

เภสัชจลนศาสตร์ของอะมิกาซินที่บริหารแบบวันละครั้งในผู้ป่วยภาวะนิ่วโพรพิลต่ำและมีไข้



นางสาววนิดา ศิริวัฒนาสุข

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยา


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1388-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PHARMACOKINETICS OF AMIKACIN ADMINISTERED ONCE-DAILY
TO FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS



Miss Wanida Sirawattanasuk

สถาบันวิทยบริการ

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacology

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1388-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์ เภสัชจลนศาสตร์ของอะมิกาซินที่บริหารแบบวันละครั้งในผู้ป่วยภาวะนิ่วโพสฟิลต่ำ
และมีไข้

โดย **นางสาวนิตา ศิริวัฒนสุข**

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ศิริภรณ์ พุ่งวิทยา

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม พันโท นายแพทย์สุรจิต สุนทรธรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ ดร. บุญยงค์ ตันตีสิริระ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. มยุรี ตันตีสิริระ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ ศิริภรณ์ พุ่งวิทยา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(พันโท นายแพทย์สุรจิต สุนทรธรรม)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พ.ต.ท.(หญิง) ดร. สมทรง ลาวัณย์ประเสริฐ)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. อุทัย สุวรรณภูมิ)

วนิดา ศิริวัฒนาสุข : เภสัชจลนศาสตร์ของอะมิกาซินที่บริหารแบบวันละครั้งในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (PHARMACOKINETICS OF AMIKACIN ADMINISTERED ONCE-DAILY TO FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา: รศ. ศิริภรณ์ ฟุ้งวิทยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม: พท. นพ.สุรจิต สุนทรธรรม, 82 หน้า. ISBN 974-17-1388-6

วัตถุประสงค์ของการศึกษาครั้งนี้คือ (i) เพื่อศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ amikacin แบบวันละครั้งในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (ii) หาขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้อัตราส่วนของระดับยาสูงสุดในเลือดต่อระดับยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้ออย่างน้อยเป็น 10:1 เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว (อัตราส่วน $C_{max}/MIC \geq 10$) และ (iii) ประเมินความเป็นพิษต่อไตจากการให้ยา amikacin แบบวันละครั้ง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ amikacin จะถูกคำนวณจากระดับยาในเลือด 2 จุดซึ่งอยู่ภายหลังจากช่วงเวลาที่มีการกระจายยาเสร็จสิ้นแล้วโดยวิธี Sawchuck และ Zaske ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทำนายจะถูกคำนวณโดยใช้วิธีมาตรฐานขนาด amikacin 7.69 ถึง 15 มก./กก. จะถูกให้แบบหยดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 30 – 60 นาทีวันละครั้งแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้จำนวน 14 ราย

ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่า เวลาที่สิ้นสุดการกระจายยานานที่สุดคือ 2.26 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยา ค่าปริมาตรการกระจายยาและการขจัดยาที่ได้จากการวิจัยมีค่ามากกว่าค่าที่ได้จากการทำนายอย่างมีนัยสำคัญ (0.33 ± 0.08 เทียบกับ 0.25 ลิตร/กก. [$P = .003$] และ 0.11 ± 0.05 เทียบกับ 0.06 ± 0.02 ลิตร/ชม./กก. [$P = .0005$], ตามลำดับ) เมื่อใช้ขนาดยาเริ่มต้นอย่างน้อย 18 มก./กก. ผู้ป่วยทั้งหมดจะมีอัตราส่วน $C_{max} / MIC \geq 10$ สำหรับเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 3 มก./ลิตร มีผู้ป่วย 1 รายซึ่งใช้ amphotericin B ร่วมกับ amikacin ในขณะรักษา เกิดพิษต่อไตขณะรับการรักษาได้ 10 วัน

ข้อสรุปที่ได้คือ เวลาในการเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างถูกต้องคืออย่างน้อย 2.26 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยาแบบหยดทางหลอดเลือดดำ จากผลการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าขนาดยาที่แนะนำโดยบริษัทผู้ผลิตหรือที่ได้จาก nomogram ใช้ค่าปริมาตรการกระจายยาและการขจัดยาต่ำกว่าค่าที่ได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้และผลที่ได้จะทำให้ระดับยาในเลือดสูงสุดมีค่าต่ำลง ในการศึกษาครั้งนี้ขอเสนอแนะว่าขนาดยาเริ่มต้นของ amikacin ที่ให้แบบวันละครั้งในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ควรให้อย่างน้อยที่สุดคือ 18 มก./กก. และควรที่จะมีการติดตามระดับยาในเลือดภายใน 2-3 วันภายหลังจากได้รับยาในผู้ป่วยที่มี $Cl_{cr} < 50$ มล./นาที ส่วนผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อความเป็นพิษต่อไตมากกว่า 2 ปัจจัยควรมีการติดตามความเป็นพิษต่อไตอย่างใกล้ชิด

ภาควิชา.....เภสัชวิทยา.....ลายมือชื่อนิลิต

สาขาวิชา.....เภสัชวิทยา.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา.....2545.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

##4376610833: MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD: AMIKACIN/ PHARMACOKINETIC/ FEBRILE PNEUTROPENIC PATIENT/MIC

WANIDA SIRAWATTANASUK: PHARMACOKINETICS OF AMIKACIN ADMINISTERED ONCE-DAILY TO FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS. THESIS ADVISER: ASSO. PROF. SIRIPORN FUNGWITTAYA, M.S., THESIS COADVISER: SURAJIT SUNTORNTAM, M.D. 82 pp. ISBN 974-17-1388-6

The objectives of this study were (i) to determine the pharmacokinetic parameters of once-daily dosing of amikacin in febrile neutropenic patients (ii) to provide the empiric dosing that achieve the ratio of maximum concentration to minimum inhibitory concentration at least 10:1 (C_{max}/MIC ratio ≥ 10) immediately and (iii) to evaluate the nephrotoxicity of once-daily dosing of amikacin. Amikacin pharmacokinetic parameters were calculated from two concentrations in serum which obtained after the completion of distribution time by the method of Sawchuck and Zaske. Predicted parameters were calculated by using standard methods. Amikacin was given at dose 7.69 to 15 mg./kg. by intravenous infusion over 30-60 minutes once-daily to 14 febrile neutropenic patients with an underlying malignancy.

The results showed that the longest completely distribution time was 2.26 hours after the beginning of infusion. The observed amikacin volume of distribution and clearance were significantly greater than those predicted (0.33 ± 0.08 versus 0.25 liter/kg. [$P = 0.003$] and 0.11 ± 0.05 versus 0.06 ± 0.02 liters/hr./kg. [$P = 0.0005$], respectively). Most patients achieved the C_{max}/MIC ratio ≥ 10 when used the empiric dosing at least 18 mg./kg. once-daily. One patient who concurrently used amphotericin B and amikacin developed nephrotoxicity after 10 days of therapy.

In conclusion, the serum sampling time to calculate pharmacokinetic parameters accurately should be at least 2.26 hours after the beginning of infusion. These results indicate that the dosages recommended by manufacturers or those derived from nomograms underestimate the amikacin volume of distribution and clearance in febrile neutropenic patients with an underlying malignancy and result in suboptimal maximum amikacin concentrations in serum. The results of the present study suggests that in febrile neutropenic patients with an underlying malignancy, the empiric once-daily dosing of amikacin should be at least 18 mg/kg and should be monitoring drug level within 2-3 days in patients who have creatinine clearance < 50 ml/min. Those patients who have more than 2 risk factors of nephrotoxicity require close nephrotoxicity monitoring.

