุกวัน เป็นเวลา 14 วัน หรือ บริหารแบบวันเว้นวัน เป็นเวลา 7 วัน ในช่วงเวลา 14 วัน การศึกษาแบบย้อนหลังนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ ความเป็นพิษต่อไต และภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยเอดส์ที่เป็น cryptococcal meningitis ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลตราด ในช่วงปี 2549 ถึง 2550 โดยภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) หมายถึง การลดลงของ glomerular filtration rate (GFR) มากกว่าร้อยละ 30 จากค่าพื้นฐานก่อนการเริ่มบริหารยา ณ 7 วันหลังเริ่มให้ยา และภาวะไตวายเฉียบพลันแบบรุนแรง (severe acute renal failure) หมายถึง GFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากค่าพื้นฐาน และการเกิดภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (ระดับโพแทสเซียมน้อยกว่า 3.5 mEq/L หรือการลดลงมากกว่า 0.5 mEq/L จากค่าพื้นฐาน) ที่ 7 วันหลังเริ่มรักษา การศึกษาทำโดยการตรวจสอบข้อมูลในระเบียนบันทึกการรักษาผู้ป่วยย้อนหลัง ผลการศึกษา ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบทุกวัน 19 ราย และแบบวันเว้นวัน 7 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบทุกวันและแบบวันเว้นวันมีภาวะไตวายเฉียบพลันในอัตราไม่แตกต่างกัน คือ 10 ราย (ร้อยละ 52.6) และ 4 ราย (ร้อยละ 57.1) ตามลำดับ และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแบบรุนแรงก็ไม่แตกต่างกันเช่นกัน (5 ราย หรือร้อยละ 26.3 และ 1 ราย หรือร้อยละ 14.3 ตามลำดับ) นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบทุกวันเกิดระดับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ 14 ราย (ร้อยละ 73.7) ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบวันเว้นวัน (6 ราย หรือร้อยละ 85.7) แต่ไม่แตกต่างทางสถิติ โดยสรุป ความเป็นพิษแบบเฉียบพลันของไตและผลต่อการเกิดภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B เพื่อรักษา cryptococcal meningitis ในผู้ป่วยเอดส์ ไม่แตกต่างกัน แต่ควรรี้นัยด้วยการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่มีตัวอย่างมากขึ้น

คำสำคัญ: amphotericin B, alternate-day, cryptococcal meningitis, nephrotoxicity, serum potassium levels

Thai Pharm Health Sci J 2008;3(1):12-18§

บทนำ

โรคเอดส์เป็นปัญหาทางการแพทย์ที่สำคัญของประเทศ

ไทย จากรายงานสถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อที่มีอาการในประเทศไทย ณ วันที่ 30 พฤศจิกายน 2549 สำนักระบาดวิทยา รายงานว่ามีจำนวนผู้ป่วยเอดส์ ทั้งสิ้น จำนวน 307,114 ราย เสียชีวิตแล้ว จำนวน 85,459 ราย¹ และเชื่อว่ามี

§ 13th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

การติดเชื้อแต่ไม่มีอาการแล้วประมาณ 1 ล้านราย ซึ่งยังไม่มีการยืนยันอย่างเป็นทางการ² เฉพาะในโรงพยาบาลตราดมีจำนวนผู้ป่วยเอดส์ที่เข้ามารับการรักษาประมาณ 1,497 ราย รายงาน ณ วันที่ 30 กันยายน 2550

ผู้ป่วยเอดส์ส่วนใหญ่มีภาวะแทรกซ้อนของโรคติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic Infection) ที่พบมากที่สุด 5 อันดับแรก คือ Mycobacterium tuberculosis, pulmonary or extrapulmonary 88,158 ราย (ร้อยละ 28.71) รองลงมา คือ โรคปอดบวมจากเชื้อ *Pneumocystis jiroveci* 62,901 ราย (ร้อยละ 20.48) cryptococcal meningitis 45,691 ราย (ร้อยละ 14.88) และ candidiasis ของหลอดอาหาร หลอดลม (ทั้ง trachea และ bronchi) หรือปอด 15,826 ราย (ร้อยละ 5.15) และ recurrent pneumonia มากกว่า 1 ครั้งใน 1 ปี จำนวน 10,703 ราย (ร้อยละ 3.49) ตามลำดับ¹

