

ประกาศคุณูปการ

ขอขอบพระคุณผู้ปวยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย พยาบาล และเภสัชกรทุกท่านของ
โรงพยาบาลพุทธชินราช และบุคลากรอื่นที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ได้ให้ความอนุเคราะห์และอำนวยความสะดวกในการดำเนินการทั้งหมดของการวิจัยนี้จนทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

คุณค่าและประโยชน์อันพึงมีจากงานวิจัยค้นคว้าฉบับนี้ ผู้ศึกษาค้นคว้าขออุทิศแด่ผู้มี
พระคุณ ทุก ๆ ท่าน

ปวีณา สนธิสมบัติ



ชื่อเรื่อง	ขนาดให้ยา ความถี่ในการให้ยาและตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยไทยที่ได้รับ extended-interval aminoglycosides
ผู้วิจัย	ผศ. ดร. ปวีณา สนธิสมบัติ พญ. พรพิศ ตริบุพชาติสกุล ภญ. ระวีวรรณ ยิ้มแพร
คำสำคัญ	extended-interval aminoglycosides, dosage regimen, Thai patients, volume of distribution, elimination constant rate, half-life

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ extended-interval aminoglycosides ของผู้ป่วยไทย เพื่อทราบตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา extended-interval aminoglycosides และระบุตัวชี้วัดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ extended-interval aminoglycosides โดยมีรูปแบบการวิจัยแบบไปข้างหน้า และ open-label ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาต้องเป็นผู้ป่วยในที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2550 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2551 และมีอายุมากกว่า 18 ปี, ตัดเชื้อที่คาดว่าหรือได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อที่สามารถใช้ยา aminoglycosides ได้ และมี creatinine clearance คงที่และสูงกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจวัดระดับยาสองครั้งที่ 1 – 1.5 ชั่วโมงและ 6 – 8 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยาเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30 นาที และนำระดับยาไปตรวจวัดด้วยวิธี fluorescence polarization immunoassay ที่สามารถตรวจวัดระดับยา gentamicin และ amikacin ต่ำสุดได้เท่ากับ 0.27 และ 0.8 มิลลิกรัมต่อลิตร ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 64 ราย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ amikacin (ร้อยละ 89.06) เป็นผู้ป่วยหญิงร้อยละ 48.44 มีอายุเฉลี่ย 53.23 ปี และน้ำหนักเฉลี่ย 53.36 กิโลกรัม ข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่คือ febrile neutropenia และ ceftazidime เป็นยาที่มีการใช้ร่วมด้วยมากที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ amikacin และ gentamicin ขนาดใช้เฉลี่ย 13.51 และ 4.53 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ โดยส่วนใหญ่ได้รับ amikacin และ gentamicin ในขนาดที่เหมาะสม (12 – 20 และ 4 – 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ) ค่า serum creatinine เริ่มต้นของผู้ป่วยเท่ากับ 1.01 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผลการตรวจวัดระดับยา amikacin และ gentamicin พบว่ามีค่าสูงสุดเฉลี่ย 27.42 และ 10.08 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งมีค่าต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนดคือมากกว่า 60 และ 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ไม่พบผู้ป่วยรายใดแสดงความเป็นพิษต่อไต ผลการคำนวณโดยใช้หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one-compartment model พบว่าปริมาตรการกระจายยาของ amikacin และ gentamicin มีค่า 0.55 และ 0.67 ลิตร/กิโลกรัม ค่าการขจัดยาของ amikacin และ gentamicin มีค่า 0.24 /ชั่วโมง และ 0.28 /ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิต

ของ amikacin และ gentamicin มีค่า 3.89 ชั่วโมงและ 3.67 ชั่วโมง ตามลำดับ การศึกษานี้ไม่สามารถระบุตัวชี้วัดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ extended-interval aminoglycosides ได้ เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะดังกล่าว ไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพของ extended-interval aminoglycosides ของผู้ป่วยไทย แต่พบว่าระดับยาสูงสุดมีค่าต่ำเกินไป ซึ่งสามารถใช้กับเชื้อที่มีค่า MIC ต่อ amikacin และ gentamicin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 2 และ 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ สำหรับตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าผู้ป่วยมีปริมาตรการกระจายสูงกว่าปกติ ซึ่งอาจส่งผลต่อระดับยาที่ต่ำเกินไป แต่มีค่าการขจัดยาและค่าครึ่งชีวิตไม่ต่างจากค่าที่ได้จากการศึกษาอื่น



สารบัญ

บทที่		หน้าที่
1	บทนำ	1
2	เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
	คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ aminoglycosides และการนำไปใช้ประโยชน์	5
	ขนาดและความถี่ในการใช้ extended-interval aminoglycosides	7
	ประสิทธิภาพของ extended-interval aminoglycosides	9
	ความปลอดภัยของ extended-interval aminoglycosides	10
	สรุป	11
3	วิธีดำเนินการวิจัย	12
	วิธีการดำเนินการวิจัย ประชากรและสถานที่ทำการทดลอง/เก็บข้อมูล	12
	เกณฑ์คัดเข้า	12
	เกณฑ์คัดออก	13
	เกณฑ์การหยุดการวิจัย	13
4	ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	15
	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	15
	ประสิทธิภาพของ extended-interval aminoglycosides	17
	ความปลอดภัยของ extended-interval aminoglycosides	19
	ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา extended-interval aminoglycosides	20
	ตัวชี้วัดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ extended-interval aminoglycosides	21
5	สรุปผลการวิจัย	23
	สรุปผลการวิจัย	23
	ข้อจำกัดของการวิจัย	24
	ข้อเสนอแนะ	24
	เอกสารอ้างอิง	25
	ภาคผนวก	
	ก. คำชี้แจงสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	
	ข. หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัย	
	ค. Case report form	

บทที่ 1 บทนำ

Aminoglycosides เป็นกลุ่มยาต้านจุลชีพหลักในการรักษาการติดเชื้อแกรมลบมานานกว่า 50 ปี เนื่องจากยามีประสิทธิภาพต่อ *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa* โดยเฉพาะเมื่อเชื้อดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins และยาอื่นเสริมฤทธิ์กับกลุ่ม beta-lactams¹ โดยเชื้อเหล่านี้ส่วนใหญ่มีค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ของ gentamicin และ amikacin ต่ำกว่า 2 และ 8 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ นอกจากนี้ aminoglycosides ยังมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแกรมบวก ได้แก่ *Staphylococcus aureus* และ *S. epidermidis* หลากหลายสายพันธุ์ อย่างไรก็ตาม enterococci ส่วนใหญ่ดื้อต่อยากลุ่มนี้ ขณะที่ยาไม่มีฤทธิ์ต่อ anaerobic bacteria เนื่องจากการนำ aminoglycosides เข้าเซลล์ต้องใช้ oxygen

Aminoglycosides เป็นกลุ่มยาที่มี therapeutic index แคบและฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อของยาในกลุ่มนี้ขึ้นกับระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) ในระยะแรก และออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ช้าลงและไม่ขึ้นกับความเข้มข้นในระยะที่สอง² จึงเรียวยากลุ่มนี้ว่ามีคุณสมบัติการฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้น (concentration killing activity)

มักมีการจำกัดการใช้ยาในกลุ่มนี้เนื่องจากความเป็นพิษต่อไตและหู (cochlear และ vestibular) ซึ่งเกิดจากการมีระดับยาต่ำสุดและสูงสุดที่มากกว่าเป้าหมายการรักษา³ รวมถึงการได้รับยาเป็นระยะเวลานาน ผลการศึกษาโดย Paterson พบว่าร้อยละ 0, 6, 7, 28, 18 และ 50 ของผู้ที่ได้รับ aminoglycosides เป็นเวลา 1-3, 4-5, 6-7, 8-10, 11-14 และนานกว่า 14 วัน เกิดความเป็นพิษต่อไต ตามลำดับ⁴ อัตราการเกิดความเป็นพิษต่อไตของ aminoglycosides เฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 2-10 และไม่แตกต่างกันระหว่างยาแต่ละชนิด โดยความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยาในกลุ่มนี้เกิดจากการที่ aminoglycosides ไปสะสมใน lysosome ของเซลล์ท่อไตและก่อให้เกิดการทำลาย proximal tubule⁵ อาการแสดงทางคลินิกของการเกิดความเป็นพิษต่อไตคือ nonoliguric renal failure ร่วมกับการมีระดับ creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ และ hypoosmolar urinar output หลังได้รับยาเป็นเวลาหลายวัน ในกรณีที่หยุดยาเมื่อเกิดความเป็นพิษต่อไตในช่วงแรก ผู้ป่วยจะมีภาวะการทำงานของไตกลับเป็นปกติได้ แต่ถ้าได้รับยาต่อไปอาจก่อให้เกิดการตายของเซลล์ไตและ interstitial fibrosis ซึ่งผู้ที่ได้รับ aminoglycosides จะมีระดับ creatinine ในซีรัมสูงขึ้นชั่วคราว ในขณะที่ได้รับยา ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามระดับ creatinine ในซีรัม ในกรณีที่ระดับ creatinine ในซีรัมมีค่าสูงขึ้นมากกว่าร้อยละ 25⁶⁻⁵⁰ ของค่าก่อนได้รับยา ให้หยุดยา aminoglycosides สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความเป็นพิษต่อไต

ของยากลุ่มนี้ ได้แก่ การใช้ยาเป็นเวลานาน อายุมาก มีความผิดปกติของไตมาก่อนภาวะ volume depletion ระดับยา gentamicin หรือ amikacin ต่ำสุดมีค่ามากกว่า 2 หรือ 10 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ การได้รับยาอื่นที่เป็นพิษต่อไต เช่น vancomycin ร่วมด้วย และการมีประวัติได้รับ aminoglycosides มาก่อน

Aminoglycosides เป็นพิษต่อ vestibular และ/หรือ auditory ผู้ที่ใช้ยากลุ่มนี้ร้อยละ 2-10 สามารถเกิดความเป็นพิษต่อหูได้ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษต่อหูได้แก่ อายุมาก ระยะเวลาการใช้ยา ระดับยา gentamicin หรือ amikacin สูงสุดมีค่ามากกว่า 12 – 14 หรือ 32 – 34 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ การได้รับ loop diuretic หรือ vancomycin ร่วมด้วย และการมีประวัติได้รับ aminoglycoside มาก่อน

ความพยายามในลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตและหูจากการใช้ยากลุ่มนี้วิธีหนึ่งที่ได้ผลคือการปรับเปลี่ยนวิธีการให้ยาจากขนาดต่ำและให้วันละหลายครั้งเป็นขนาดสูงและให้ทุก 24, 36 หรือ 48 ชั่วโมง ซึ่งเรียกวินี้ว่า "extended-interval aminoglycosides" หรือที่มักเรียกกันติดปากว่า "once-daily aminoglycosides" ซึ่งอาจไม่ใช่คำเรียกที่ถูกต้องนัก เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับยาทุก 36 หรือ 48 ชั่วโมง หลักการใช้ยา extended-interval aminoglycosides ได้แก่ concentration-dependent killing ซึ่งต้องการระดับยาสูงสุดที่ปลอดภัย เพื่อให้สามารถกำจัดเชื้อได้มากและเร็วที่สุด รวมถึงมีความสามารถในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อได้นานที่สุดในความเข้มข้นที่ต่ำกว่าค่า MIC (post-antibiotic effect) ซึ่งในความเข้มข้นที่น้อยมาก ๆ ก่อนได้รับยาครั้งต่อไป จะทำให้เชื้อไม่สามารถพัฒนาการดื้อยาขึ้นมาได้ (adaptive resistance)

วัตถุประสงค์ของการตรวจวัดระดับยา aminoglycosides ในเลือด คือ การปรับขนาดให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อป้องกันความเป็นพิษต่อผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน แม้ว่าจะได้รับยาในขนาดเดียวกัน ซึ่งระดับยาที่สูงเกินเป้าหมาย (therapeutic range) สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษต่อยา aminoglycosides ได้แก่ ototoxicity และ nephrotoxicity จึงมีการตรวจวัดระดับยาเพื่อนำมาปรับเปลี่ยนขนาดให้ยาหรือความถี่ในการให้ยา เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด การศึกษาโดย Bond และคณะทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกและทางเศรษฐศาสตร์ ระหว่างการมีเภสัชกรกับไม่มีเภสัชกรเป็นผู้ตรวจติดตามระดับยา aminoglycosides หรือ vancomycin ในเลือด พบว่าในโรงพยาบาลที่ไม่มีเภสัชกรเป็นผู้ตรวจติดตาม มีอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ระยะเวลาในการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่ารักษาพยาบาลทั้งหมด ค่ายา ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ อัตราการเกิดเหตุถึง อัตราการเกิดความเป็นพิษต่อไต และอัตราการเสียชีวิตของผู้ที่เกิดภาวะแทรกซ้อน มีค่าสูงกว่าในโรงพยาบาลที่