Department.....Pharmacology..... Student's

Field of study.....Pharmacology..... Advisor's

Academic year.....2545..... Co-advisor's

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์ ศิริภรณ์ พุ่งวิทยา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ พันโท นายแพทย์สุรจิต สุนทรธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆในการวิจัยมาด้วยดีตลอด และเนื่องจากทุนวิจัยครั้งนี้บางส่วนได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยของบัณฑิตวิทยาลัย จึงขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัยมา ณ ที่นี้ด้วย

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่อนุญาตให้เข้าทำการวิจัยในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ขอขอบพระคุณนายแพทย์ธีรพันธ์ สรรพจิต ที่ให้ข้อเสนอแนะและช่วยเหลือในการวิจัย และขอขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่ประจำหอผู้ป่วยสังเกตอาการ, หออายุกรรม A, หออายุกรรม B, หออายุกรรม 8/5, 8/6 และ 8/7 พันตรีหญิง สุดาลักษณ์ รัชฎาหาร หัวหน้าแผนกจุลชีววิทยา พันโท บุญธรรม ขอบประเสริฐ หัวหน้าแผนกพิษวิทยา ตลอดจนเจ้าหน้าที่ทุกท่านในแผนกพิษวิทยาที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกแก่ผู้วิจัยด้วยดีตลอดมา

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนพมาศ โรจนเสถียร ภาควิชาเภสัชวิทยา มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ที่ให้คำแนะนำและอนุเคราะห์ให้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Topfit version 2 ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สยาม แก้ววิจิต สายวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้ให้ข้อเสนอแนะและคำแนะนำในการวิจัยครั้งนี้

ท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณ บิดา มารดา พี่สาวและน้องชาย บุคคลผู้ใกล้ชิดและเพื่อนๆที่คอยให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.3 สมมติฐานของการวิจัย.....	4
1.4 ขอบเขตของการวิจัย.....	4
1.5 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้.....	5
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 ภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (Febrile neutropenia).....	6
2.1.1 นิยาม.....	6
2.1.2 เชื้อก่อโรคที่พบในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้.....	6
2.1.3 แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้.....	8
2.2 Amikacin.....	14
2.2.1 กลไกการออกฤทธิ์.....	14
2.2.2 การดื้อยา.....	14
2.2.3 เภสัชจลนศาสตร์.....	15
2.2.4 อาการไม่พึงประสงค์และอาการพิษ.....	17
2.2.5 ข้อบ่งใช้.....	18
2.2.6 ขนาดและการบริหาร amikacin.....	19
2.2.7 การวัดระดับ amikacin ในเลือด.....	25
2.2.8 ระดับ amikacin ในเลือด.....	25

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3. เครื่องมือที่ใช้และวิธีการวิจัย.....	27
3.1 วัสดุและอุปกรณ์การวิจัย.....	27
3.2 ประชากร.....	29
3.3 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	29
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
4. ผลการวิจัย.....	33
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	33
4.2 ข้อมูลแสดงภาวะโรคของผู้ป่วยและข้อมูลด้านการติดเชื้อตลอดจน การใช้ยาปฏิชีวนะของผู้ป่วย.....	36
4.3 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย.....	39
4.3.1 ค่าปริมาตรการกระจายยาและค่าการขจัดยาในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และมีไข้เทียบกับค่าที่ได้จากการทำนายในกลุ่มประชากร.....	39
4.3.2 การประเมินประสิทธิศักย์ (efficacy) ในการรักษาด้วย amikacin โดยอาศัยคุณสมบัติของยาทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์และ เภสัชพลศาสตร์เป็นตัวชี้วัด.....	40
4.4 ความเป็นพิษต่อไต.....	49
5. อภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	51
5.1 อภิปรายผลการวิจัย.....	58
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	59
รายการอ้างอิง.....	60
ภาคผนวก.....	67
ภาคผนวก ก.....	68
ภาคผนวก ข.....	71
ภาคผนวก ค.....	78
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	82

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 แสดงเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุการติดเชื้อในผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้.....	7
2 แสดงชนิดของเชื้อที่ไวต่อยาแต่ละชนิดในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์.....	19
3 แสดง nomogram สำหรับการบริหาร amikacin แบบวันละหลายครั้ง.....	20
4 แสดงการบริหารขนาดยาแบบวันละครั้งโดยปรับขนาดตามการทำงานของไต.....	23
5 แสดงการบริหารขนาดยาแบบขยายช่วงเวลาการให้ยาตาม nomogram ของ Hartford hospital.....	24
6 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	34
7 แสดงภาวะโรคของผู้ป่วยและข้อมูลด้านการติดเชื้อตลอดจนการใช้ยาปฏิชีวนะของผู้ป่วย.....	37
8 แสดงขนาด amikacin ที่ให้, ระยะเวลาในการให้ยาและความเข้มข้นของยาใน พลาสมาแต่ละช่วงเวลาในการเจาะเลือดภายหลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30-60 นาทีในผู้ป่วยแต่ละคน.....	41
9 แสดงค่าครึ่งชีวิตการกระจายยาและค่าครึ่งชีวิตการจัดยาของ amikacin จากการคำนวณโดยใช้โปรแกรม Topfit version 2.....	42
10 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ amikacin โดยสันนิษฐานว่าข้อมูลมี รูปแบบเป็น one-compartment model และมีการจัดยาออกจากร่างกายเป็น first order elimination.....	43
11 เปรียบเทียบค่าการกระจายยาและค่าการจัดยาระหว่างค่าที่คำนวณได้จากผู้ป่วยจริง และค่าที่ได้จากการทำนายในกลุ่มประชากร.....	44
12 แสดงค่าระดับยาสูงสุดในเลือดต่อ MIC ของเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยแต่ละราย โดย MIC ของเชื้อมีค่าเท่ากับ 1,1.5,2,3 และ 4 มก./ลิตรตามลำดับ.....	45
13 แสดงขนาดยาที่ปรับใหม่ตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย โดยกำหนดให้ ค่าระดับยาสูงสุดมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ลิตร เพื่อใช้เป็นขนาดยาเริ่มต้น สำหรับผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้.....	47
14 แสดงจำนวนผู้ป่วย (%) ที่คำนวณได้ระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่า $\geq 40, 35$ และ 30 มก./ลิตร เมื่อให้ขนาดยาเริ่มต้นในการรักษาเป็น 20,19,18,17,16 และ 15 มก./กก.....	48
15 แสดงจำนวนผู้ป่วย (%) ที่คำนวณได้ระดับยาต่ำสุดในเลือดมีค่า > 1 มก./ลิตร และระดับยา ต่ำสุดที่คำนวณได้สูงสุดแต่ละขนาดยาที่ให้ เมื่อให้ขนาดยาเริ่มต้นในการรักษาเป็น 20,19,18, 17,16 และ 15 มก./กก.พร้อมกับ creatinine clearanceของผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ยา.....	48
16 แสดงระยะเวลาที่รักษาด้วย amikacin และค่า serum creatinine ของผู้ป่วยแต่ละราย.....	50

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1 แนวทางการรักษาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้.....	9
2 แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ใช้ลงใน 3 วันแรกหลังจากได้ยาปฏิชีวนะ.....	10
3 แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ยังคงมีไข้หลังจากได้ยาปฏิชีวนะ 3 วัน และยังคงหาสาเหตุไม่ได้.....	11
4 ระยะเวลาการให้ยาปฏิชีวนะ.....	12
5 แสดงค่า Cmax/MIC ratio ในผู้ป่วยแต่ละราย โดย MIC ที่ได้มาจากเชื้อที่เพาะขึ้น ในผู้ป่วย 14 ราย (MIC = 1,1.5,2, 3 มก./ลิตร) และ MIC = 4 มก./ลิตร ซึ่งเป็น ค่า MIC เฉลี่ยของ <i>P.aeruginosa</i> จากการศึกษาของ Hartford hospital (64).....	46