การติดเชื้อ cryptococcal meningitis เป็นการติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบได้เป็นลำดับที่ 3 โดยเฉพาะในผู้ป่วยเอดส์ที่มีระดับ CD4 น้อยกว่า 100 ตัวต่อ มม.³ เกิดจากเชื้อรา *Cryptococcal neoformans*²⁻⁴ ผู้ป่วยเอดส์เป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบคิริบโตคอคคัสมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงประมาณ ร้อยละ 13 - 44³⁻⁶

ยารักษา cryptococcal meningitis ที่ใช้เป็นทางเลือกอันดับแรกคือ amphotericin B ในขนาด 0.7 - 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 14 วัน ตามด้วยยาต้านเชื้อราชนิดรับประทาน fluconazole วันละ 400 มิลลิกรัมเป็นเวลา 8 - 10 สัปดาห์³⁻⁷ และเนื่องจาก amphotericin B เป็นยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก โดยอาจแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะคือ อาการแสดงแบบเฉียบพลันที่พบบ่อย ได้แก่ ไข้ อาการหนาวสั่น ปวดเมื่อย คลื่นไส้ อาเจียน และปวดศีรษะ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยการหยดยาเข้าเส้นเลือด (infusion - related adverse event) พบได้ร้อยละ 70 - 90 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B และยังพบความเป็นพิษต่อไตซึ่งมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้ โดยมีผลทำให้อัตราการกรองที่ไต (glomerular filtration rate) ลดลงและเกิด tubular necrosis ซึ่งตรวจพบความผิดปกติได้จากทางห้องปฏิบัติการคือ พบการเพิ่มของ serum creatinine และ blood urea nitrogen (BUN), hypokalemia, hypomagnesemia ส่วนอาการไม่พึงประสงค์แบบเรื้อรังที่พบคือ โลหิตจางชนิด normochromic normocytic anemia เนื่องจากการลดการสร้างเม็ดเลือดในระหว่างที่ได้รับยา amphotericin B แต่ภาวะโลหิตจางนี้สามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้เมื่อหยุดยา⁸⁻⁹

ยา amphotericin B มีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 15 - 48 ชั่วโมง¹⁰ การให้ยา amphotericin B แบบทุกวัน โดยให้ amphotericin B ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ส่วนการให้ยา amphotericin B แบบวันเว้นวันให้ amphotericin B ในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ทั้งนี้ Techapornroong และคณะ รายงานว่า ผลการบริหารยา amphotericin B แบบวันเว้นวันมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการบริหารยาแบบวันละครั้ง โดยอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ภาวะความเป็นพิษต่อไต ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำและ ภาวะไข้ อาจน้อยกว่าการให้แบบทุกวัน¹⁰