มีเภสัชกรเป็นผู้ตรวจติดตามเท่ากับร้อยละ 6.71, 12.28, 6.30, 8.15, 7.80, 46.42, 33.95 และ 10.15 ตามลำดับ⁹

วิธีการปรับขนาดให้ยา aminoglycosides แบบ extended-interval ที่นิยมใช้กัน โดยทั่วไป ได้แก่ การใช้ nomograms และการปรับเปลี่ยนตามระดับยาของผู้ป่วยที่ตรวจวัดได้ ซึ่งทั้งสองวิธีมีข้อดีและข้อเสียต่างกัน อย่างไรก็ตาม ผลการประเมินระดับยาสูงสุดจากการใช้ nomograms ต่าง ๆ ได้แก่ Hartford Hospital (HH), Barnes-Jewish Hospital (BJH), University of Rochester (UR) และ Sanford Guide (SG) พบว่าทั้ง 4 nomograms ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับยาสูงสุดที่เหมาะสม เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจวัดระดับยาและปรับขนาดยาตามตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย ซึ่ง 3 nomograms แรกแนะนำให้ใช้ gentamicin ในขนาด 7, 5, 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ และแนะนำความถี่ในการให้ยาตามค่า creatinine clearance ของผู้ป่วย คือ ผู้ที่มี creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 60, 40 - 59 และ 20 - 39 (University of Rochester ใช้ 30 - 39) มิลลิลิตรต่อนาทีควรได้รับยา gentamicin ทุก 24, 36 และ 48 ชั่วโมง ขณะที่ Sanford แนะนำการปรับลดขนาดให้ยาแทนการลดความถี่ในการให้ยา เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลง⁹ ผลการศึกษาเปรียบเทียบระดับยาสูงสุดในกลุ่มที่ได้รับยาทุก 24 ชั่วโมงในขนาดยาตาม nomograms ของ HH, BJH, UR, SG กับขนาดให้ยาจากการปรับขนาดยาตามตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยมีค่า 11.0, 8.7, 8.5, 7.8 และ 19.9 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าการปรับขนาดให้ยาตามคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยมีระดับยาสูงสุดใกล้เคียงเป้าหมายที่ต้องการคือ 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรมากที่สุด ซึ่งผลการศึกษาที่ได้เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับระดับยาที่ได้จากการให้ยาทุก 36 และ 48 ชั่วโมงของทุกวิธี⁹

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติที่ได้รับ gentamicin หรือ netilmicin ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้งจะมีระดับยาสูงสุดมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร จึงไม่มีคำแนะนำให้ตรวจวัดระดับยาสูงสุด ยกเว้นในรายที่มีปริมาตรการกระจายของยาสูง เช่น ผู้ที่มีอาการป่วยรุนแรง และผู้ที่มีภาวะ septic shock ซึ่งระดับยาสูงสุดมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยทั่วไป¹⁰ ขณะที่คาดว่าระดับยาต่ำสุดที่ 24 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยามีค่าต่ำกว่า 2 มิลลิกรัมต่อลิตรซึ่งเป็นระดับที่มีความเป็นพิษต่อไตต่ำ¹¹ โดยทั่วไป มักไม่สามารถตรวจวัดระดับยาที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา aminoglycosides ในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาโดย Prins และคณะ พบว่าระดับยาต่ำสุดเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตรเป็นระดับที่สูงเกินไปและเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษต่อไต^{11, 12} นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยอาจมีการทำงานของไตลดลงในระหว่างได้รับยาซึ่งอาจก่อให้เกิดความเป็นพิษจากการใช้ยาได้ ดังรายงานกรณีศึกษาของผู้ป่วย 3 รายที่เกิด ototoxicity จากการได้รับ gentamicin ในขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้า

หยุดเลือดดำ วันละครั้ง เป็นเวลา 10 ถึง 21 วัน ผลการตรวจวัดระดับยาพบว่าผู้ป่วยมีการกำจัด aminoglycosides ลดลงในระหว่างการรักษา¹³

แม้ว่าจะมีการใช้ extended-interval aminoglycosides อย่างแพร่หลายตามขนาดใช้ยาที่แนะนำกันตาม nomograms ต่าง ๆ อย่างไรก็ตาม ยังมีความแตกต่างของตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรที่นำมาใช้พัฒนา nomograms รวมถึงวิธีการได้มาซึ่งการพัฒนา nomograms ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการทราบขนาดใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยไทย เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด รวมถึงสามารถป้องกันความเป็นพิษที่อาจเกิดจากการใช้ยากลับ aminoglycosides ผู้วิจัยเลือกทำการวิจัยที่โรงพยาบาลพุทธชินราช เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลศูนย์ มีผู้ป่วยที่ได้รับยา aminoglycosides เป็นจำนวนมากและมีการทำงานของบุคลากรแบบสหสาขาวิชาชีพ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ extended-interval aminoglycosides ของผู้ป่วยไทย เพื่อทราบตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ สำหรับผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา extended-interval aminoglycosides และระบุตัวชี้วัดความเป็นพิษ ต่อไต่จากการใช้ extended-interval aminoglycosides



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ aminoglycosides และการนำไปใช้ประโยชน์

Aminoglycosides ถูกดูดซึมได้น้อยมากจากระบบทางเดินอาหาร จึงต้องได้รับยาทางหลอดเลือดดำ ยาในกลุ่มนี้มีค่าครึ่งชีวิตไม่ต่างกันคือ 2.5 – 3 ชั่วโมงในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ แต่ในผู้ที่มีการทำงานของไตลดลงมาก (creatinine clearance 5 – 30 หรือต่ำกว่า 10 มิลลิลิตร ต่อนาที) อาจมีค่าครึ่งชีวิตยาในร่างกายนานถึง 20 – 30 หรือมากกว่า 30 ชั่วโมง ตามลำดับ¹⁴

ปริมาตรการกระจายเฉลี่ยของ aminoglycosides ในผู้ที่มีสุขภาพดีคือ 0.26 ลิตร/กิโลกรัม (0.2 – 0.3 ลิตร/กิโลกรัม) โดยยามีปริมาตรการกระจายต่ำเนื่องจากยาเข้าไปได้ดีในน้ำนอกเซลล์ รวมถึง synovial fluid, peritoneal, ascetic และ pleural fluid แต่กระจายเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางและ vitreous fluid น้อย และกระจายตัวเข้าไปใน bile, feces, prostate และ amniotic fluid อย่างช้า ๆ¹⁵ แม้ว่า aminoglycosides ไม่กระจายตัวเข้าไปใน adipose tissue แต่ยาสามารถเข้าไปใน extracellular fluid ภายใน adipose tissue ได้ ดังนั้น จึงต้องใช้น้ำหนักในการคำนวณ คือ lean body weight + 0.4 (total body weight – lean body weight) สำหรับผู้ที่อ้วน นอกจากนี้ ปริมาตรการกระจายของยาจะเพิ่มขึ้นในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ sepsis, fever รวม febrile neutropenia, severe burns, congestive heart failure, peritonitis, immediate postpartum period และการได้รับ parenteral nutrition โดยผู้ป่วยท้องมานที่มีการสะสม ascitic fluid มีปริมาตรการกระจายของยา 0.32 ลิตร/กิโลกรัม และผู้ป่วยภาวะวิกฤตมีปริมาตรการกระจายเพิ่มขึ้นร้อยละ 25 – 50 ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีระดับยา aminoglycoside สูงสุดลดต่ำลง^{10, 16} นอกจากนี้ ผู้ป่วยอาจมีปริมาตรการกระจายและ creatinine clearance เปลี่ยนแปลงขณะได้รับยา คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ aminoglycosides แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ aminoglycosides¹⁵

ชนิดของ aminoglycosides	ปริมาตรการกระจาย (ลิตร/กิโลกรัม)	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	
		CrCl ปกติ	CrCl < 10 มล./นาที
Amikacin	0.3	2.5 – 3.0	30
Gentamicin	0.22 – 0.3	2.5 – 3.0	30 - 50

Aminoglycosides ขนาดสูงจะใช้เวลาในการกระจายยาวนานกว่ายาในขนาดต่ำกว่า ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาในการกระจายยา (distribution time) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 5

และ 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมใช้เวลา 1 และ 1.5 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยาเป็นเวลา 0.5 ชั่วโมง¹⁷ ¹⁸ ดังนั้น ระดับยาสูงสุดที่แท้จริง (true peak) ของการได้รับยาในขนาด 5 และ 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมอยู่ที่เวลา 1.5 และ 2 ชั่วโมงหลังการหยดยา ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม หลายการศึกษาที่มีการตรวจวัดระดับยาที่เวลาแตกต่างกัน เช่น Nicolau เสนอแนะวิธีการปรับความถี่ในการให้ยา gentamicin หรือ tobramycin ในขนาด 7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จากการตรวจวัดระดับยาที่ 6 – 14 ชั่วโมงหลังเวลาเริ่มหยดยาเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วนำระดับยาที่ตรวจวัดได้มาลงใน nomogram จากข้อมูลของประชากร เพื่อทำนายว่าผู้ป่วยควรได้รับยาทุก 24, 36 หรือ 48 ชั่วโมง¹⁹ ขณะที่ผลการคำนวณโดยวิธี Monte Carlo Markov chain simulation โดย Tanigawara และคณะพบว่าระดับยาที่เจาะวัดที่ 1 และ 6 หรือ 8 ชั่วโมงหลังได้รับยาเป็นครั้งแรกสามารถนำมาคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างถูกต้อง²⁰

หลังหยดยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาที aminoglycosides มีรูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบ 3-compartment ได้แก่ alpha (distribution), beta (elimination) และ gamma (tissue release) แต่เมื่อหยดยาเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จะไม่เกิดระยะ alpha สำหรับระยะ gamma จะเกิดขึ้นประมาณชั่วโมงที่ 16 หลังสิ้นสุดการหยดยา โดยมียาที่จับกับเนื้อเยื่อต่าง ๆ เริ่มถูกปลดปล่อยออกมาสู่กระแสเลือด อย่างไรก็ตาม ปริมาณที่ถูกหลั่งออกมาจากเนื้อเยื่อนี้มีจำนวนน้อย แต่สามารถสะสมได้และอาจก่อให้เกิดความเป็นพิษของยาต่อไป อย่างไรก็ตาม รูปแบบ 3-compartment ไม่สามารถใช้ทางคลินิกได้เนื่องจากค่อนข้างซับซ้อน จึงมีการใช้รูปแบบ 1-compartment ที่ไม่ซับซ้อนและสามารถทำนายระดับยาได้ใกล้เคียงความจริง

ซึ่งยาจะถูกกำจัดได้ลดลงเมื่อไตทำงานลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุและเด็กแรกเกิด¹⁵ ผู้ที่มีภาวะ end-stage renal disease จะมีค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้น 10 เท่าของคนปกติ