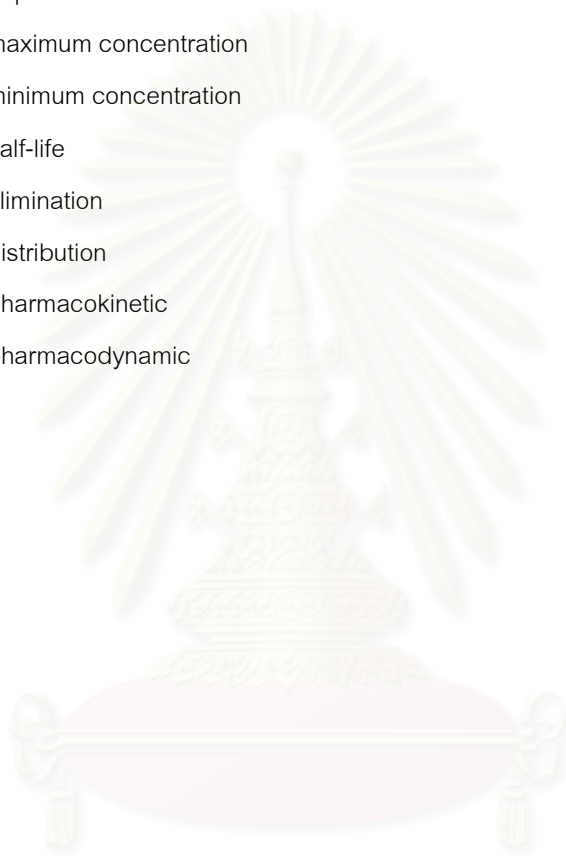
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

กก.	=	กิโลกรัม
ชม.	=	ชั่วโมง
ซม.	=	เซนติเมตร
มก.	=	มิลลิกรัม
มล.	=	มิลลิลิตร
ดล.	=	เดซิลิตร
ลบ.มม.	=	ลูกบาศก์มิลลิเมตร
N	=	จำนวนผู้ป่วย
$^{\circ}\text{C}$	=	องศาเซลเซียส
$^{\circ}\text{F}$	=	องศาฟาเรนไฮต์
Hz	=	herzt
spp.	=	species
ANC	=	absolute neutrophil count
PAE	=	post antibiotic effect
MIC	=	minimum inhibitory concentration
SD	=	standard deviation
IBW	=	ideal body weight
TBW	=	total body weight
CBC	=	complete blood count
BUN	=	blood urea nitrogen
Scr	=	serum creatinine
Clcr	=	creatinine clearance
ECF	=	extracellular fluid
ANLL	=	acute nonlymphoblastic leukemia
ALL	=	acute lymphoid leukemia
NHL	=	non-hodgkin's lymphoma
CML	=	chronic myeloid leukemia
MM	=	multiple myeloma
α	=	distribution rate constant
β	=	elimination rate constant

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

Ke	=	elimination rate constant
Vd	=	volume of distribution
Cl	=	clearance
obs	=	observe
pop	=	population
Cmax	=	maximum concentration
Cmin	=	minimum concentration
T _{1/2}	=	half-life
eli	=	elimination
dis	=	distribution
PK	=	pharmacokinetic
PD	=	pharmacodynamic



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (febrile neutropenic patients) จะมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ โอกาสและความรุนแรงของการติดเชื้อนอกจากจะขึ้นกับจำนวนนิวโทรฟิลที่ลดลงแล้วยังขึ้นกับอัตราเร็วและระยะเวลาของนิวโทรฟิลที่ลดลงอีกด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำอยู่เป็นเวลานานเกิน 10 วัน ก็จะมีโอกาสเสี่ยงสูงมากต่อการติดเชื้อ (1-2) ในประเทศไทยถึงแม้จะมีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มาก (3-4) แต่ก็เชื่อว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและการติดเชื้อดังกล่าวมีความสำคัญเนื่องจากมักทำให้อัตราการตายสูง ยาต้านจุลชีพที่เลือกใช้ใน ระยะเริ่มต้นของการรักษาจึงต้องครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ

เนื่องจากยาต้านจุลชีพในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ (aminoglycosides) มีราคาถูกอีกทั้งยังมีฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อแกรมลบได้กว้างจึงยังคงนิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน และเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม beta lactam จะช่วยเสริมฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อได้ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยชะลอการดื้อยาของเชื้อในขณะรักษา ดังนั้นรูปแบบการให้ร่วมกันระหว่างกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ (โดยเฉพาะ amikacin) ร่วมกับ antipseudomonal beta lactam มักเป็นตัวเลือกอันดับต้นๆในการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้

amikacin มีการบริหารยาอยู่ 2 รูปแบบเช่นเดียวกับยาตัวอื่นในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์คือ แบบดั้งเดิมซึ่งเป็นการบริหารยาแบบวันละหลายครั้ง (multiple dosing) และแบบใหม่ซึ่งเป็นการบริหารยาแบบวันละครั้งหรือแบบขยายช่วงเวลากาให้ยาวนานขึ้น (once daily or extended interval dosing) เนื่องจากพบว่ายาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบบพึ่งความเข้มข้น (concentration-dependent killing) โดยที่ความเร็วและความแรงในการฆ่าเชื้อจะสูงขึ้นตามระดับความเข้มข้นของยา (5-9) ดังนั้นจึงควรบริหารยาดัวยขนาดที่สูงเพียงพอจึงจะเกิดการฆ่าเชื้อ นอกจากนี้ยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ยังมี post antibiotic effect (PAE) ยาว และ PAE นี้จะยาวเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา (10-14) ดังนั้นจึงไม่ต้องการบริหารยาถี่และการบริหารด้วยระยะเวลาที่ห่างจะทำให้ยาเข้าไต่ได้น้อยลง และมีระยะที่เซลล์ได้ปลอดยาเพิ่มขึ้น จึงลดโอกาสการเกิดพิษต่อไต ทำให้ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาการให้ยาในขนาดสูงวันละครั้งได้รับความนิยมเพิ่มขึ้น เพราะนอกจากจะช่วยเพิ่มผลในการรักษาแล้วยังมีแนวโน้มที่ทำให้ความปลอดภัยในการรักษา มากกว่าอีกด้วย

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งซึ่งมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้พบว่าต้องการฤทธิ์ทำลายเชื้อของยาปฏิชีวนะในซีรัม (serum bactericidal activity) สูงกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลปกติจึงจะให้ผลดีในการรักษาโรคติดเชื้อในทางคลินิก (15) และการให้ยากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ในขนาดสูงเพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดในเลือดตามต้องการภายใน 24-48 ชั่วโมงแรกของการรักษา จะช่วยลดอัตราการตายจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดเมื่อเทียบกับการให้ยาที่มีระดับต่ำกว่าการรักษา (5) ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำจึงสมควรได้รับยาในขนาดสูงตั้งแต่เริ่มต้นของการรักษา และน่าจะมีความเหมาะสมในการบริหารยาแบบวันละครั้ง

ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ amikacin ในผู้ป่วยโรคมะเร็งรวมทั้งผู้ที่มีและไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้หลังได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าค่าปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, Vd) และค่าการขจัดยา (clearance, Cl) มีค่าสูงกว่าปกติและมีความแปรปรวนอย่างมากในผู้ป่วยแต่ละราย (16-20) ซึ่งค่า Vd และค่า Cl ที่เพิ่มขึ้นอาจทำให้ระดับยาในเลือดต่ำกว่าค่าระดับยาในการรักษา (subtherapeutic level) ดังนั้นขนาดยาตามที่บริษัทผู้ผลิตกำหนดหรือตาม nomogram อื่นที่ไม่เฉพาะเจาะจงสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจไม่เหมาะสมเนื่องจากอาจทำให้ระดับยาในเลือดต่ำเกินไป และผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังต้องการระดับยาในเลือดสูงกว่าปกติอยู่แล้วเนื่องจากมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

ในทางปฏิบัติขนาดยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์มักจะถูกกำหนดโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา (clinician-determined doses) เช่น ให้ขนาดยาที่เท่ากันสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวพอกัน หรือมีการให้แบบปรับขนาดยาโดยติดตามข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละราย (individualized pharmacokinetic monitoring: IPM) เพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุด (maximum concentration, Cmax) เพียงพอในการรักษาโดยไม่เกิดพิษต่อไตและหู แต่เนื่องจากยากลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์มีคุณสมบัติในการทำลายเชื้อแบบพึ่ง ความเข้มข้น ดังนั้นอัตราส่วน Cmax ต่อ ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดต่อความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ (minimum inhibitory concentration, MIC) น่าจะเป็นตัวชี้วัดที่ดีในการทำนายถึง ประสิทธิภาพ (efficacy) ในการรักษา

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า Cmax/MIC ratio อย่างน้อย 8:1 ถึง 10:1 จะให้ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อสูงและสามารถป้องกันการกลับมาเจริญเติบโตของเชื้อได้อีก จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าระดับยาสูงสุดในเลือดที่สูง ผลทางการรักษาจะยิ่งดีขึ้น และถ้า Cmax สูงกว่าค่า MIC อย่างน้อย 10 เท่า จะช่วยลดอัตราการดื้อยาขณะรักษาได้ด้วย (6, 7, 11, 21) เมื่อ Kashuba และคณะ (22) ได้ลองนำ Cmax/MIC ratio ไปประเมินผลการรักษาโรคปอดบวม (pneumonia) ซึ่งเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ พบว่าการให้ยากลุ่ม อะมิโนไกลัยโคไซด์ในขนาดที่ทำให้ระดับยาสูงสุดเหนือค่า MIC 10 เท่าในช่วง 48 ชั่วโมงแรกของการรักษา จะทำให้การตอบสนองต่อการรักษาได้ผลเร็วขึ้นโดยพิจารณาจากจำนวนวันที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาและระยะ

เวลาที่ ผู้ป่วยต้องนอนในโรงพยาบาลลดลง ดังนั้น Cmax/MIC ratio อย่างน้อย 10 เท่าน่าจะเป็นตัวชี้วัดที่ดีในการประเมินผลการรักษาของยากุ่มอะมิโนกลัยโคซายด์ ซึ่งจะนำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้ด้วย

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยากุ่มอะมิโนกลัยโคซายด์โดยวิธีหยดเข้าเส้นเลือดดำพบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์สามารถคำนวณได้โดยอาศัยทั้งแบบจำลองแบบสองส่วนและหนึ่งส่วน (two-compartment model and one-compartment model) แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติมีข้อจำกัดทั้งทางด้านความสะดวกและค่าใช้จ่าย การใช้แบบจำลองแบบหนึ่งส่วนจึงได้รับความนิยมมากกว่าโดยมีข้อแม้ว่าการเจาะวัดระดับยาในเลือดจะต้องเป็นเวลาที่สิ้นสุดหลังจากช่วงการกระจายยา (distribution phase) เสร็จสมบูรณ์แล้ว ดังนั้นในทางปฏิบัติโดยทั่วไปเมื่อมีการให้ยาก็มักจะเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อดูค่าระดับยาสูงสุดทันทีหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดนาน 60 นาที หรือประมาณ 30 นาทีหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดนาน 30 นาทีซึ่งถือว่าเป็นช่วงเวลาสิ้นสุดการกระจายของยาในกระแสเลือดเรียบร้อยแล้ว (จุดสมดุลย์การกระจายตัว) แต่ทว่าในบางการศึกษา (23) พบว่าการเจาะวัดระดับยา ณ เวลาดังกล่าวไม่ใช่เวลาที่สิ้นสุดการกระจายยาอย่างสมบูรณ์ทำให้ระดับยาสูงกว่าเมื่อเทียบกับระดับยาหลังจากที่ยามีการกระจายตัวถึงจุดสมดุลย์แล้ว และอาจทำให้การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นๆของยาไม่ถูกต้อง

เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างค่า log ของระดับยาในเลือดกับเวลาจะมีความสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรงถ้าเจาะวัดระดับยาในช่วงการกระจายยามาแล้ว ดังนั้นความชันของระดับยาที่เจาะระหว่าง 2 จุดหลังช่วงการกระจายยาจะเป็นเส้นตรงด้วยและใช้ความชันนี้มาคำนวณหาค่าคงที่การขจัดยาและค่าครึ่งชีวิตการขจัดยา ส่วนค่าระดับยาสูงสุดหลังให้ยาได้จากการต่อเส้นของระยะการกำจัดยานี้กลับไปตัดกับแกนตั้ง (คือค่า antilog ของจุดตัดบนแกน Y)

จากที่กล่าวมาข้างต้นจึงทำให้การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ amikacin แบบวันละครั้งในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ และเพื่อหาขนาดยาที่ควรให้เริ่มต้นในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ โดยประเมินจากขนาดยาที่ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดเหนือค่า MIC ไม่น้อยกว่า 10 เท่า ($C_{max}/MIC \geq 10$) พร้อมทั้งพิจารณาการเกิดพิษต่อไตเมื่อมีการให้ amikacin แบบวันละครั้งในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. เพื่อศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ amikacin แบบวันละครั้งในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้
2. เพื่อหาขนาด amikacin ที่ควรให้เริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ โดยพิจารณาจากอัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดในเลือด (Cmax) ต่อค่าต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อ (MIC) ได้ไม่น้อยกว่า 10 เท่า (Cmax/MIC ratio \geq 10)
3. เพื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากการบริหาร amikacin แบบวันละครั้งในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้

1.3 สมมติฐานงานวิจัย

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ amikacin ในผู้ป่วยที่ภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้มีค่าแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มอื่น ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดเปลี่ยนแปลงไป อาจทำให้ต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าว

1.4 ขอบเขตงานวิจัย

ทำการศึกษาในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ที่ได้รับ amikacin แบบวันละครั้ง ในระหว่างเดือนธันวาคม 2544-มิถุนายน 2545 ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จากตึกอายุรกรรมทั่วไป โดยผ่านการอนุมัติของคณะกรรมการวิจัยของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและคณะกรรมการการศึกษาวิจัยในคน (Ethical Review Committee) กระทรวงสาธารณสุข

1.5 ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และไม่รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง หรือมีภาวะน้ำในช่องท้องที่รุนแรง ไตวายขั้นรุนแรง ไฟไหม้ น้ำร้อนลวก มีบาดแผลฉกรรจ์ หรือหญิงตั้งครรภ์ ดังนั้นการนำข้อมูลที่ได้ไปประยุกต์ใช้กับกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ซึ่งไม่ได้เป็นโรคมาเรียมและมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ อาจไม่เหมาะสม