จากผลการศึกษาของ Techapornroong และคณะที่ระบุถึงประสิทธิภาพที่เทียบเท่ากันระหว่างการบริหารยาแบบทุกวันและแบบวันเว้นวัน อีกทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยลงในการบริหารแบบวันเว้นวัน การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการบริหารยา amphotericin B เฉพาะอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลันโดยวัตถุประสงค์จำเพาะ คือ เพื่อเปรียบเทียบความเป็นพิษต่อไตและระดับโพแทสเซียมในเลือดที่เกิดขึ้นจากการรักษาผู้ป่วย cryptococcal meningitis ระหว่างกลุ่มที่บริหารยา amphotericin B แบบวันเว้นวันและวันละครั้ง โดยได้ให้นิยามจำเพาะเพื่อการศึกษาครั้งนี้ดังนี้ ภาวะ **glomerular filtration rate (GFR) ลดลงเฉียบพลัน** หมายถึง ผู้ป่วยมีค่า GFR ลดลง 30% จากระดับ GFR พื้นฐานก่อนให้ยา amphotericin B ทั้งนี้ ในเวชปฏิบัติโดยทั่วไปจะใช้เกณฑ์อย่างง่ายว่า หาก GFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ณ 7 วันหลังเริ่มให้ยา ถือว่าเป็น acute renal failure และหากลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ณ 7 วัน หลังเริ่มให้ยา ถือว่าเป็น severe acute renal failure ส่วนภาวะ **โพแทสเซียมในเลือดต่ำ** หมายถึง การมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/L หรือผู้ป่วยมีระดับโพแทสเซียมลดลงมากกว่า 0.5 mEq/L จากระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อนได้รับยา amphotericin B เมื่อผู้ป่วยได้รับยาไปแล้ว 7 วัน สำหรับ ภาวะ **ไข้** หมายถึง อุณหภูมิสูงกว่า 39.3 องศาเซลเซียส หลังจากเริ่มใช้ยา amphotericin B วัดโดยใช้ปรอทวัดไข้ หลังจากใช้ยาไปแล้ว 4 - 6 ชั่วโมง และ **premedication** ที่ให้ก่อนการให้ยา amphotericin B หมายถึง การให้สารน้ำ normal saline solution (NSS) 500 มิลลิลิตร บริหารยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ชั่วโมงก่อนให้ยา amphotericin B นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังได้รับยา chlorpheniramine maleate 4 มิลลิกรัมและ acetaminophen (paracetamol) 1 กรัม ให้ยาโดยการ

รับประทาน ทั้งนี้ ก่อนให้ยา amphotericin B ผู้ป่วยทุกคน ได้รับ premedication เหมือนกัน สำหรับขนาดของ amphotericin B แบบบริหารทุกวันนั้น ให้ในขนาด 1 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ส่วนการให้ยาแบบวันเว้นวัน ให้ amphotericin B ในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมต่อวัน บริหารยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 วัน ในช่วงเวลา 14 วัน การเตรียมยา amphotericin B โดยละลายยาในสารน้ำ 5% dextrose ปริมาณ 500 มิลลิลิตร

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลัง (retrospective observational study) โดยการสำรวจข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในช่วงปี พ.ศ. 2549 ถึง 2550 โดยมีประชากรการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นโรคเอดส์ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบคริปโตคอคคัส (cryptococcal meningitis) ส่วนตัวอย่างที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นโรคเอดส์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบคริปโตคอคคัส และได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลตราดโดยใช้ยา amphotericin B โดยตัวอย่างต้องผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 14 ปี ที่เข้ารับการรักษา ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลตราด และได้รับการรักษาด้วย amphotericin B ส่วนเกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่ข้อมูลการรักษาตามที่ต้องการไม่สมบูรณ์ และผู้ป่วยที่ย้ายไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่นก่อน 7 วัน หลังให้ยา amphotericin B

กำหนดให้ผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มบริหารยาแบบทุกวัน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B โดยการบริหารยาแบบวันละครั้ง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2549 ถึง 31 ธันวาคม 2549 และกลุ่มบริหารยาแบบวันเว้นวัน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B โดยการบริหารยาแบบวันเว้นวัน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2550 ณ หอผู้ป่วยแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลตราด การที่ผู้ป่วยในกลุ่มสองกลุ่มมาจากต่างช่วงเวลา เนื่องจากในปี 2550 เป็นปีที่เกษัชกรเริ่มให้การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเริ่มการแนะนำการใช้ยา amphotericin B แบบวันเว้นวันต่อแพทย์ผู้รักษา เครื่องมือในการวิจัยนี้ คือ แบบบันทึกข้อมูลที่ได้สร้างขึ้น (case record form) ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย โดยใช้วิธีการทบทวนและคัดลอกข้อมูลจากเวช

ระเบียนผู้ป่วยใน (IPD charts) การดำเนินการวิจัยในช่วงพฤศจิกายน พ.ศ. 2550 ถึงเดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2551 โดยข้อมูลที่รวบรวมจากเวชระเบียน ได้แก่ ข้อมูลทางประชากรศาสตร์ โรคประจำตัว ยาที่ผู้ป่วยได้รับ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น หลังจากนั้นทำการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยโดยใช้แบบประเมิน Naranjo's algorithm