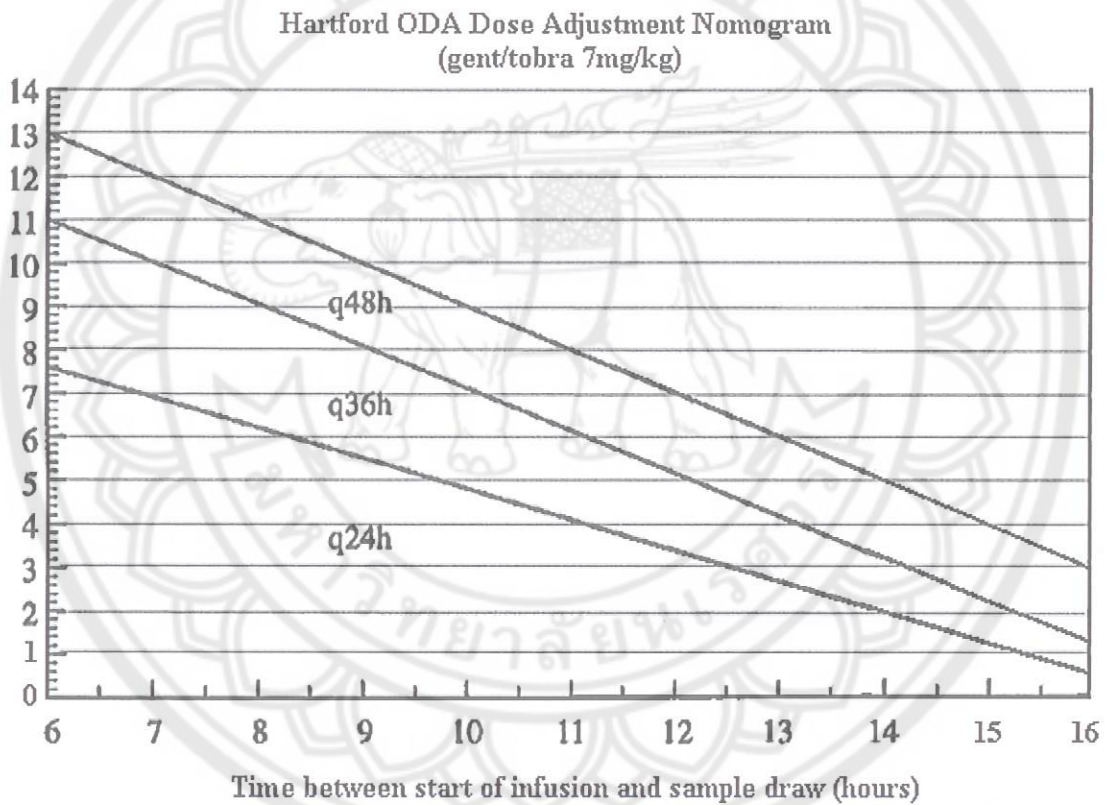
การขจัด aminoglycosides เกิดขึ้นในอัตราที่ใกล้เคียงกับ creatinine clearance เนื่องจากยาถูกกำจัดผ่านทาง glomerular filtration โดยมี K_e ระหว่าง 0.0024 – 0.0029 อย่างไรก็ตาม ผู้ที่มีแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวกเป็นบริเวณกว้างและผู้ป่วยภาวะวิกฤตจะมีการขจัดยาเพิ่มขึ้นจากการเพิ่มอัตราการเมแทบอลิซึม

อย่างไรก็ตาม คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides ในขนาดปกติกับขนาดสูงอาจมีความแตกต่างกัน จึงยังเป็นที่ถกเถียงกันเกี่ยวกับความถูกต้องของการใช้ nomograms ที่ถูกพัฒนามาจากการให้ยาแบบขนาดปกติในการปรับเปลี่ยนความถี่ของการใช้ยาแบบ extended-interval¹⁷

ขนาดและความถี่ในการใช้ extended-interval aminoglycosides

ขนาดใช้ของ extended-interval amikacin และ gentamicin คือ 12 – 20 และ 4 – 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ ส่วนความถี่ในการใช้ยาได้จากการนำระดับยา aminoglycosides ที่มีการตรวจวัดระหว่าง 6 – 16 ชั่วโมงหลังได้รับยาขนาดแรก ไป plot บน nomogram เพื่อประเมินความถี่ที่เหมาะสมในการให้ยา โดยมีหลาย nomogram ดังต่อไปนี้

รูปที่ 1 คือ Hartford nomogram จากมหาวิทยาลัย Hartford ซึ่งแนะนำขนาดใช้ gentamicin 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยเป็นแผนภูมิแสดง decay curve จากการคำนวณตาม 1-compartment model ปริมาตรกระจาย 0.25 ลิตร/กิโลกรัม และอัตราการขจัดแบ่งตาม creatinine clearance 20, 40 และ 60 มิลลิลิตร/นาที สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 48, 36 และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ และ nomogram นี้สามารถใช้กับ amikacin ขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยคูณระดับยาด้วย 2¹⁹

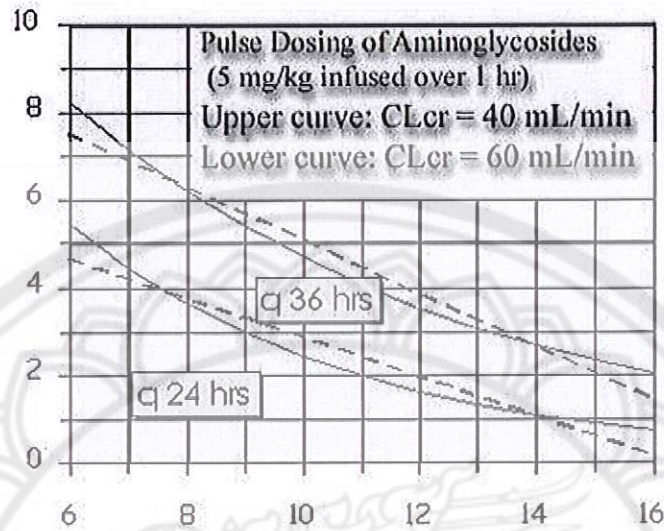


รูปที่ 1 Hartford nomogram¹⁹

Nomogram แบบที่ 2 (รูปที่ 2) โดยระบุขนาดใช้ยา gentamicin เท่ากับ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งเป็นขนาดที่ต่ำกว่า nomogram แบบแรก และไม่แนะนำการให้ยาทุก 48 ชั่วโมงออก นอกจากนี้ยังแนะนำให้ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 40 มิลลิลิตร/นาทีได้รับยาตาม

วิธีดั้งเดิม (conventional dosage regimen) และสามารถใช้นomogram นี้เพื่อประเมินความถี่ในการให้ยา amikacin 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยการคูณระดับยาด้วย 3²¹

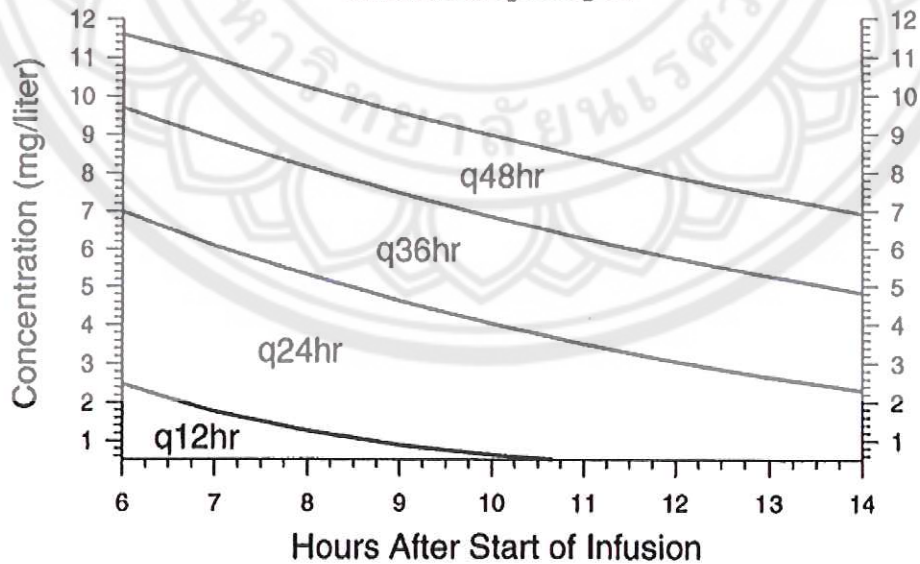
Consensus ODA dose adjustment nomogram



รูปที่ 2 Consensus nomogram²¹

นอกจากนี้ ยังมี nomogram ที่ถูกพัฒนาขึ้นโดย Urban และ Craig²² (รูปที่ 3) เสนอแนะให้ยา aminoglycosides ทุก 12 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยและมีการทำงานของไตที่ดี เช่นเดียวกับ nomogram ที่ 2 ที่ระบุให้คุณ 3 สำหรับการประเมินระดับยา amikacin ขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

Urban and Craig nomogram



รูปที่ 3 Urban and Craig nomogram²²

โดยทั่วไป nomogram ขนาดใช้ยา aminoglycosides สามารถใช้ได้กับผู้ที่อายุน้อยหรือ ผู้ป่วยภาวะ sepsis ที่มีสุขภาพดีมาก่อน

ข้อห้ามใช้ aminoglycosides รูปแบบ extended-interval ได้แก่ผู้ที่มีคุณสมบัติดังต่อไปนี้ มีอายุมาก มี ceatinine clearance ต่ำกว่า 30 ต้องได้รับการ dialysis ท้อง ติดเชื้อ *Enterococcus* ที่เยื่อหุ้มหัวใจ มีภาวะท้องมาน มีภาวะ neutropenia มีแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวก มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ของพื้นที่ผิวทั้งหมด มีประวัติ hearing loss หรือ vestibular dysfunction และ mycobacterial infections

ประสิทธิภาพของ extended-interval aminoglycosides

แม้ว่าประสิทธิภาพของ extended-interval aminoglycosides อาจไม่สามารถตรวจวัด ให้ชัดเจนเนื่องจากยานี้มักถูกใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น แต่คาดว่าระดับสูงสุดสามารถทำนาย ประสิทธิภาพของยาได้ โดยเป้าหมายระดับยาสูงสุดสำหรับ gentamicin และ amikacin มีค่า 20 และ 60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเป้าหมายระดับยาต่ำสุดสำหรับยาทั้งสองมีค่าต่ำกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร^{6, 9} เนื่องจากระดับยาต่ำสุดที่มีค่ามากกว่า 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรแสดง ถึงการสะสมของ aminoglycosides และแนวโน้มที่ไตถูกทำลาย⁶ อย่างไรก็ตาม ระดับยา aminoglycosides ที่ 24 ชั่วโมงมักมีค่าต่ำมาก จึงไม่เป็นที่นิยมในการวัดระดับยา นอกจากนี้ การให้ยาในช่วงที่ผู้ป่วยอยู่ในระยะพักฟื้น เช่น การนอนหลับสามารถเพิ่มความเป็นพิษต่อไตจากการ ใช้ extended-interval aminoglycosides ได้²³

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ aminoglycosides คือ ค่า Cmax/MIC ratio มากกว่า 8 - 10 โดย Cmax/MIC ratio สูงกว่า 8 สามารถป้องกันการเพิ่ม จำนวน (regrowth) ของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus*²⁴ และการมี Cmax/MIC ratio สูงกว่าหรือ เท่ากับ 10 สามารถป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาได้²⁵ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่าใน การรักษาการติดเชื้อแกรมลบ ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองทางคลินิกสูงสุดเมื่อมีระดับยา aminoglycosides สูงกว่าค่า MIC อย่างน้อย 6 เท่า²⁶

Aminoglycosides มีการออกฤทธิ์ 2 ระยะ โดยระยะแรก ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและขึ้นกับระดับยาสูงสุด ขณะที่ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อระยะที่สองเกิดขึ้นช้ากว่าและไม่ขึ้นกับ ระดับยา² เรียกว่าการออกฤทธิ์ระยะนี้ว่า post-antibiotic effect²⁷ ซึ่งคือความสามารถในการยับยั้ง การเพิ่มจำนวนของเชื้อในขณะที่ระดับยามีค่าต่ำกว่า MIC ซึ่งเกิดขึ้นหลังได้รับยาด้านจุลชีพ โดย aminoglycosides มีระยะเวลาของ post-antibiotic effect ต่อเชื้อแกรมลบระหว่าง 1 - 4 ชั่วโมง

การศึกษาที่แสดงตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพทางคลินิก ได้แก่ การศึกษาโดย Reimann และคณะที่พบว่าผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ได้รับ tobramycin ในขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีระดับยาสูงสุดที่ตรวจวัดหลังสิ้นสุดการหยดยาเป็นเวลา 30 นาทีเท่ากับ 14.2 ± 3.9 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรและมีปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 0.345 ± 0.074 ลิตรต่อกิโลกรัม และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 7 มีระดับยาสูงสุดมากกว่า 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร²⁸ และผู้ป่วยร้อยละ 2 มีระดับยาสูงสุดต่ำกว่า 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร²⁸ ร้อยละ 49 ของผู้ป่วยภาวะวิกฤตต้องถูกปรับเปลี่ยนขนาดใช้ยาหรือความถี่ในการให้ยา aminoglycosides ที่ได้จาก Hartford Hospital nomogram เพื่อให้มีระดับยาเหมาะสม¹⁰