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบรูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของ amikacin ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและ มีไข้ และสามารถหาช่วงเวลาที่ควรเจาะวัดระดับยาในกระแสเลือดเพื่อไปคำนวณหาค่า พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างถูกต้อง พร้อมทั้งสามารถหาขนาด amikacin ที่ควร ให้เริ่มต้นซึ่งอาจนำมาใช้ประโยชน์และช่วยในการตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำ และ มีไข้เพื่อให้ได้ประสิทธิศักร์ (efficacy) สูงสุดในการรักษากลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว
2. ทำให้ทราบถึงความปลอดภัยจากการเกิดพิษต่อไตของการให้ยา amikacin แบบวันละครั้งใน ผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (Febrile neutropenia)

2.1.1 นิยาม (24)

ไข้ (fever): อุณหภูมิที่วัดทางปากวัดอย่างน้อย 1 ครั้งได้ $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) หรือ $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) เป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง

ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia): นับจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในเลือด $\leq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร หรือ $< 1 \times 10^9$ /ลิตรและมีแนวโน้มจะลดลง $\leq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร

การประเมินผล (Evaluation): เพาะเชื้อจากเลือดที่ peripheral และ catheter, บาดแผล, อุจจาระ, เอ็กซเรย์ปอด, complete blood count (CBC), ตรวจหน้าที่ของตับ, electrolytes, blood urea nitrogen (BUN), creatinine และการตรวจอื่นๆตามข้อบ่งชี้

โดยพบว่าถ้า นิวโทรฟิลลดลง $\leq 1 \times 10^9$ /ลิตรจะเพิ่มโอกาสและความรุนแรงของการติดเชื้อ ผู้ป่วยที่มีนิวโทรฟิลลดลง $\leq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่าผู้ป่วยที่มีนิวโทรฟิลลดลง $\leq 1 \times 10^9$ /ลิตร และยิ่งมากที่สุดในการนี้ $\leq 0.1 \times 10^9$ /ลิตร นอกจากนี้ระยะเวลาของนิวโทรฟิลที่ลดลงคือจำนวนนิวโทรฟิลลดลง $\leq 0.5 \times 10^9$ /ลิตรนานเกิน 10 วัน จะมีโอกาสเสี่ยงสูงมากต่อการติดเชื้อ (1-2)

2.1.2 เชื้อก่อโรคที่พบในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้

ข้อมูลในต่างประเทศพบว่าในระยะ 20 ปีก่อนหน้านี้ เชื้อก่อโรคเกิดจากแบคทีเรียแกรมลบเป็นส่วนใหญโดยเชื้อที่พบส่วนมากคือ *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella spp.* แต่ในปัจจุบันข้อมูลส่วนใหญ่ที่พบในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งในประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรปมักจะเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (*Staphylococci* และ *Streptococci*) เนื่องจากผู้ป่วยมักจะได้รับสารใส่และคาสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับการให้ยา เลือด และสารน้ำทำให้เกิดการติดเชื้อที่อาศัยอยู่ที่ผิวหนังซึ่งมักจะเป็นเชื้อแกรมบวกได้ง่าย แต่สำหรับข้อมูลในประเทศไทยยังมีการศึกษาอยู่น้อยมาก แต่ก็มีข้อมูลที่ได้จาก

การศึกษาย้อนหลังของโรงพยาบาลนครราชสีมา (3) ในผู้ป่วยมะเร็งและโรคโลหิตจางอพลาสติกที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำระหว่างปี พ.ศ. 2530-2534 โดยพบผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ 188 ครั้ง มีการติดเชื้อในกระแสเลือด 11.2% พบการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและแกรมบวกใกล้เคียงกัน โดยเชื้อที่พบบ่อยในกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือ *K. pneumoniae* มากที่สุด และข้อมูลการศึกษาย้อนหลังของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ (4) ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะไข้นิวโทรฟิลต่ำ 60 คนระหว่างปี พ.ศ. 2537-2538 เป็นเวลา 2 ปี พบอุบัติการณ์ของภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ 88 ครั้ง เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นส่วนใหญ่ (78%) เช่น *K. pneumoniae*, *E. coli* และ *P. aeruginosa* โดยจะพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อจาก *Staphylococci* และ *enterococci* มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจากเนื้อเยื่อ ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังคงเชื่อว่าเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทยเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นส่วนใหญ่ ดังใน ตารางที่ 1



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Common	Intermediately frequent	Uncommon
Gram-positive cocci and bacilli		
<i>Staphylococcus</i>		<i>Bacillus</i> species
Coagulase positive (<i>S. aureus</i>)		<i>Listeria monocytogenes</i>
Coagulase negative (<i>S. epidermidis</i> and others)		<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>
<i>Streptococcus</i>		
<i>S. pneumoniae</i>		
<i>S. pyogenes</i>		
Viridans group		
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>		
<i>Corynebacterium</i> species		
Gram-negative bacilli and cocci		
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter</i> species	<i>Flavobacterium</i> species
<i>Klebsiella</i> species	<i>Proteus</i> species	<i>Chromobacterium</i> species
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella</i> species	<i>Pseudomonas</i> (other than <i>P. aeruginosa</i>)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Legionella</i> species
	<i>Acinetobacter</i> species	<i>Neisseria</i> species
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Moraxella</i> species
	<i>Citrobacter</i> species	<i>Eikenella</i> species
		<i>Kingella</i> species
		<i>Gardnerella</i> species
		<i>Shigella</i> species
		<i>Erwinia</i> species
		<i>Serratia marcescens</i>
		<i>Hafnia</i> species
		<i>Flavimonas oryzae</i>
		<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
		<i>Edwardsiella</i> species
		<i>Providencia</i> species
		<i>Morganella</i> species
		<i>Yersinia enterocolitica</i>
		<i>Capnocytophaga</i> species
Anaerobic cocci and bacilli		
	<i>Bacteroides</i> species	<i>Peptococcus</i> species
	<i>Clostridium</i> species	<i>Veillonella</i> species
	<i>Fusobacterium</i> species	<i>Peptostreptococcus</i> species
	<i>Propionibacterium</i> species	

ตารางที่ 1 แสดงเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุการติดเชื้อในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (24)