การวิเคราะห์ข้อมูล

แสดงผลการศึกษาเชิงพรรณนา โดยใช้ความถี่ และร้อยละ และทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มการศึกษา โดยใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม สำหรับการทดสอบตัวแปรกลุ่ม และ Mann-Whitney U test สำหรับการทดสอบตัวแปรต่อเนื่อง ค่าระดับนัยสำคัญที่ระดับ $P < 0.05$ การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 11.5

ผลการศึกษา

มีข้อมูลผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์จำนวนทั้งสิ้น 31 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B แบบทุกวันจำนวน 20 ราย และแบบวันเว้นวัน จำนวน 11 ราย ผู้ป่วย 5 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษา เนื่องจากผู้ป่วยได้ย้ายไปทำการรักษา ณ โรงพยาบาลอื่น ดังนั้นจึงเหลือการให้ยา 26 ราย โดยเป็นกลุ่มบริหารแบบทุกวัน 19 ราย และกลุ่มบริหารแบบวันเว้นวัน 7 ราย (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิง แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ และผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอายุใกล้เคียง (มัธยฐานเท่ากับ 40 ปี และ 41 ปี ตามลำดับ) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มส่วนมากไม่มีโรคประจำตัวใด ๆ ดังนั้นผู้ป่วยส่วนมากจะไม่ได้ใช้ยาใดก่อนได้รับ amphotericin B ผู้ป่วยกลุ่มบริหารแบบทุกวันได้รับยารักษาวัณโรคจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 15.8) และได้รับยาต้าน HIV 3 ราย (ร้อยละ 15.8) ส่วนกลุ่มบริหารยาแบบวันเว้นวันได้รับยาวัณโรคจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 42.9) และ 2 รายได้รับยาต้าน HIV (ร้อยละ 28.6) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่บริหารยา amphotericin B แบบทุกวัน มีค่ามัธยฐานของระดับ GFR (90.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ที่สูงกว่ากลุ่มบริหารยาแบบวันเว้นวัน (66.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) (ตารางที่ 1) โดยความต่างนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.013$) (ตารางที่ 2)

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภาวะความเป็นพิษต่อไต และภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

ภาวะความเป็นพิษต่อไต

ระดับการลดลงของ GFR ในกลุ่มผู้ป่วยสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยเฉลี่ยแล้วค่า GFR ลดลงร้อยละ 33.02 (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 33.09) ในกลุ่มบริหารยาแบบทุกวัน และ 33.08 (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 38.75) ในกลุ่มบริหารยาแบบวันเว้นวัน (ตารางที่ 2) การประเมินว่าผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากภาวะความเป็นพิษต่อไตโดยติดตามระดับ GFR

ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จากค่า GFR พื้นฐาน (acute renal failure) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B แบบทุกวัน และแบบวันเว้นวัน มีระดับ GFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในอัตราที่ไม่แตกต่างกัน คือ 10 ราย (ร้อยละ 52.6) และ 4 ราย (ร้อยละ 57.1) ตามลำดับ (ตารางที่ 2) และเมื่อพิจารณาที่การเปลี่ยนแปลง GFR ที่มากกว่าร้อยละ 50 (severe acute renal failure) พบว่า ผู้ที่มีการเปลี่ยนแปลงมากกว่าร้อยละ 50 ในกลุ่มบริหารยาแบบทุกวันมีสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มบริหารยาแบบวันเว้นวัน (5 ราย หรือ ร้อยละ 26.3 และ 1 ราย หรือร้อยละ 14.3 ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	วิธีการบริหารยา	
	บริหารยาแบบทุกวัน (จำนวนผู้ป่วย 19 ราย)	บริหารยาแบบวันเว้นวัน (จำนวนผู้ป่วย 7 ราย)
เพศ จำนวน (ร้อยละ)		
ชาย	17 (89.5)	5 (71.4)
หญิง	2 (10.5)	2 (28.6)
อายุ (ปี)		
มัธยฐาน	40.0	41.0
โรคประจำตัว (ร้อยละ)		
ไม่มี	16 (84.2)	6 (85.7)
โรคหัวใจ	3 (15.8)	1 (14.3)
ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ (ร้อยละ)		
ไม่ได้รับยา	13 (68.4)	2 (28.6)
ยาต้านไวรัส HIV	3 (15.8)	2 (28.6)
ยารักษาโรค	3 (15.8)	3 (42.8)
Glomerular filtration rate (GFR) (มล./นาที)		
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มัธยฐาน)	93.53 ± 22.71 (90.00)	64.14 ± 20.14 (66.00)
ระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อนได้รับยา (mEq/L)		
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มัธยฐาน)	4.35 ± 0.62 4.33	4.01 ± 0.31 3.85