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาควบคุมถึงประสิทธิภาพทางคลินิกของการได้รับยา aminoglycosides ทุก 36 หรือ 48 ชั่วโมงและผู้ที่มีการทำงานของไตลดลงมาก หรือ มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตระหว่างได้รับยาอาจมีระดับยาสูงเป็นเวลานาน

ความปลอดภัยของ extended-interval aminoglycosides

สำหรับการทำนายความเป็นพิษต่อไตก็ยังเป็นที่ถกเถียงกัน โดย Bartal และคณะเสนอว่า ผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อไตเมื่อมีค่า creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น ก่อนการให้ยา aminoglycosides หรือมีระดับ creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในกรณีที่มีผู้ป่วยมีระดับ creatinine ในซีรัมปกติก่อนการให้ยา⁶ ขณะที่ Kirkpatrick และคณะเสนอว่าผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อไตเมื่อมีค่า creatinine clearance ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20¹⁴ นอกจากนี้ Kirkpatrick และคณะยังพบว่าการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance ที่ได้จากการคำนวณสามารถทำนายการเกิดความเป็นพิษต่อไตได้เร็วกว่าการเปลี่ยนแปลง creatinine clearance ประมาณ 3 วัน²⁹ ขณะที่ Cornberg และคณะ เสนอแนะว่าการคำนวณ creatinine clearance เป็นค่าที่ทำนายการกำจัด aminoglycosides ได้ดีกว่าระดับ aminoglycosides ในเลือดที่ได้จากการตรวจวัดระดับยา³⁰ และคณะผู้วิจัยยังเสนอว่าต้องปรับขนาดให้ยา aminoglycosides ตามค่า creatinine clearance ของผู้ป่วยที่คำนวณจากระดับ serum creatinine ที่ตรวจวัด 3 ครั้งต่อสัปดาห์³⁰ ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาโดย Duffull และ Hickling และคณะที่พบว่า ระดับยา aminoglycosides เป็นค่าที่ทำนายการกำจัด aminoglycosides ได้ดีกว่าระดับ creatinine ในซีรัม³¹ และการกำจัด aminoglycosides ไม่มีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance³² ตามลำดับ

สำหรับการคำนวณ creatinine clearance โดยใช้สมการ Cockcroft-Gault สำหรับผู้ที่มีระดับ creatinine ในซีรัมต่ำกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร Woo เสนอแนะว่าต้องปรับให้เป็น 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในการแทนค่า creatinine ในซีรัมในสมการ เนื่องจากผลการศึกษาพบว่าจะ

ได้ผลการคำนวณระดับความเข้มข้นของ aminoglycosides ในซีรัมที่ใกล้เคียงกับค่าที่ตรวจวัดได้จริงกว่าการใช้ระดับ creatinine ในซีรัมที่ต่ำกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร³³

Reimann และคณะศึกษาในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ได้รับ tobramycin พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 14 เกิดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยา aminoglycosides แต่ทุกรายมีการทำงานของไตกลับเป็นปกติหลังการหยุดยา²⁷ และการศึกษาโดย Bartal และคณะ พบว่ากลุ่มผู้ที่ได้รับขนาดใช้ยาที่คำนวณจากค่าครึ่งชีวิตและปริมาตรการกระจายของผู้ป่วยเฉพาะรายที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหลังจากการตรวจวัดระดับยา gentamicin หรือ amikacin ที่ 1 ชั่วโมงและระหว่าง 8 – 16 ชั่วโมงหลังการหยุดยาเกิดความเป็นพิษต่อไตต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 5) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ที่ได้รับยา gentamicin และ amikacin ในขนาด 3 และ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละครั้ง (ร้อยละ 21) แต่ผู้ป่วยทั้งสองมีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน⁶

สรุป

วิธีการได้มาซึ่งขนาดใช้ยาเริ่มต้นและความถี่ในการให้ยา extended-interval aminoglycosides ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วยยังเป็นที่ถกเถียงกัน เนื่องจากผลการศึกษาพบว่าการใช้ขนาดยาและความถี่ในการให้ยาตาม nomograms ยังไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยมีระดับยาสูงสุดตามเป้าหมายการรักษา รวมถึงยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดสำหรับตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides สำหรับผู้ป่วยไทยที่ได้รับยาแบบวิธี extended-interval การวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นการดำเนินการเพื่อให้ได้มาซึ่งขนาดใช้ยาและความถี่ในการให้ยาจากตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้มาจากการตรวจวัดระดับยา 2 ครั้งในเวลาแตกต่างกันหลังได้รับยาขนานแรก จากการที่ aminoglycosides มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ linear โดยเวลาที่ทำการตรวจวัดได้มาจากการศึกษาที่สนับสนุนว่าเป็นเวลาที่สามารถนำไปคำนวณตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อระบุขนาดใช้ยา extended-interval aminoglycosides ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไทย โดยทำการตรวจวัดระดับยาสองครั้งที่เวลาต่างกันหลังได้รับยาครั้งแรก เพื่อนำมาคำนวณตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และนำมาปรับขนาดใช้ยาให้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด ซึ่งจะมีการรวบรวมข้อมูลขนาดยาที่เหมาะสมและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษต่อไตมาเป็นแนวทางในการให้ยา extended-interval aminoglycosides และเฝ้าระวังความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยไทยต่อไป

วิธีการดำเนินการวิจัย ประชากรและสถานที่ทำการทดลอง/เก็บข้อมูล

รูปแบบการวิจัยเป็นแบบไปข้างหน้า และ open-label โดยมีวิธีดำเนินการดังต่อไปนี้

1. ผู้วิจัยค้นคว้ารวบรวมเอกสารที่เกี่ยวข้อง
2. ผู้วิจัยจัดทำแบบเก็บข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลการติดตามระดับยาในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละครั้ง
3. แพทย์สั่งจ่ายยา aminoglycosides แก่ผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้าที่กำหนด
4. เภสัชกรผู้ปฏิบัติงานเก็บข้อมูลผู้ป่วยตามแบบเก็บข้อมูลพื้นฐาน กำหนดเวลาให้ยา aminoglycosides ขนาดแรกและเวลาในการเจาะเลือด 2 ครั้งติดต่อกัน และบันทึกชนิดยาขนาดยาและความถี่ที่ใช้ เวลาที่แท้จริงในการเจาะเลือด และระดับยาที่ตรวจวัดได้ทั้งสองครั้ง
5. ผู้วิจัยคำนวณตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยที่ได้รับ aminoglycosides และเสนอแนะให้มีการปรับขนาดใช้ยาและความถี่ในการให้ยาอย่างเหมาะสม
6. แพทย์และเภสัชกรประเมินอาการและอาการแสดงของ nephrotoxicity และ ototoxicity ของผู้ป่วยทุก 1 – 2 วัน
7. วิเคราะห์ข้อมูล สรุปผล

การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยนเรศวร เลขรหัสโครงการ 51 02 04 0016 และโรงพยาบาลพุทธชินราช

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาต้องเป็นผู้ป่วยในที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลพุทธชินราชซึ่งเป็นโรงพยาบาลจำนวน 1,000 เตียงระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2550 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2551 และมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

เกณฑ์คัดเข้า

1. ผู้ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี

2. ผู้ติดเชื้อที่คาดว่าหรือได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อที่สามารถใช้ยา gentamicin, netilmicin หรือ amikacin ได้
3. ผู้ที่มี creatinine clearance คงที่และสูงกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที

เกณฑ์คัดออก

1. ผู้ที่มีการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน
2. ผู้ที่มีแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวกมากกว่าร้อยละ 20 ของพื้นที่ผิวร่างกาย
3. ผู้ที่มีการอักเสบของตับอ่อน
4. ผู้ที่มีภาวะท้องมาน
5. ผู้ที่ตั้งครรภ์
6. ผู้ที่มีการติดเชื้อ *Enterococcus* spp. ที่เยื่อหุ้มหัวใจ
7. ผู้ที่มีค่า creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในกรณีที่ค่า creatinine ในซีรัมเริ่มต้นมีค่า < 3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือผู้ที่มี creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่า 1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในกรณีที่ค่า creatinine ในซีรัมเริ่มต้นมีค่า \geq 3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
8. ผู้ที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การหยุดการวิจัย

1. ผู้ป่วยมีค่า creatinine clearance ลดลงต่ำกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที
2. ผู้ป่วยมีอาการแสดงของ ototoxicity และได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ gentamicin, netilmicin หรือ amikacin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 5 – 7, 5 - 7 หรือ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในขนาดแรก ตามลำดับ โดยน้ำหนักที่ใช้จะเป็นน้ำหนักตัวของผู้ป่วยยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยอ้วน (มีน้ำหนักมากกว่าร้อยละ 20 ของ ideal body weight) จะใช้น้ำหนักที่คำนวณจาก ideal body weight + 0.4 (actual body weight – ideal body weight) โดยการคำนวณขนาดให้ยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย จะต้องปัดให้มีหลักหน่วยเป็น 0 และปรับความถี่ในการให้ยาตามค่า creatinine clearance ของผู้ป่วยดังต่อไปนี้: มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ให้ยาทุก 24 ชั่วโมง, 40 – 59 มิลลิลิตรต่อนาที ให้ยาทุก 36 ชั่วโมง, 20 – 39 มิลลิลิตรต่อนาที ให้ยาทุก 48 ชั่วโมง และน้อยกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที ให้ยาอีกนานเมื่อมีระดับยาในเลือดน้อยกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

สำหรับยา aminoglycosides ที่ใช้จะผสมกับสารน้ำที่เข้ากันได้ ปริมาตร 50 มิลลิลิตร และหยุดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาที

หลังจากนั้น ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจวัดระดับยา aminoglycosides ที่ 1 – 1.5 ชั่วโมงและ 6 – 8 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยาเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 30 นาที พร้อมทั้งบันทึกเวลาที่เจาะตามจริงเพื่อนำไปคำนวณตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) ค่าคงที่ของการกำจัดยา (elimination rate constant) และค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life) โดยมีเป้าหมายของระดับยา gentamicin, netilmicin และ amikacin สูงสุดเท่ากับ 20, 20 และ 60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ และเป้าหมายระดับยาต่ำสุดของยาทั้งสามมีค่าต่ำกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และต้องตรวจไม่พบระดับยาในเลือดผู้ป่วยอย่างน้อย 4 ชั่วโมง ถ้าระดับยาสูงสุดและต่ำสุดมีค่าสูงหรือต่ำกว่าเป้าหมายจะได้รับการปรับขนาดใช้ยาตามตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณได้จากผู้ป่วย

ข้อมูลที่ผู้วิจัยเก็บรวบรวม ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง creatinine clearance ที่คำนวณจากสูตรของ Cockcroft-Gault วันที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล โรคติดเชื้อที่ได้รับการวินิจฉัย โรคประจำตัว ชนิดของ aminoglycosides ที่ใช้ ขนาด และความถี่ในการใช้ เวลาให้ยา และระยะเวลาในการใช้ aminoglycosides ยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย ระดับยาที่ตรวจวัดได้รวมถึงเวลาในการเจาะเลือด ระดับ hemoglobin เริ่มต้น ระดับ albumin ในเลือดเริ่มต้น ระดับ blood urea nitrogen ในเลือด ระดับ creatinine ในซีรัม สัญญาณชีพ อาการแสดงของ ototoxicity

ระดับยา aminoglycosides จะนำไปตรวจวัดด้วยวิธี fluorescence polarization immunoassay ที่สามารถตรวจวัดระดับยา gentamicin และ amikacin ต่ำสุดได้เท่ากับ 0.27 และ 0.8 มิลลิกรัมต่อลิตร แล้วนำมาคำนวณโดยใช้หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one-compartment model

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้ SPSS รุ่น 11.0 การคำนวณคุณสมบัติพื้นฐานของผู้ป่วยและตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้สถิติชนิด descriptive และการนำเสนอข้อมูล continuous data อยู่ในรูปแบบ mean \pm SD โดยความแตกต่างทางสถิติเกิดขึ้นเมื่อ p value มีค่าน้อยกว่า 0.05