2.1.3 แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้

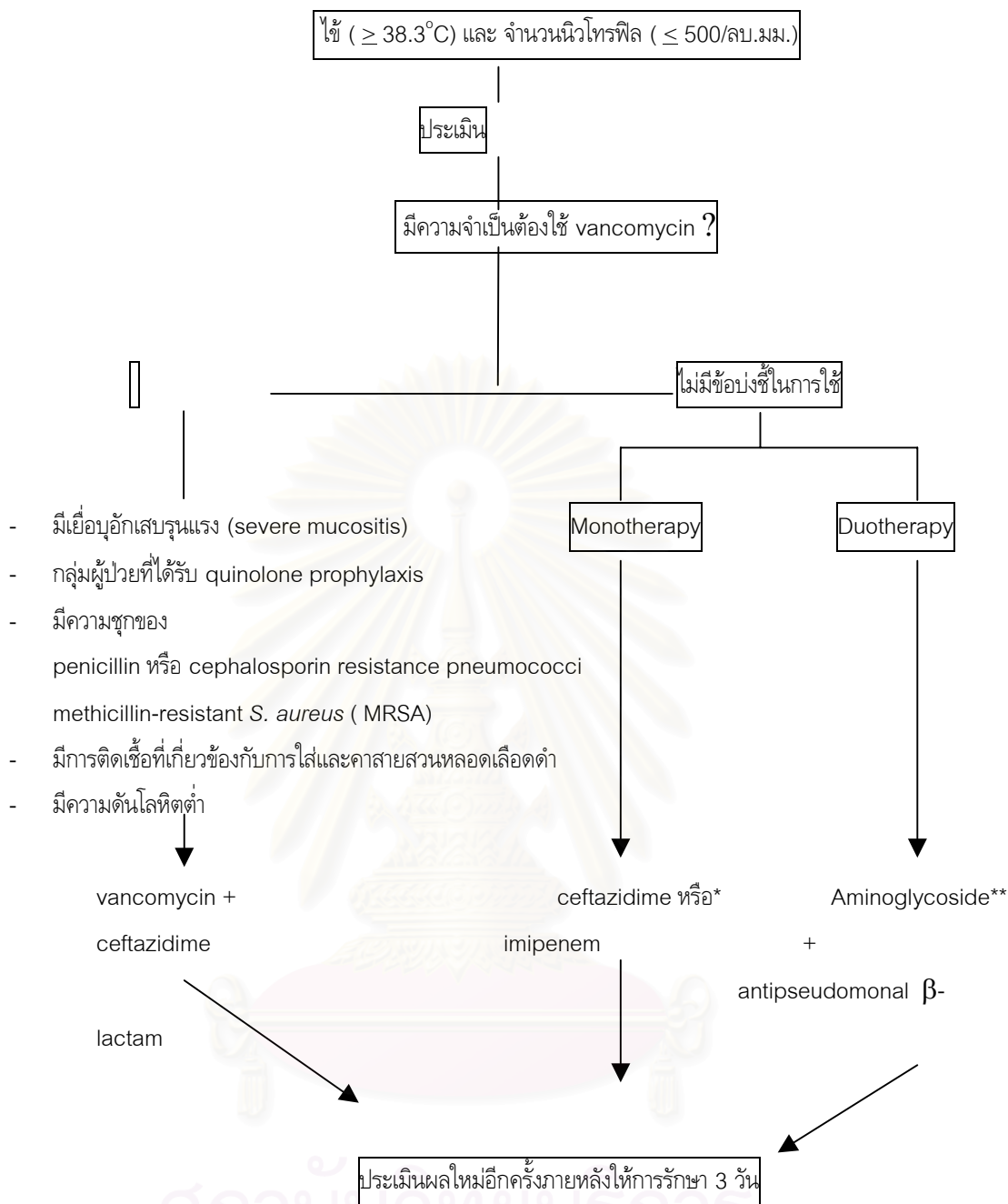
เนื่องจากผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ นั้นแม้จะมีการติดเชื้อที่รุนแรงเฉพาะที่ก็ไม่พบอาการแสดงของการอักเสบหรือมีฝีหนองที่ชัดเจนเนื่องจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมีจำนวนน้อย ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายที่มีไข้และมีนิวโทรฟิลลดลง $\leq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร (500/ลบ.มม.) หรือระหว่าง $0.5-1 \times 10^9$ /ลิตร (500-1000/ลบ.มม.) แต่มีแนวโน้มจะลดลง $\leq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร และไม่พบตำแหน่งการติดเชื้อควรจะได้รับ การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเริ่มต้นที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้กว้าง (broad-spectrum bactericidal antibiotics) ทางเส้นเลือดดำในขนาดการรักษาสูงที่สุด (maximal therapeutic dosages) โดยยังไม่ต้องให้ยาฆ่าเชื้อราโดยเฉพาะ

canida และ aspergillus ในระยะเริ่มต้น เนื่องจากการติดเชื้อมักเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia), การติดเชื้อในช่องปาก, การติดเชื้อที่ระบบทางเดินอาหารรวมทั้งบริเวณทวารหนัก, การติดเชื้อที่ปอดและการติดเชื้อที่ผิวหนัง เชื้อก่อโรคในระยะแรกมักเป็นแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในช่องปาก ทางเดินอาหาร และที่ผิวหนังของผู้ป่วย ซึ่งเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้อาจเป็นจุลชีพประจำถิ่นของผู้ป่วยหรือเป็นเชื้อที่ผู้ป่วยได้รับขณะอยู่ในโรงพยาบาล หากผู้ป่วยมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำอยู่นานและได้รับยาต้านยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ ได้กว้างก็จะเกิดการติดเชื้อรา (*Canida spp.*, *Aspergillus spp.*) ส่วนการติดเชื้อไวรัส (Herpes viruses, Cytomegalovirus) และพยาธิ (*Stongyloides stercolaris*, *Pneumocystis carinii*) พบได้น้อยกว่า

ในการพิจารณาเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ จะพิจารณาข้อมูลการพบเชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อ มีการใช้ยาปฏิชีวนะป้องกันหรือไม่ รูปแบบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะในแต่ละโรงพยาบาล หรือถ้าไม่มีข้อมูลก็จำเป็นต้องใช้ของต่างประเทศ สำหรับแนวทางการรักษาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ ดังแสดงในรูปที่ 1 (24-25)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



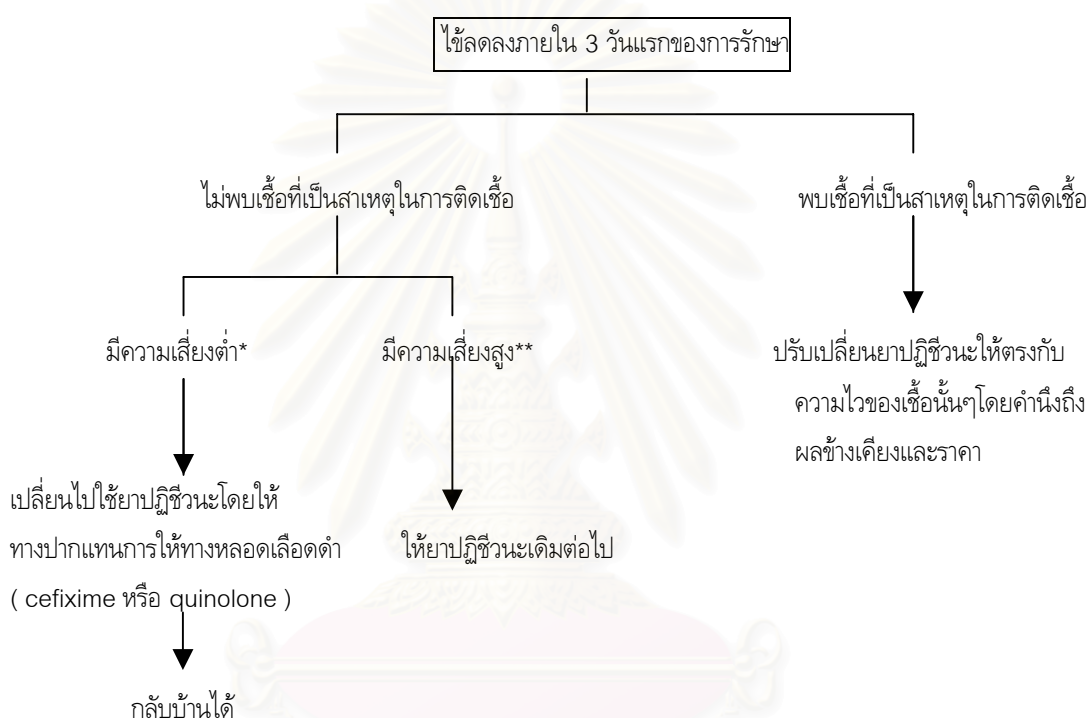
รูปที่ 1. แนวทางการรักษาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (24-25)

* = จากการศึกษาในปัจจุบัน ร่วมกับ U.S. FDA approval แนะนำการใช้ cefepim หรือ meropenem อาจได้ผลใกล้เคียงกับ ceftazidime หรือ imipenem ในแง่ monotherapy

** = ควรหลีกเลี่ยงถ้าผู้ป่วยได้รับยาที่มีพิษต่อหู ไต หรือ neuromuscular blocking agents: มีความผิดปกติทางไต หรือสมดุลย์เกลือแร่ หรือสงสัยมีเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (เนื่องจากยาผ่านเข้า blood-brain barrier ได้น้อย)