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

การประเมินว่าผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำนั้นมีการประเมินโดยติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ลดลงอย่างน้อยที่สุด 0.5 mEq/L จากระดับโพแทสเซียมในเลือดพื้นฐานหลังจากเริ่มใช้ยา amphotericin B ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา

amphotericin B แบบทุกวันเกิดระดับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำหลังจากให้ยา amphotericin B (14 ราย หรือร้อยละ 73.7) น้อยกว่ากลุ่มบริหารยาแบบวันเว้นวัน (6 ราย หรือร้อยละ 85.7) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 การติดตามวัด Glomerular filtration rate และการเปลี่ยนแปลงระดับโพแทสเซียม ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

การลดลงของ GFR จากค่าก่อนการรักษา (baseline)	กลุ่มผู้ป่วยตามวิธีบริหารยา amphotericin B		P-value
	บริหารยาแบบทุกวัน (จำนวนครั้งของการรักษา = 19)	บริหารยาแบบวันเว้นวัน (จำนวนครั้งของการรักษา = 7)	
ค่า GFR และการเปลี่ยนแปลง			
แสดงเป็น ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน)			
ค่า GFR ก่อนเริ่มให้ยา	93.53 ± 22.71 (90.00)	64.14 ± 20.14 (66.00)	0.013*
ค่า GFR หลังให้ยา	62.03 ± 23.82 (56.00)	40.50 ± 10.88 (37.50)	0.037*
ค่า GFR ที่เปลี่ยนแปลงจากก่อนการรักษา	-31.50 ± 22.77 (-27.00)	-23.64 ± 18.48 (-28.50)	0.418*
ค่าร้อยละของ GFR ที่เปลี่ยนแปลงจากก่อนการรักษา	-33.02 ± 21.10 (-33.09)	-33.08 ± 21.02 (-38.75)	0.977*
การเปลี่ยนแปลง GFR ตามเกณฑ์ความรุนแรงของ acute renal failure (แสดงเป็นจำนวนและร้อยละ)			
- เกณฑ์การเปลี่ยนแปลงร้อยละ 30 จากค่าก่อนการรักษา (acute renal failure)			
- GFR ลดน้อยกว่าร้อยละ 30	9 (47.4)	3 (42.9)	1.00 [#]
- GFR ลดมากกว่าร้อยละ 30	10 (52.6)	4 (57.1)	
- เกณฑ์การเปลี่ยนแปลงร้อยละ 50 จากค่าก่อนการรักษา (severe acute renal failure)			
- ลดน้อยกว่าร้อยละ 50	14 (73.7)	6 (85.7)	1.00 [#]
- ลดมากกว่าร้อยละ 50	5 (26.3)	1 (14.3)	
การเปลี่ยนแปลงระดับโพแทสเซียม			
ค่าระดับโพแทสเซียมก่อนเริ่มให้ยา	4.35 ± 0.62	4.01 ± 0.31	0.313 [#]
ค่าระดับโพแทสเซียมหลังให้ยา	3.27 ± 0.80	3.14 ± 0.43	0.382 [#]
ค่าระดับโพแทสเซียมที่เปลี่ยนแปลงจากก่อนการรักษา	-1.09	-0.87	0.382 [#]
อัตราการเกิดภาวะระดับโพแทสเซียมต่ำ[§]			
ไม่เกิด (ราย)	5 (26.3)	1 (14.3)	1.00*
เกิด (ราย)	14 (73.7)	6 (85.7)	