บทที่ 4
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 64 ราย แบ่งเป็นผู้ใช้ amikacin และ gentamicin จำนวน 57 (ร้อยละ 89.06) และ 7 (ร้อยละ 10.94) ราย ตามลำดับ ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดได้รับ netilmicin คุณสมบัติของผู้เข้าร่วมการวิจัยแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 คุณสมบัติของผู้ที่ได้รับ aminoglycosides (n = 64 ราย)

คุณสมบัติ	
ผู้ป่วย (ราย)	64
เพศหญิง (ร้อยละ)	31 (48.44)
อายุเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ปี)	53.23 \pm 15.60
ช่วงอายุ (น้อย - มาก) (ปี)	19 - 95
อายุมากกว่า 65 ปี (ร้อยละ)	23 (35.94)
น้ำหนักเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (กิโลกรัม)	53.36 \pm 7.40
Body mass index (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	20.30 \pm 2.59
ข้อบ่งชี้ของ aminoglycosides ในการใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น (ร้อยละ)	
- Febrile neutropenia	26 (40.62)
- Hospital-acquired pneumonia	6 (9.38)
- Ventilator-associated pneumonia	5 (7.81)
- Skin and soft tissue infections	3 (4.69)
- อื่น ๆ	24 (37.50)
ชนิดของยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับ aminoglycosides (ร้อยละ)	
- Ceftazidime	31 (48.43)
- Imipenem หรือ meropenem	3 (4.69)
- Ceftriaxone หรือ cefoperazone	3 (4.69)
- Cloxacillin	2 (3.13)
- Ciprofloxacin	1 (1.56)
- อื่น ๆ	24 (37.5)
ชนิดของ aminoglycosides (ร้อยละ)	

- Amikacin	57 (89.06)
- Gentamicin	7 (10.94)
ขนาดใช้เฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ aminoglycosides (มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	
- Amikacin	13.51 \pm 2.32
- Gentamicin	4.53 \pm 0.67
ความเหมาะสมของขนาดใช้ยา amikacin เมื่อปรับตามน้ำหนักและการทำงานของไต (ร้อยละ)	
- ขนาดต่ำเกินไป (< 12 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	12 (21.05)
- ขนาดเหมาะสม (12 – 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	45 (78.95)
- ขนาดสูงเกินไป (> 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	0 (0.00)
ความเหมาะสมของขนาดใช้ยา gentamicin เมื่อปรับตามน้ำหนักและการทำงานของไต (ร้อยละ)	
- ขนาดต่ำเกินไป (< 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	1 (14.29)
- ขนาดเหมาะสม (4 – 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	6 (85.71)
- ขนาดสูงเกินไป (> 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	0 (0.00)
ความเหมาะสมของควมถี่ในการบริหารยา aminoglycosides (ร้อยละ)	
- ไม่เหมาะสม	30 (46.88)
- เหมาะสม	34 (53.12)
ระยะเวลาเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการใช้ aminoglycosides (วัน)	4.39 \pm 4.03
ระยะเวลาในการใช้ยา aminoglycosides (ร้อยละ)	
- น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 วัน	43 (67.19)
- 6 – 10 วัน	15 (23.44)
- นานกว่า 10 วัน	6 (9.37)

ผู้ป่วยเพศชายและหญิงมีสัดส่วนที่ไม่แตกต่างกัน โดยคิดเป็นชาย: หญิง เท่ากับ 1.06: 1 อายุเฉลี่ย 53.23 ปี (19 – 95 ปี) และมีน้ำหนักเฉลี่ย 53.36 กิโลกรัม ข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่คือ febrile neutropenia และ ceftazidime เป็นยาที่มีการใช้ร่วมด้วยมากที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ amikacin โดยมีขนาดใช้เฉลี่ย 13.51 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (9.1 – 18 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ขณะที่ gentamicin มีขนาดใช้เฉลี่ย 4.53 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (3.6 – 5.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) เมื่อปรับตามน้ำหนักและการทำงานของไตพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ amikacin และ gentamicin ในขนาดที่

เหมาะสม (12 – 20 และ 4 - 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ) แต่ไม่มีรายใดได้รับยาในขนาดสูงเกินไป อย่างไรก็ตาม มีเพียงผู้ป่วยร้อยละ 53.13 ที่ได้รับยาในความถี่ที่เหมาะสม และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาไม่เกิน 5 วัน ค่า serum creatinine เริ่มต้นของผู้ป่วยเท่ากับ 1.01 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (0.5 – 3.8) โดยผู้ป่วยร้อยละ 92.19 มีค่า serum creatinine ต่ำกว่า 1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตรก่อนได้รับยา

ผลการวิจัยแบ่งเป็น 4 หัวข้อ ได้แก่ ประสิทธิภาพของ extended-interval aminoglycosides ความปลอดภัยของ extended-interval aminoglycosides ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา extended-interval aminoglycosides และตัวชี้วัดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ extended-interval aminoglycosides

ประสิทธิภาพของการใช้ extended-interval aminoglycosides

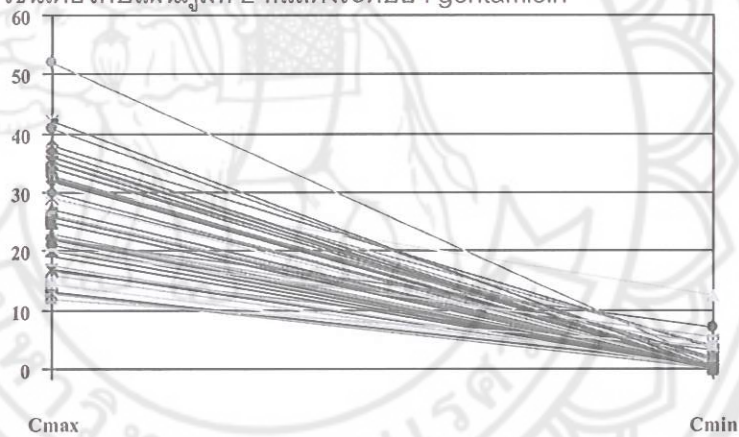
ระดับยา amikacin และ gentamicin สูงสุดเฉลี่ยมีค่า 27.42 (12.34 – 52.12) และ 10.08 (10.08 ± 5.94) ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีค่าต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด ได้แก่ มากกว่า 60 และ 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ และไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีระดับยา amikacin สูงสุดมากกว่า 60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ gentamicin เพียงรายเดียวมีระดับยาสูงกว่า 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

อย่างไรก็ตาม ระดับยาสูงสุดที่ต้องการขึ้นกับค่า MIC ของเชื้อ เช่น ถ้าเชื้อมี MIC 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะมี Cmax ที่ต้องการคือ 16 – 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ดังนั้น จากการศึกษานี้ amikacin และ gentamicin จะมีประสิทธิภาพถ้าเชื้อมี MIC ต่ำกว่า 2 และ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม เชื้อจะถือว่าไวต่อยา amikacin และ gentamicin เมื่อมีค่า MIC ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 4 และ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ³⁴ ซึ่งพบว่าเชื้อ *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex ร้อยละ 37, *Escherichia coli* ร้อยละ 96, *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 90, *Proteus mirabilis* ร้อยละ 99 และ *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 80 ไวต่อ amikacin จากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2551 เช่นเดียวกับ *A. calcoaceticus-baumannii* complex ร้อยละ 33, *E. coli* ร้อยละ 66, *K. pneumoniae* ร้อยละ 69, *P. mirabilis* ร้อยละ 84 และ *P. aeruginosa* ร้อยละ 73 ไวต่อ gentamicin³⁵

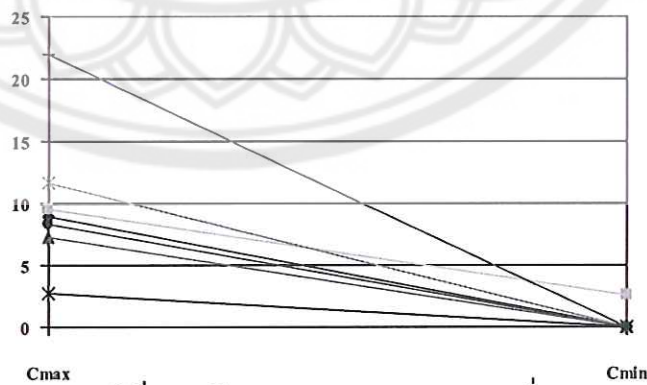
ตารางที่ 3 ระดับยา aminoglycosides สูงสุดและต่ำสุด

	Amikacin (n = 53)	Gentamicin (n = 7)
ระดับยาสูงสุดเฉลี่ย (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	27.42 ± 8.43	10.08 ± 5.94
ช่วงระดับยาสูงสุด (น้อย – มาก)	12.34 – 52.12	2.67 – 22.00
ผู้ที่มีระดับยาสูงสุดสูงกว่า 60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ร้อยละ)	0 (0)	
ผู้ที่มีระดับยาสูงสุดสูงกว่า 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ร้อยละ)		1 (14.29)
ระดับยาต่ำสุดเฉลี่ย (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	0.93 ± 2.04	0.37 ± 0.94
ช่วงระดับยาต่ำสุด (น้อย – มาก)	0.00 -11.53	0.00 – 2.49
ผู้ที่มีระดับยาต่ำสุดสูงกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ร้อยละ)	15 (40.54)	
ผู้ที่มีระดับยาต่ำสุดสูงกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ร้อยละ)		1 (14.29)

แผนภูมิที่ 1 แสดงระดับยาสูงสุดและต่ำสุดของ amikacin ของผู้ป่วย 53 ราย ซึ่งมีความแตกต่างระหว่างบุคคล เช่นเดียวกับแผนภูมิที่ 2 ที่แสดงระดับยา gentamicin



แผนภูมิที่ 1 ระดับยา amikacin สูงสุดและต่ำสุด (n = 53)



แผนภูมิที่ 2 ระดับยา gentamicin สูงสุดและต่ำสุด (n = 7)

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาโดย Wallace และคณะ⁹ ที่ประเมินความถูกต้องของ aminoglycoside dosing nomogram ของ 4 nomograms จากโรงพยาบาล Hartford และ Barnes-Jewish มหาวิทยาลัย Rochester และ Sanford guide และพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ได้รับยาตามขนาดใช้ยาและความถี่ในการใช้ยาที่แนะนำตาม nomograms ทั้งสี่มีระดับยาสูงสุดมากกว่า 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เช่นเดียวกับผลการศึกษาโดย Rea และคณะพบว่าผู้ป่วยหนักที่ได้รับ gentamicin ขนาด 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัมมีความน่าจะเป็นเพียงร้อยละ 20 ที่จะมี $C_{max}/MIC > 10$ ³⁶

จากระดับยาสูงสุดที่ต่ำเกินไป Taccone และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ severe sepsis และ septic shock ร้อยละ 70 ที่ได้รับ amikacin ขนาด 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัมครั้งแรก (loading dose) มีระดับยาสูงสุดมากกว่า 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งมีค่าสูงกว่า MIC ของเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae และ *Pseudomonas aeruginosa* อย่างน้อย 8 เท่า³⁷

ความปลอดภัยจากการใช้ extended-interval aminoglycosides

ความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ aminoglycosides เกิดจากการมีระดับยาต่ำสุดที่สูงเกินไป ผลการตรวจวัดระดับยา amikacin และ gentamicin ต่ำสุด (ตารางที่ 3) พบว่าผู้ป่วย 12 (ร้อยละ 22.64) และ 1 ราย (ร้อยละ 14.29) มีระดับยาสูงกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ไม่มีผู้ป่วยรายใดแสดงความเป็นพิษต่อไต ทั้งนี้ อาจเนื่องจากระยะเวลาในการได้รับยาสั้นเกินไป

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด อิเล็กโทรไลต์ และการทำงานของไตระหว่างก่อนและขณะได้รับยา (ตารางที่ 4) และไม่พบว่าผู้ป่วยรายใดแสดงอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิก

ตารางที่ 4 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้รับ aminoglycosides ร่วมกับยาด้านจุลชีวิน

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา	P value
Hemoglobin (กรัม/ดล.) (n = 39)	8.59 ± 2.64	8.76 ± 1.66	0.659
Hematocrit (ร้อยละ) (n = 39)	25.82 ± 8.03	25.90 ± 5.05	0.941
MCV (n = 36) (มคม. ³)	83.12 ± 17.07	84.67 ± 8.15	0.451
MCHC (n = 36) (กรัม/ดล.)	32.97 ± 2.33	33.62 ± 1.49	0.150
Platelet (n = 39) (X 10 ³ /มม. ³)	199.86 ± 236.24	152.42 ± 158.83	0.152