หลังจากให้ยาปฏิชีวนะในระหว่างสัปดาห์แรกของการรักษาจะต้องมีการประเมินผลการรักษาหลังได้ยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 3 วัน (ยกเว้นในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการทางคลินิกเลวลงอย่างรวดเร็วก่อน 3 วัน) เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่จะพบว่า การให้ยาปฏิชีวนะที่ได้รับการตอบสนองดี จะทำให้ใช้ลงระหว่างวันที่ 2-7 (เฉลี่ย 5 วัน)

สำหรับกลุ่มที่ใช้ลงภายใน 3 แรกจะมีแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะดังแสดงในรูปที่ 2 (24-25)

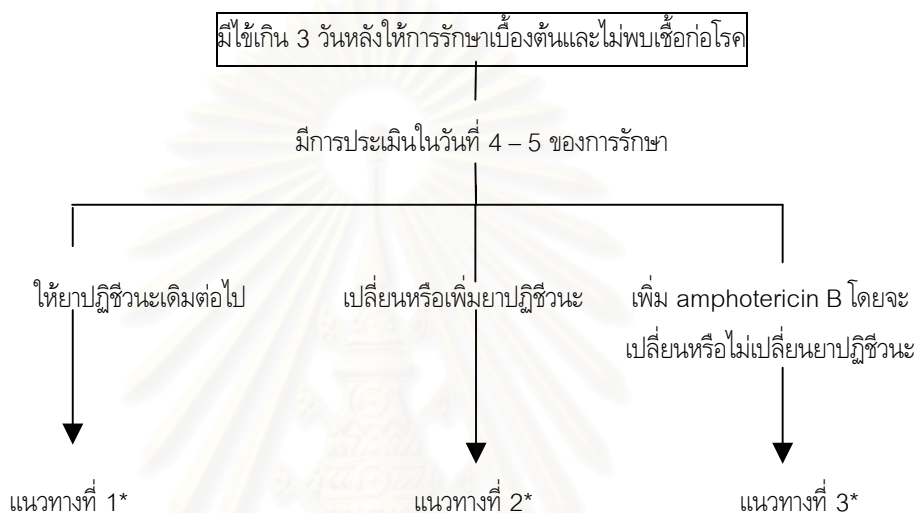


รูปที่ 2. แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ใช้ลงภายใน 3 วันแรกหลังจากได้ยาปฏิชีวนะ (24-25)

* = มีอาการทางคลินิกที่ดี 1.) ไม่มีอาการของการติดเชื้อในกระแสโลหิต (เช่น อาการสั่น(chills), ความดันโลหิตต่ำ, ต้องการสารน้ำเพื่อ resuscitation) 2.) ใช้ลงภายใน 48 ชั่วโมง 3.) มีจำนวน นิวโทรฟิล $\geq 1 \times 10^9$ /ลิตร

**= Absolute neutrophil count $< 0.1 \times 10^9$ /ลิตร , เยื่อมีการอักเสบ (mucositis), อาการไม่คงที่

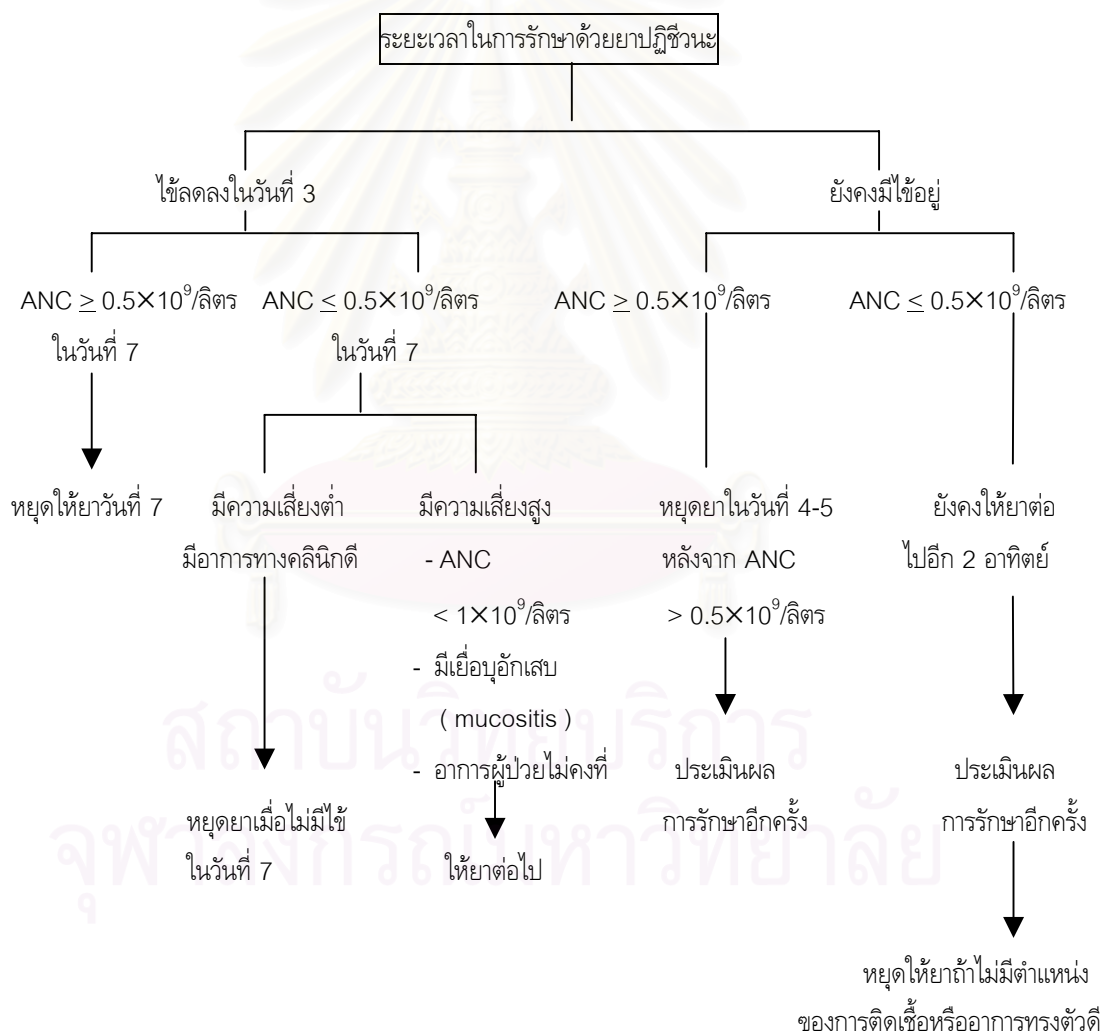
ในกลุ่มที่มีไข้เกิน 3 วันหลังให้การรักษาเบื้องต้นและไม่พบเชื้อก่อโรค จะต้องมีการประเมินในวันที่ 4-5 ของการรักษา โดยต้องนึกถึงการติดเชื้อที่ไม่ใช่จากแบคทีเรีย, เชื้อแบคทีเรียที่มีการดื้อยาหรือไม่, มีการติดเชื้อที่รุนแรงขึ้น, ระดับยาในเลือดหรือในเนื้อเยื่อไม่เพียงพอ, ไข้จากยา, การติดเชื้อที่อื่นเช่น ฝีหนองที่ยาปฏิชีวนะเข้าไม่ถึงและมีการติดเชื้อที่ใช้เวลานานกว่า 3 วันไข้จึงลด แนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะเมื่อมีไข้เกิน 3 วันหลังให้การรักษาเบื้องต้นดังแสดงในรูปที่ 3 (24-25)