* Man-Whitney U Test

[#] Fisher's exact test

[§] ภาวะระดับโพแทสเซียมต่ำหมายถึง การมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/L หรือผู้ป่วยมีระดับโพแทสเซียมลดลงมากกว่า 0.5 mEq/L จากระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อนได้รับยา amphotericin B

อาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา (Infusion related events)

การประเมินว่าผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา (Infusion related events) นั้น ได้ศึกษา 2 อาการที่สำคัญ คือ ไข้ และอาการหนาวสั่น หลังจากเริ่มใช้ยา amphotericin B ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B แบบทุกวันและแบบวันเว้นวันมีไข้จำนวน 17 ราย และ 6 ราย (ร้อยละ 89.5 และ 85.7 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3) จากการประเมินด้วย Naranjo's algorithm พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในระดับ "น่าจะใช่" (possible) แต่ไม่พบความแตกต่างกัน

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยที่มีอาการหนาวสั่นคือ 15 รายและ 6 ราย (ร้อยละ 78.9 และ 85.7) ตามลำดับ จากการประเมินด้วย Naranjo's algorithm พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในระดับ "น่าจะใช่" (possible) แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอาการคลื่นไส้และอาเจียนนั้นไม่สามารถประเมินได้ เนื่องจากไม่ทราบว่าเกิดจาก cryptococcal meningitis หรือเกิดจากยา amphotericin B หรือเกิดจากการได้รับยา tramadol ที่ใช้เพื่อระงับอาการปวดศีรษะ

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา (Infusion related events)

ข้อมูลทั่วไป	บริหารยาแบบทุกวัน (จำนวนผู้ป่วย 19 ราย)	บริหารยาแบบวันเว้นวัน (จำนวนผู้ป่วย 7 ราย)	P-value*
จำนวนรายที่เกิดอาการไข้	17 (89.5)	6 (85.7)	1.00
จำนวนรายที่เกิดอาการหนาวสั่น (chill)	15 (78.9)	6 (85.7)	0.640

* Chi-square test

วิจารณ์ผลการศึกษา

จากผลการศึกษาการเปรียบเทียบการบริหารยา amphotericin B แบบทุกวันและแบบวันเว้นวัน ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ในเรื่องภาวะ glomerular filtration rate (GFR) ลดลงเฉียบพลันซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B แบบทุกวันและแบบวันเว้นวัน มี GFR ลดลงเฉียบพลัน (acute renal failure) มากกว่าร้อยละ 30 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวน 10 และ 4 ราย (ร้อยละ 52.6 และ 57.1 ตามลำดับ) และเมื่อพิจารณาการลดลงของระดับ GFR มากกว่า 50% (severe acute renal failure) พบว่าเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B แบบทุกวัน (5 ราย หรือร้อยละ 26.3) มากกว่าในแบบวันเว้นวัน (1 ราย หรือร้อยละ 14.3) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยทั้งนี้ไม่มีข้อสังเกตว่า ว่าจะระดับ GFR พื้นฐานของกลุ่มที่ได้ยาแบบวันเว้นวัน (64.14 ml/min/1.73 m²) มีระดับต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาแบบทุกวัน (93.53 ml/min/1.73 m²) ดังนั้น อาจเป็นไปได้ว่า การลดลงของค่า GFR ในกลุ่มบริหารยาแบบวันเว้นวัน อาจลดไม่มากนัก เพราะระดับ GFR พื้นฐานมีค่าไม่มากตั้งแต่เริ่มการศึกษา

การเกิดภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B แบบทุกวันและแบบวันเว้นวัน มีระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ลดลง 0.5 mEq/l จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 73.7) และ 6 ราย (ร้อยละ 85.7) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Techapornroong และคณะ¹⁰

การเกิด nephrotoxicity ของยานี้ มีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้โดยจะมีผลทำให้อัตราการกรองที่ไต (GFR) ลดลง และเกิด tubular necrosis ซึ่งตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการคือ การเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), hypokalemia และ hypomagnesemia

ผลการวิจัยเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาโดยการหยดยาเข้าเส้นเลือด (infusion related event) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา amphotericin B แบบทุกวันและแบบวันเว้น