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา	P value
WBC (X 10 ⁹ /ลิตร)	6.54 ± 10.03	8.41 ± 10.66	0.198
Serum creatinine (มก./ดล.)	1.01 ± 0.57	0.99 ± 0.53	0.693
Creatinine clearance (มล./นาที)	66.62 ± 32.45	69.93 ± 42.99	0.499
ค่า serum creatinine ที่เปลี่ยนแปลงจากการใช้			
- amikacin		-0.016 ± 0.49	
- gentamicin		-0.16 ± 0.26	
ผู้ที่มีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 0.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ร้อยละ)		14.29	
Sodium (mEq/ลิตร)	139.95 ± 6.58	141.87 ± 5.93	0.093
Potassium (mEq/ลิตร)	4.85 ± 6.54	3.83 ± 0.70	0.337
Carbon dioxide (mEq/ลิตร)	27.11 ± 12.42	24.23 ± 6.61	0.189

ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา extended-interval aminoglycosides

สำหรับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ aminoglycosides จะนำมาคำนวณเฉพาะผู้ที่ได้รับยา aminoglycosides ในขนาดที่เหมาะสมเท่านั้น (54 ราย) และได้ตัดข้อมูลของผู้ป่วยหนึ่งรายที่ได้รับ amikacin 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และมีระดับยาเท่ากับ 6.19 และ 0.00 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ที่เวลา 1 และ 7 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยา ตามลำดับ เนื่องจากไม่ทราบว่ายานหมดจากกระแสเลือดเมื่อใด

ผลการศึกษาพบว่าปริมาตรการกระจายยาของ amikacin และ gentamicin มีค่า 0.55 และ 0.67 ลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ ซึ่งมีค่าสูงกว่าของคนปกติ¹⁵ แต่สอดคล้องกับการศึกษาของ Wallace และคณะที่พบว่าปริมาตรการกระจายของผู้ที่มี creatinine clearance มากกว่า 60, 40 - 59 และ 20 - 39 มิลลิลิตร/นาที มีค่า 0.46, 0.40 และ 0.35 ลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ⁹ ทั้งนี้ อาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยได้รับยาในขณะที่มีภาวะ dehydration และกำลังได้รับสารน้ำเพิ่มเติม หรือเป็นผู้ป่วยหนัก จึงมีปริมาตรการกระจายสูงขึ้นและส่งผลให้ระดับยาลดต่ำลง อย่างไรก็ตาม ค่า serum creatinine ของผู้ป่วยไม่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับยา จึงควรวัดระดับยาสูงสุดและต่ำสุดอีกครั้งเมื่อถึงภาวะ steady state เพื่อหาปริมาตรการกระจายยาที่ถูกต้อง

ตารางที่ 5 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ aminoglycosides

	Amikacin (n = 53)	Gentamicin (n = 7)
ปริมาตรการกระจายยาเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ลิตร/กิโลกรัม)	0.55 \pm 0.15	0.67 \pm 0.53
ค่าการขจัดยาเฉลี่ย (ชม. ⁻¹)	0.24 \pm 0.10	0.28 \pm 0.12
ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยา (ชั่วโมง)	3.89 \pm 2.83	3.67 \pm 3.52

ผลการศึกษาพบว่าค่าการขจัดยาของ amikacin และ gentamicin มีค่า 0.24 /ชั่วโมง และ 0.28 /ชั่วโมง ตามลำดับ (ตารางที่ 5) ซึ่งมีค่าไม่แตกต่างจากค่าของคนปกติ¹⁵ แต่มีค่าต่ำกว่าผลการศึกษาโดย Wallace และคณะ⁹ ที่พบว่าค่าการขจัดยาของผู้ที่มี creatinine clearance มากกว่า 60, 40 – 59 และ 20 - 39 มิลลิลิตร/นาที มีค่า 0.19, 0.16 และ 0.12 ต่อชั่วโมง ตามลำดับ

ค่าครึ่งชีวิตของ amikacin และ gentamicin มีค่า 3.89 ชั่วโมงและ 3.67 ชั่วโมงตามลำดับ (ตารางที่ 5) ซึ่งมีค่าไม่แตกต่างจากค่าของคนปกติ¹⁵

ผู้ป่วยหนักจะมีตัวชี้วัดทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไปโดยจะมีปริมาตรการกระจายมากกว่าและค่าครึ่งชีวิตนานกว่า ผลการศึกษาโดย Rea และคณะพบว่าผู้ป่วยหนักที่ได้รับ aminoglycosides ขนาด 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัมมี clearance เฉลี่ย 3.14 ลิตร/ชั่วโมง (1.26 – 4.54 ลิตร/ชั่วโมง) และมีปริมาตรการกระจายเฉลี่ย 53 ลิตร (38 – 66.8 ลิตร/ชั่วโมง)³⁶ เช่นเดียวกับผลการศึกษาโดย Taccone และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ severe sepsis และ septic shock ร้อยละ 70 ที่ได้รับ amikacin ขนาด 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัมครั้งแรก (loading dose) มีปริมาตรการกระจาย 0.41 ลิตร/กิโลกรัม (0.29 – 0.51 ลิตร/กิโลกรัม ค่าครึ่งชีวิต 4.6 ชั่วโมง (3.2 – 7.8 ชั่วโมง) และ total clearance 1.98 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม (1.28 – 3.54 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม)³⁷

ตัวชี้วัดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ extended-interval aminoglycosides

ผู้ป่วยหนึ่งในสามเป็นผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีการทำงานของไตที่ลดลง อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยในการศึกษานี้มี serum creatinine ก่อนให้ยาอยู่ในช่วงปกติ และไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดความเป็นพิษต่อไต แม้ว่าผลการศึกษาโดย Bartal และคณะพบว่าความเป็นพิษจากการใช้ยา aminoglycosides เกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงแรกของการใช้ยา⁶ ทั้งนี้อาจ

เนื่องจากระยะเวลาในการใช้ยาเฉลี่ยเพียง 4.78 วัน (1 – 12 วัน) จึงไม่สามารถระบุตัวชี้วัดความ เป็นพิษต่อไตจากการใช้ extended-interval aminoglycosides จากการศึกษานี้ได้

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาโดย Bartal และคณะ พบผู้ป่วยร้อยละ 39 ต้องได้รับการปรับ ลดความถี่ในการให้ยาเนื่องจากมีระดับยาค่ำสุดที่สูงเกิน และเสนอให้มีการตรวจติดตามระดับ ยาต่ำสุดของ aminoglycosides ทุก 3 วัน⁶



บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย

สรุปผลการวิจัย

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 64 ราย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ amikacin (ร้อยละ 89.06) และไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดได้รับ netilmicin สัดส่วนของผู้ป่วยชายและหญิง คือ 1:1 อายุเฉลี่ย 53.23 ปี (19 – 95 ปี) และมีน้ำหนักเฉลี่ย 53.36 กิโลกรัม ข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่คือ febrile neutropenia และ ceftazidime เป็นยาที่มีการใช้ร่วมด้วยมากที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ amikacin ขนาดใช้เฉลี่ย 13.51 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (9.1 – 18 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ขณะที่ gentamicin ขนาดใช้เฉลี่ย 4.53 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (3.6 – 5.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) เมื่อปรับตามน้ำหนักและการทำงานของไตพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ amikacin และ gentamicin ในขนาดที่เหมาะสม (12 – 20 และ 4 - 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม มีเพียงผู้ป่วยร้อยละ 53.13 ที่ได้รับยาในความถี่ที่เหมาะสม และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาไม่เกิน 5 วัน ค่า serum creatinine เริ่มต้นของผู้ป่วยเท่ากับ 1.01 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (0.5 – 3.8)

ด้านประสิทธิภาพของการใช้ extended-interval aminoglycosides พบว่าระดับยา amikacin และ gentamicin สูงสุดเฉลี่ยมีค่า 27.42 (12.34 – 52.12) และ 10.08 (10.08 ± 5.94) ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีค่าต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด จึงสามารถใช้กับเชื้อที่มีค่า MIC ต่อ amikacin และ gentamicin ต่ำกว่า 2 และ 1 ตามลำดับ

ด้านความปลอดภัยจากการใช้ extended-interval aminoglycosides ผลการตรวจวัดระดับยา amikacin และ gentamicin ต่ำสุด พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 22.64 และ 14.29 มีระดับยาสูงกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ไม่พบผู้ป่วยรายใดแสดงความเป็นพิษต่อไต ทั้งนี้ อาจเนื่องจากระยะเวลาในการได้รับยาสั้นเกินไป และไม่พบความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้รับยา

สำหรับตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับผู้ป่วยไทยที่ได้รับยา extended-interval aminoglycosides พบว่าปริมาตรการกระจายยาของ amikacin และ gentamicin มีค่า 0.55 และ 0.67 ลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ ซึ่งมีค่าสูงกว่าของคนปกติ ขณะที่ค่าการขจัดยาของ amikacin และ gentamicin มีค่า 0.24 /ชั่วโมง และ 0.28 /ชั่วโมง ตามลำดับ และค่าครึ่งชีวิตของ amikacin และ gentamicin มีค่า 3.89 ชั่วโมงและ 3.67 ชั่วโมงตามลำดับ ซึ่งทั้งสองค่าไม่แตกต่างจากค่าของคนปกติ

การศึกษานี้ไม่สามารถระบุตัวชี้วัดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ extended-interval aminoglycosides ได้เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะดังกล่าว แม้ว่าร้อยละ 33 ของกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้สูงอายุที่มีภาวะการทำงานของไตลดลง

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. ไม่สามารถเก็บข้อมูลผู้ป่วยได้ครบตามที่กำหนด คือ 100 คน ได้เนื่องจากมีอัตราการให้ยา aminoglycosides ลดลง
2. ไม่ทราบสาเหตุที่ผู้ป่วยมีปริมาตรการกระจายสูงกว่าปกติ เนื่องจากขาดข้อมูลบางอย่าง เช่น intake และ output ของผู้ป่วยในแต่ละวัน
3. การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วย aminoglycosides เป็นไปได้ยาก เนื่องจากมีการใช้ยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย ผู้ป่วยบางรายได้รับยาเพียง 1 - 2 วัน และไม่ทราบ MIC ของเชื้อ เนื่องจากไม่ได้มีการตรวจโดยทั่วไป
4. ไม่สามารถสรุปขนาดให้ยาและความถี่ในการให้ยา aminoglycosides ที่เหมาะสมได้ เนื่องจากเป้าหมายระดับยา amikacin และ gentamicin ที่กำหนดในการศึกษาได้มาจากการศึกษาของต่างประเทศ ซึ่งอาจมีค่าสูงเกินไป เนื่องจากไม่ทราบ MIC ของเชื้อในโรงพยาบาลพุทธชินราช ดังนั้น ถ้าเชื้อมี MIC ของ amikacin และ gentamicin ไม่เกิน 2 และ 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จะสามารถให้ยาในขนาดตามการศึกษาได้ แต่ถ้าเชื้อมี MIC สูงมาก จะต้องเพิ่มขนาดให้ยาเพื่อให้บรรลุเป้าหมายระดับยาสูงสุดที่ต้องมีค่าสูงกว่า MIC อย่างน้อย 8 เท่า

ข้อเสนอแนะ

1. ควรดำเนินการวัดระดับยา aminoglycosides สูงสุดและต่ำสุดที่ steady state เพื่อให้ได้ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่น่าเชื่อถือมากขึ้น
2. ควรมีการตรวจค่า MIC ของเชื้อต่อยา เพื่อนำมาประเมินความเหมาะสมของขนาดใช้ extended-interval aminoglycosides ในผู้ป่วยชาวไทย



เอกสารอ้างอิง

15561656

สำนักหอสมุด

25 ก.ค. 2554

๖ PM
301
.5
04060
2554

1. Barriere SL. Bacterial resistance to beta-lactams, and its prevention with combination therapy. *Pharmacotherapy*. 1992;12:397-402.
2. Jackson GG, Lolans VT, Daikos GL. The inductive role of ionic binding in the bactericidal and postexposure effects of aminoglycoside antibiotics with implications for dosing. *J Infect Dis*. 1990;162:408-413.
3. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CJM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:23-30.
4. Paterson DL, Robson JMB, Wagener MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med* 1998;13:735-9.
5. Swan SK. Aminoglycosides nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997;17:27-33.
6. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: A controlled trial. *Am J Med* 2003;114:194-8.
7. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon AM. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *Q J Med* 2000;95:291-7.
8. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycosides or vancomycin therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:1596-1605.
9. Wallace AW, Jones M, Bertino JS Jr. Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1077-83.
10. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:936-42.
11. Prins JM, Weverling GJ, de Blok, et al. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2494-9.

12. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-9.
13. Singer C, Smith C, Krieff D. Once-daily aminoglycoside therapy: potential ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2209-11.
14. Tod MM, Padoin C, Petitjean O. Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: Simple or complex pharmacokinetic methods? *Clin Pharmacokinet* 2001;40:803-14.
15. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am.* 2003;17:503-28.
16. Tod M, Lortholary O, Seytre D, Semaoun R, Uzzan B, Guillemin L, et al. Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:849-56.
17. Demczar DD, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses: implications for once-daily aminoglycoside dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1115-9.
18. McNamara DR, Nafziger AN, Menhinick AM, et al. A dose-ranging study of gentamicin pharmacokinetics: implications for extended interval aminoglycoside therapy. *J Clin Pharmacol* 2001;41:374-7.
19. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with once-daily aminoglycoside program administered at 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5.
20. Tanigawara Y, Yano I, Kawakatsu K, et al. Predictive performance of the Bayesian analysis: effect of blood sampling time, population parameters and pharmacostatistical model. *J Pharmacokinet Biopharm* 1994;22:59-71.
21. Anaizi N. Once-daily dosing of aminoglycosides. A consensus document. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997;35:223-6.

22. Urban AW, Craig WA. Daily dosage of aminoglycosides. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases Vol 17*, JS Remington & MN Swartz, Eds. Blackwell Science, Malden, MA, 1997.
23. Beauchamp D, Labrecque G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? *Curr Opin Crit Care* 2001;7:401-8.
24. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:1054-60.
25. Karlowsky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, Hoban DJ. Once-daily aminoglycoside dosing assessed by MIC reversion time with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:1165-8.
26. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155:93-9.
27. Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG. First exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal use. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:117-123.
28. Reimann IR, Meier-Hellmann A, Traut T, Reinhart K, Hoffmann A. Monitoring of a single post-infusion blood sample to estimate the actual peak and trough concentration of tobramycin in critically ill patients. *Exp Toxicol pathol* 2003;54:493-8.
29. Kirkpatrick CMJ, Duffull SB, Begg EJ, et al. The use of a change in gentamicin clearance as an early predictor of gentamicin-induced nephrotoxicity. *Ther Drug Monit* 2003;25:623-30.
30. Cronberg S. Antimicrobial practice: simplified monitoring of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:819-27.

31. Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ. Comparison of Bayesian approaches to dose-individualisation for once-daily aminoglycoside regimens. *Br J clin Pharmacol* 1997;43:125-35.
32. Hickling KG, Begg EJ, Perry RE, et al. Serum aminoglycoside clearance is predicted as poorly by renal aminoglycoside clearance in critically ill patients. *Crit care Med* 1991;19:1041-7.
33. Woo MC, Boro MS. Predicting serum aminoglycoside concentrations in patients with low serum creatinine. *Hosp Pharm* 1998;33:1378-83.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth information supplement. 2009;28:M100-S19.
35. Antibiogram 2008. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, Thailand. [revised: unknown; cited: 2011, Mar 20] Available at: <http://narst.dmsc.moph.go.th>
36. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit.* 2008;30:674-81.
37. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14:R53.

คำชี้แจงสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

เรื่อง ขนาดใช้ยา ความถี่ในการให้ยาและตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย ไทย
ที่ได้รับ extended-interval aminoglycosides

การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องอะไร

เป็นการวัดระดับยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ในเลือดของผู้ป่วย ที่ได้รับการให้ยาแบบขนาดสูงทุก 24, 36 หรือ 48 ชั่วโมง เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายและเพื่อป้องกันพิษที่เกิดจากยา เนื่องจากขนาดใช้ยาที่แนะนำกันตามมาตรฐานการรักษาทั่วไปยังมีความแตกต่างของตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรที่นำมาใช้พัฒนาทำให้อาจมีความแตกต่างของขนาดที่แนะนำและความถี่ในการให้ยา ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการทราบขนาดใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยไทย เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด รวมถึงสามารถป้องกันความเป็นพิษที่อาจเกิดจากการใช้ยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์

ผู้รับผิดชอบโครงการวิจัยหรือบุคคลที่ท่านสามารถติดต่อสอบถามเกี่ยวกับการวิจัยนี้
หัวหน้าโครงการวิจัย:

ผศ.ดร.ปวีณา สนธิสมบัติ

สถานที่ติดต่อ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร อ. เมือง จ. พิษณุโลก 65000
โทรศัพท์ 055 -261000 ต่อ 3674 โทรสาร 055-261057

ผู้วิจัยร่วม:

โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

แพทย์หญิง พรพิศ ตริบุพชาติสกุล

เภสัชกรหญิงระวีวรรณ ยิ้มแพร

สถานที่ติดต่อ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก อ.เมือง จ.พิษณุโลก 65000 โทรศัพท์ 054-219844

โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร

ผู้วิจัยต้องการวัดระดับยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์เพื่อประเมินขนาดใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยไทย เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด รวมถึงสามารถป้องกันความเป็นพิษที่อาจเกิดจากการใช้ยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์

โครงการนี้ต้องการคนเข้าร่วมโครงการเท่าไร

ประมาณ 100 คน

ท่านต้องปฏิบัติตัวอย่างไร เมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย ท่านได้รับการตรวจเพื่อการคัดเลือกเป็นผู้เข้าร่วมการโครงการวิจัย ดังนี้

เมื่อท่านสมัครใจเข้าร่วมการวิจัย ก่อนเริ่มการวิจัย ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจต่างๆ เบื้องต้น เพื่อเป็นการตรวจสอบคุณสมบัติของผู้เข้าร่วมการวิจัยและเป็นค่าเริ่มต้นก่อนเข้าร่วมการวิจัย อันประกอบด้วย การซักประวัติความเจ็บป่วยและประวัติการใช้ยา การตรวจร่างกายทั่วไปโดยแพทย์ การเจาะเลือดปริมาตร 5 มิลลิลิตร จำนวน 1 ครั้ง เพื่อส่งตรวจนับเม็ดเลือดและตรวจการทำงานของไต เพื่อตรวจความพร้อมของร่างกายของท่านว่าสามารถเข้าร่วมการศึกษาหรือไม่ ท่านจะได้รับยาากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ตามแนวทางการให้ยาของโครงการวิจัย

ระหว่างการวิจัย

เมื่อท่านผ่านการคัดเลือกให้เข้าร่วมโครงการ ท่านจะได้รับการเจาะเลือดปริมาตร 10 มิลลิลิตร หลังสิ้นสุดการได้รับยาากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ที่เวลา 1-1.5 ชั่วโมง และ 6-8 ชั่วโมง รวมจำนวน 2 ครั้ง เพื่อวัดระดับยาที่ท่านได้รับในการวิจัย

สิ้นสุดการวิจัย

เมื่อสิ้นสุดการศึกษาท่านจะได้รับการตรวจต่างๆ อันประกอบด้วย การเจาะเลือดจำนวน 1 ครั้ง เพื่อส่งตรวจนับเม็ดเลือด ตรวจการทำงานของไต

“ทั้งนี้ตลอดระยะเวลาการวิจัย ท่าน จะถูกเจาะเลือดเป็นจำนวน 5 ครั้ง”

ท่านต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนานเท่าใด

ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยทั้งหมด 6 สัปดาห์

การใช้จะยาอื่น ๆ ขณะที่กำลังอยู่ระหว่างการวิจัย จะทำอย่างไร

หากท่านมีความจำเป็นต้องใช้ยา ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพรอื่นๆ เพิ่มเติมไปจากเดิม ขณะที่ท่านเข้าร่วมการวิจัย ท่านต้องแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรที่ดูแลทราบทุกครั้ง

ความเสี่ยงอะไรบ้างที่อาจเกิดขึ้นและท่านจะการป้องกันแก้ไขได้อย่างไร

อาการข้างเคียงจากยาากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์

การทำงานของไตลดลง การได้ยินลดลง

ทางเลือกอื่นในการรักษาของท่านมีไหม

หากท่านไม่สมัครใจที่จะเข้าร่วมการวิจัย หรือระหว่างที่ท่านกำลังอยู่ในการวิจัย ท่านสามารถร้องขอให้แพทย์ผู้ดูแลส่งต่อท่านเพื่อเข้ารับการรักษาตามระบบปกติได้ตลอดเวลา ซึ่งวิธีการรักษานั้นแพทย์จะเป็นผู้พิจารณาทางเลือกอื่นๆ ในการรักษา

หากท่านต้องการเข้าร่วมการวิจัย จะต้องเสียค่าใช้จ่ายหรือไม่

ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ ที่เกี่ยวข้องในวิจัย ไม่ว่าจะเป็น ค่าตรวจร่างกาย ค่าตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด และค่าตรวจเลือดอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย แต่ทั้งนี้จะไม่รวมค่าใช้จ่ายทางสุขภาพอื่นๆ ของท่านที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ท่านจะได้รับการตอบแทน ชดเชย การดูแลรักษาและแก้ปัญหาอื่น ๆ กรณีเกิดผลแทรกซ้อนหรือไม่

หากกรณีที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาก่อเกิดผลแทรกซ้อนใดๆ อันเกิดจากการวิจัย ทางคณะผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาทั้งหมดจนกว่าผู้ป่วยจะหายเป็นปกติ

ผู้วิจัยจะทำอย่างไรกับข้อมูลที่ได้จากการวิจัยของท่าน

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยของท่านจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ ไม่เปิดเผยต่อผู้ไม่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตามข้อมูลของท่านระหว่างการศึกษจะต้องแสดงต่อคณะกรรมการจริยธรรม และผู้ประเมินผลการวิจัยท่านอื่นๆ เพื่อประเมินผลการวิจัย เท่านั้น

ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ ข้อมูลต่างๆ ที่ตีพิมพ์ลงในวารสารจะไม่สามารถระบุมาถึงท่านได้

หน้าที่ของผู้เข้าร่วมการวิจัยมีอะไรบ้าง

หากท่านมีความผิดปกติเกิดขึ้น ควรแจ้งให้แพทย์ หรือเภสัชกรที่ดูแลท่านทราบ

ท่านจะอย่างไรหากท่านไม่ต้องการเข้าร่วมการวิจัย หรือท่านต้องการเปลี่ยนใจระหว่างเข้าร่วมการวิจัย

- ท่านมีสิทธิจะหยุดหรือออกจากการศึกษาเมื่อใดก็ได้ตามความพอใจ โดยไม่มีผลต่อการได้รับการรักษามาตรฐานที่ท่านควรจะได้รับ
- ท่านมีสิทธิที่จะได้รับข้อมูลใหม่ๆ ที่ค้นพบจากการวิจัย อันจะมีผลต่อการตัดสินใจว่าจะเข้าการศึกษาต่อหรือไม่

ท่านจะถูกถอนออกจากการศึกษาที่กำหนดเมื่อใด

แพทย์ผู้ดูแลของท่านมีสิทธิที่จะขอให้ท่านถอนตัวออกจากการศึกษา หากท่านไม่สามารถปฏิบัติตามขั้นตอนการวิจัย หรือ ท่านมีผลการข้างเคียงร้ายแรงที่เกิดจากยาที่ใช้ในโครงการ หรือผู้ให้ทุนวิจัยหยุดการให้ทุนสนับสนุนการวิจัย

หากสิ้นสุดการวิจัยแล้วจะเป็นอย่างไรต่อ

เมื่อสิ้นสุดการศึกษาผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนจะได้รับการส่งต่อให้เข้ารับการรักษาตามระบบปกติของแต่ละโรงพยาบาล

ทางคณะผู้วิจัยขอขอบคุณที่ท่านได้สละเวลาอ่านหรือ
รับฟังการอธิบายรายละเอียดของโครงการวิจัย
และทำความเข้าใจข้อมูลของการวิจัยจากผู้รับผิดชอบโครงการวิจัยเป็นอย่างดี

หากท่านยินดีที่จะเข้าร่วมการวิจัยดังกล่าวด้วยความสมัครใจ ขอให้ท่านลงชื่อลงใน
“ใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ได้แนบมา”





หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัย
กรณีที่อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้ที่บรรลุนิติภาวะ
INFORMED CONSENT FORM

สถานที่วิจัย โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

การวิจัยเรื่อง ขนาดใช้ยา ความถี่ในการให้ยาและตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยไทยที่ได้รับ extended-interval aminoglycosides

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน..... พ.ศ.

ข้าพเจ้า(นาย/นาง/นางสาว).....อยู่บ้านเลขที่.....
ซอย.....ถนน.....แขวง/ตำบล.....
เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....
บัตรประชาชน/ข้าราชการเลขที่.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับเอกสารและคำอธิบายจากผู้วิจัย ถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีวิจัย อันตรายหรืออาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่เกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว ผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบัง ไม่ซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้านุญาตให้ผู้วิจัยเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าได้ตามที่ผู้วิจัยเห็นสมควร ข้าพเจ้าเข้าร่วมโครงการนี้ด้วยความสมัครใจ และมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้

ผู้วิจัยและ/หรือผู้ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยขอให้รับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยเฉพาะในรูปที่เป็นการสรุปการวิจัย โดยไม่ระบุตัวบุคคลผู้เป็นเจ้าของข้อมูล และหากเกิดอันตรายหรือความเสียหายอันเป็นผลจากการวิจัยต่อข้าพเจ้า ผู้วิจัยและ/หรือผู้ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยจะจัดการรักษาพยาบาลให้จนกลับคืนสภาพเดิม และจะเป็นผู้ออกค่าใช้จ่ายทั้งหมดในการรักษาพยาบาลรวมทั้งชดใช้ค่าเสียหายอื่นถ้าหากมี

ผู้วิจัยแจ้งด้วยว่าข้าพเจ้าสามารถติดต่อกับผู้วิจัย พญ. พรพิศ ตรีบุพชาติสกุล ภญ. ระวีวรรณ ยิ้มแพร ได้ที่ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก อ.เมือง จ.พิษณุโลก 65000 โทรศัพท์ 054-219844 ผศ. ดร. ภญ. ปวีณา สนธิสมบัติ ได้ที่ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร อ.เมือง จ.พิษณุโลก โทรศัพท์ 055-261000 ต่อ 3674

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ จึงได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

()

ลงนาม.....ผู้วิจัย

()

ลงนาม.....พยาน

()

ลงนาม.....พยาน

()

CASE REPORT FORM

โครงการวิจัย เรื่อง

ขนาดใช้ยา ความถี่ในการให้ยา
และตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยไทย
ที่ได้รับ extended-interval aminoglycosides



Protocol ID:	Subject ID	พ			
--------------	------------	---	--	--	--

ก่อนการศึกษา(สัปดาห์ที่ 0)			
ผู้เก็บข้อมูล	วันที่ตรวจติดตาม	/	/
กรรณากาเครื่องหมายกากบาท (x) ในแต่ละข้อที่ตรงตามข้อมูลของผู้ป่วย (กรรณาตรวจสอบและลงรหัสของผู้ป่วย พร้อมทั้งวันที่ในการเก็บข้อมูล ให้ถูกต้อง ทุกครั้ง)			
เกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา	ใช่ (1)	ไม่ใช่*(2)	
1. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 18 ปี			
2. ผู้ติดเชื้อที่คาดว่าหรือได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อที่สามารถใช้ยา gentamicin, netilmicin หรือ amikacin			
เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา			
1. ผู้ที่มีการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะชนิดไม่ซับซ้อน			
2. ผู้ที่มีแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวกมากกว่าร้อยละ 20 ของพื้นที่ผิวร่างกาย			
3. ผู้ที่มีการอักเสบของตับอ่อน			
4. ผู้ที่มีภาวะท้องมาน			
5. ผู้ที่ตั้งครรภ์			
6. ผู้ที่มีการติดเชื้อ <i>Enterococcus</i> spp. ที่เยื่อหุ้มหัวใจ			
7. 1 ผู้ที่มีค่า creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่า ๐.๕ มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในกรณีที่ค่า creatinine ในซีรัมเริ่มต้นมีค่า < ๓ มิลลิกรัม/เดซิลิตร			
7.2 ผู้ที่มี creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่า ๑ มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในกรณีที่ค่า creatinine ในซีรัมเริ่มต้นมีค่า \geq ๓ มิลลิกรัม/เดซิลิตร			
8. ผู้ที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา			

* ถ้าข้อใดข้อหนึ่งตอบว่า “ไม่ใช่” ผู้ป่วยจะได้รับการพิจารณาคัดออกจากการศึกษา

Protocol ID:	Subject ID	พ			
--------------	------------	---	--	--	--

ก่อนการศึกษา				
ผู้เก็บข้อมูล		วันที่ตรวจติดตาม / /		
กรุณาภาาเครื่องหมายกากบาท (x) ในแต่ละข้อที่ตรงตามข้อมูลของผู้ป่วย (กรุณาตรวจสอบและลงรหัสของผู้ป่วย พร้อมทั้งวันที่ในการเก็บข้อมูล ให้ถูกต้องทุกครั้ง)				
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย				
วันเกิด ____/____/____ วัน/เดือน/ปี	เพศ <input type="checkbox"/> ชาย (1) <input type="checkbox"/> หญิง (2)	น้ำหนัก ____ กิโลกรัม	ส่วนสูง ____ เซนติเมตร	อาชีพ _____
วันที่ได้รับใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา: ____/____/____ วัน/เดือน/ปี				
ประวัติการแพ้ยา		<input type="checkbox"/> มี (1)	<input type="checkbox"/> ไม่มี (2)	
ถ้าคำตอบว่า "มี" กรุณา		ชื่อยา	ลักษณะของการแพ้ยา	
ระบุ:		_____	_____	
_____		_____	_____	
_____		_____	_____	
ขณะนี้กำลังตั้งครรภ์อยู่หรือไม่:				
<input type="checkbox"/> ใช่ (1)		<input type="checkbox"/> ไม่ใช่ (2)		
ประวัติการสูบบุหรี่ :				
<input type="checkbox"/> ไม่เคยสูบบุหรี่ (1)				
<input type="checkbox"/> เคยสูบแต่เลิกแล้วนาน (2) _____ ปี				
<input type="checkbox"/> สูบบุหรี่ (3) _____ มวน, ซอง / วัน				
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์:				
<input type="checkbox"/> ไม่เคยดื่ม (1)				
<input type="checkbox"/> เคยดื่มแต่เลิกแล้วนาน (2) _____ ปี				
<input type="checkbox"/> ดื่มเป็นบางโอกาสหรือเมื่อออกสังคม (3)				
<input type="checkbox"/> ดื่มเป็นประจำ (4)				
<input type="checkbox"/> เบียร์		/	<input type="checkbox"/> ไวน์	/
			<input type="checkbox"/> สัปดาห์	<input type="checkbox"/> เหล้า
				/
				สัปดาห์

Protocol ID:	Subject ID	พ			
--------------	------------	---	--	--	--

ก่อนการศึกษา-ระหว่างร่วมการศึกษา

ผู้เก็บข้อมูล _____ วันที่ตรวจติดตาม / /

กรุณาภาาเครื่องหมายกากบาท (x) ในแต่ละข้อที่ตรงตามข้อมูลของผู้ป่วย (กรุณาดตรวจสอบและลงรหัสของผู้ป่วย พร้อมทั้งวันที่ในการเก็บข้อมูล ให้ถูกต้องทุกครั้ง)

ประวัติการใช้ยาก่อนเข้าร่วมการศึกษา - ระหว่างร่วมการศึกษา

ชื่อยา (ขนาดยาต่อเม็ด)	วิธีการ บริหาร ยา	ขนาดยาต่อวัน (ไประคะบหน่วย)	วันเริ่มใช้ยา วัน/ เดือน/ ปี	วันที่หยุดใช้ยา วัน/ เดือน/ ปี	ใช้ยา ต่อเนื่อง
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>

- วิธีการบริหารยา ได้แก่ รับประทาน (oral) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC)

Protocol ID:	Subject ID	พ			
--------------	------------	---	--	--	--

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนการศึกษา	
ผู้เก็บข้อมูล	วันที่ตรวจติดตาม / /
ผลการตรวจนับเม็ดเลือด	
Hemoglobin (Hgb)	g/dL
Hematocrit (Hct)	%
Red blood cell count (RBC)	mill/mm ³
Mean corpuscular volume (MCV)	fL
Mean corpuscular hemoglobin (MCH)	Pg
Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	%
Platelet (Plts)	x 10 ³ /mm ³
White blood cells (WBC)	x 10 ³ /mm ³
ผลตรวจการทำงานของไต	
Serum creatinine (SCr)	mg/dl
Creatinine clearance (CrCl)	ml/min
ผลตรวจอิเล็กโทรไลต์ในเลือด	
Sodium	mEq/ml
Chloride	mEq/ml
Potassium	mEq/ml
Bicarbonate	mEq/ml

Protocol ID:	Subject ID	พ			
--------------	------------	---	--	--	--

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หลังการศึกษา	
ผู้เก็บข้อมูล	วันที่ตรวจติดตาม / /
ผลการตรวจนับเม็ดเลือด	
Hemoglobin (Hgb)	g/dL
Hematocrit (Hct)	%
Red blood cell count (RBC)	mill/mm ³
Mean corpuscular volume (MCV)	fL
Mean corpuscular hemoglobin (MCH)	Pg
Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	%
Platelet (Plts)	x 10 ³ /mm ³
White blood cells (WBC)	x 10 ³ /mm ³
ผลตรวจการทำงานของไต	
Serum creatinine (SCr)	mg/dl
Creatinine clearance (CrCl)	ml/min
ผลตรวจอิเล็กโทรไลต์ในเลือด	
Sodium	mEq/ml
Chloride	mEq/ml
Potassium	mEq/ml
Bicarbonate	mEq/ml

Protocol ID:	Subject ID	พ			
ผลการตรวจระดับยาในเลือด					
ผู้เก็บข้อมูล	วันที่ตรวจติดตาม	/	/		
กรณีกาเครื่องหมายกากบาท (x) หรือกรอกข้อมูลในแต่ละข้อที่ตรงตามข้อมูลของผู้ป่วย กรณีที่ข้อใดไม่ได้ทำ กรุณาขีดเครื่องหมายลบ (-) (กรุณาดูตรวจสอบและลงรหัสของผู้ป่วย พร้อมทั้งวันที่ในการเก็บข้อมูล ให้ถูกต้องทุกครั้ง)					
ผลการวัดระดับยาในเลือด					
<input type="checkbox"/> Gentamicin (เวลาให้ยา.....)					
- ที่ 1 – 1.5 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยาเข้าหลอดเลือด					ug/ml
เป็นเวลา 30 นาที (เวลาเจาะเลือด.....)					
- ที่ 6 – 8 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยาเข้าหลอดเลือด					ug/ml
เป็นเวลา 30 นาที (เวลาเจาะเลือด.....)					
- ก่อนให้ยาครั้งถัดไป (เวลาเจาะเลือด.....)					ug/ml
<input type="checkbox"/> Netilmicin (เวลาให้ยา.....)					
- ที่ 1 – 1.5 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยาเข้าหลอดเลือด					ug/ml
เป็นเวลา 30 นาที (เวลาเจาะเลือด.....)					
- ที่ 6 – 8 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยาเข้าหลอดเลือด					ug/ml
เป็นเวลา 30 นาที (เวลาเจาะเลือด.....)					
- ก่อนให้ยาครั้งถัดไป (เวลาเจาะเลือด.....)					ug/ml
<input type="checkbox"/> Amikacin (เวลาให้ยา.....)					
- ที่ 1 – 1.5 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยาเข้าหลอดเลือด					ug/ml
เป็นเวลา 30 นาที (เวลาเจาะเลือด.....)					
- ที่ 6 – 8 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการหยดยาเข้าหลอดเลือด					ug/ml
เป็นเวลา 30 นาที (เวลาเจาะเลือด.....)					
- ก่อนให้ยาครั้งถัดไป (เวลาเจาะเลือด.....)					ug/ml