วัน มีไข้จำนวน 17 รายและ 6 ราย (ร้อยละ 89.5 และ 85.7) ตามลำดับ (P = 1.00) และผู้ป่วยที่มีอาการหนาวสั่นคือ 15 รายและ 6 ราย (ร้อยละ 78.9 และ 85.7) ตามลำดับ (P = 0.640) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบวันเว้นวัน (ได้รับยา amphotericin B ในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) นั้นจะพบอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาทุกวัน (ได้รับยา amphotericin B ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ซึ่งผู้ป่วยจะรู้สึกไม่ทรมาณ และ/หรือไม่สบายจากการบริหารยาทุกวัน โดยที่ทั้ง 2 กลุ่มให้ยาตาม protocol ของโรงพยาบาลเหมือนกันทุกรายแตกต่างกันเพียงขนาดยาที่ให้เท่านั้น

จากการศึกษาในครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อยเนื่องจากโรงพยาบาลตราดได้เข้าร่วมโครงการ การเข้าถึงยาต้านไวรัส (Highly active antiretroviral therapy, HAART) แก่ผู้ป่วยโดยสมัครใจตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 นั้นทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรค cryptococcal meningitis ลดลง และมีผู้ป่วยที่ให้ยาแบบวันเว้นวันน้อยเนื่องจากแพทย์คุ้นเคยกับการให้ยาแบบทุกวันมากกว่า ดังนั้นในการศึกษาครั้งต่อไปควรมีปริมาณผู้ป่วยมากขึ้น และควรทำแบบไปข้างหน้าในลักษณะการทดลองทางคลินิก (prospective clinical trial) ที่มีการควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจรบกวนการแปลผลของการบริหารยาที่แตกต่างกัน

เอกสารอ้างอิง

1. กลุ่มโรคเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. (สืบค้นข้อมูลเมื่อ 15 กุมภาพันธ์ 2551, ที่ <http://www.aidsthai.org/main.php?filename=index>)
2. ชัยยศ คุณานุสนธิ์, วิภา ภาวนาภรณ์, กฤตยา โยธาประเสริฐ (บรรณาธิการ). เอดส์: ปัญหา ผลกระทบและการตอบสนองของประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ เจ เอส การพิมพ์, 2543: น. 1-12.

3. Bicanic T, Harrison T. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull* 2004;72:99-118.
4. Tansuphaswadikul S, Maek-a-Nantawat W, Phonrat B, Boonpok L, Getahun A, Pitisuttithum P. Comparison of one week with two week regimens of amphotericin B both followed by fluconazole in the treatment of cryptococcal meningitis among AIDS patients. *J Med Assoc Thai* 2006;69:1677-1685.
5. Van der Horst C, Saag M, Cloud G. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Massachusetts Med Soc* 1997;337:15-23.
6. Sax P. HIV infection in antibiotic essentials. Cunha B (editor). Michigan, USA, 2004; pp. 226-267.
7. สัณชัย ชาสมบัติ, ชีวพันธ์ เลิศพิริยสุวัฒน์, พรทิพย์ ยุกตานันท์ (บรรณาธิการ). การรักษา HIV/AIDS ในผู้ใหญ่. ใน: แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ปี 2547. นนทบุรี. โรงพิมพ์องค์กรรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์, 2546: น. 87-180.
8. Armstrong LL, Goldman MP, Lacy CF, et al. Drug information hand book 14th Edition. Cleveland U.S.A. Lexi-Comp, Inc, 2007-2008.
9. พรศรี อิงเจริญสุนทร. การประเมินการใช้ยา amphotericin B ในผู้ป่วยเด็กสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี. *กุมารเวชสาร* 2547;11(1): 1-14
10. Techapornroong M, Suankratay C. Alternate-day versus once-daily administration of amphotericin-B in the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2007;9:1-6.
11. Patel R. Antifungal agent part I, amphotericin B preparation and flucytosine. *Mayo Clinic Proc* 1998;73: 1205-25.
12. Graybill JR. The future of antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Suppl 2): S166-78.