รูปที่ 3 แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ยังคงมีไข้หลังจากได้ยาปฏิชีวนะ 3 วัน และยังคงหาสาเหตุของไข้ไม่ได้ (24-25)

- * - แนวทางที่ 1 : ไม่เปลี่ยนยา กรณีที่สภาพของผู้ป่วยทรงตัว (stable) ประเมินแล้วไม่พบตำแหน่งการติดเชื้อ โดยเฉพาะคิดว่าภาวะนิวโทรฟิลต่ำจะดีขึ้นภายใน 7 วัน
- แนวทางที่ 2 : ในกรณีที่มีหลักฐาน ของ progressive disease (เช่นปวดท้องเนื่องจาก cecitis, pulmonary infiltrates) ควรเปลี่ยนหรือเพิ่มยาปฏิชีวนะทั้งนี้ขึ้นอยู่กับการใช้ยาปฏิชีวนะยาครั้งแรก ถ้าไม่มี vancomycin สมควรเพิ่มยาเพื่อครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกโดยเฉพาะถ้าผลเพาะเชื้อจากเลือดขึ้น MRSA, coagulase-negative staphylococci, *Corynebacterium species*, enterococci, *Viridans Streptococci* หรือ มีการติดเชื้อในกระแสเลือดที่ถึงแก่ชีวิต ส่วนในกรณีที่มี vancomycin ตั้งแต่แรกควรจะได้รับยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเพิ่มขึ้น ได้แก่ imipenem หรือ meropenem
- แนวทางที่ 3 : ในกรณีที่มีการดำเนินของโรคเลวลง ร่วมกับคาดว่าจะมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำนานเกิน 1 สัปดาห์

ส่วนระยะเวลาของการให้ยาปฏิชีวนะนั้นดังแสดงในรูป 4 ปัจจัยสำคัญที่สุดในการกำหนดระยะเวลา คือ ระยะเวลาของการมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีไข้ภายใน 3 วันหลังได้รับยาปฏิชีวนะและ neutrophil $\geq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร ที่ 7 วันให้พิจารณาผู้ป่วยปัจจัยเสี่ยง ถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่งควรให้ยาปฏิชีวนะต่อจนกว่า neutrophil $\geq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร กรณีไม่มีปัจจัยเสี่ยงก็ให้หยุดยาได้เมื่อไม่มีไข้ 7 วัน สำหรับผู้ป่วยที่ยังมีไข้ตลอดและได้รับ amphotericin B แล้ว ถ้าสาเหตุของเชื้อราและตำแหน่งของการติดเชื้อไม่พบทั้งการเพาะเชื้อและเอ็กซเรย์และ neutrophil $< 0.5 \times 10^9$ /ลิตร ควรให้ amphotericin B และยาปฏิชีวนะไปอย่างน้อย 2 สัปดาห์แล้วประเมินการรักษา กรณีไข้ไม่ลงและ neutrophil $\geq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร ควรหยุดยาทั้งหมดแล้วประเมินใหม่ถึงสาเหตุของไข้ (24-25)



รูปที่ 4 ระยะเวลาการให้ยาปฏิชีวนะ (24-25)

ANC : absolute neutrophil count

ในปัจจุบันชนิดและจำนวนยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมที่ให้ในผู้ป่วยยังยากที่จะเปรียบเทียบกันระหว่างแต่ละการศึกษา ไม่ว่าจะเป็นการให้ยาแบบ monotherapy เทียบกับการให้ยาแบบ duotherapy หรือเปรียบเทียบกันภายในกลุ่มเอง เนื่องจากแต่ละวิธีก็มีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน

แต่อย่างไรก็ตามการให้ยาแบบ duotherapy โดยที่ให้ยาร่วมกันระหว่างยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ และ antipseudomonal penicillin (ticarcillin + clavulanate, azlocillin, mezlocillin, carbenicillin หรือ piperacillin) หรือ antipseudomonal cephalosporin (ceftazidime หรือ cefoperazone หรือ fourth-generation cephalosporins) เป็น regimen ที่ใช้กันมากรวมถึงในประเทศไทย เหตุผลที่มีการให้ยาร่วมกัน (combined therapy) คือการเสริมฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อทั้งแบคทีเรียแกรมลบและแบคทีเรีย แกรมบวกได้ดีขึ้นและลดการดื้อยาของเชื้อในขณะรักษา (26-28) นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ ceftriaxone ร่วมกับ amikacin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะให้ผลการรักษาที่ดีและมีความปลอดภัยเช่นเดียวกัน (29-30) โดยที่ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์นั้นนิยมใช้ amikacin มากขึ้น ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากการดื้อต่อ gentamicin หรือ tobramycin เพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน ในขณะที่เชื้อแบคทีเรียแกรมลบยังคงไวต่อ amikacin

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ผ่านมาพบว่าค่าปริมาตรการกระจายยาและค่าการขจัดยาของ amikacin มีค่าสูงกว่าปกติและมีความแปรปรวนอย่างมากในผู้ป่วยแต่ละราย (16, 19-20) เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยภาวะนิ่วทอพิลต่ำและมีไข้ซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็ง (17-18) การเพิ่มขึ้นของค่าการกระจายยาและค่าการขจัดยาอาจจะทำให้ระดับยาในเลือดต่ำกว่าระดับยาในการรักษา ถ้าไม่มีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในปัจจุบันขนาดยา amikacin ที่ให้ในผู้ป่วยภาวะนิ่วทอพิลต่ำและมีไข่นั้นนิยมให้ในขนาดสูงวันละครั้งเช่นเดียวกับการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคอื่นๆ โดยพบว่าขนาด amikacin ที่ให้แบบวันละครั้งคือ 20 มก./กก.(30-32) ร่วมกับยากลุ่ม β -lactam เพื่อให้การรักษาเริ่มต้นในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว

จากการศึกษาของ Tod และคณะ (33) ได้ศึกษาค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยภาวะนิ่วทอพิลต่ำและมีไข้ พบว่าขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ 20 มก./กก.ให้ทุก 24 ชั่วโมงในกรณีที่มีการทำงานไตปกติ (creatinine clearance 80-130 มล./นาที) และขนาด 17 มก./กก. ให้ทุก 48 ชั่วโมงในกรณีที่มี creatinine clearance 10-20 มล./นาทีเพื่อให้จำนวนผู้ป่วย 90% ขึ้นไปมีระดับยาสูงสุดในเลือด ณ เวลา 60 นาทีหลังเริ่มได้ยามีค่า > 60 มก./ลิตร

ส่วนการศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์จากการให้ amikacin ในผู้ป่วยโรคเมะเร็งในคนไทย (19) พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีค่าปริมาตรการกระจายยาสูงกว่าค่าปกติอยู่มาก ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจต้องการขนาดยาที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น สำหรับผู้ป่วยโรคเมะเร็งที่มีภาวะนิ่วโพโรฟิลต่ำและมีไข้ยังไม่มีการศึกษาค่าเภสัชจลนศาสตร์มาก่อน

2.2 Amikacin

amikacin เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ โดยมีส่วนของอะมิโนไซคลิกทอล (aminocyclitol) เป็น 2-deoxystreptamine ซึ่งถูกค้นพบเมื่อปี 1972 เป็นยาแก้อักเสบที่ได้จาก kanamycin A

2.2.1 กลไกการออกฤทธิ์

amikacin ออกฤทธิ์คล้ายยาตัวอื่นในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ โดยจับกับ 30S subunit ของไรโบโซมของแบคทีเรียและขัดขวางการสร้างโปรตีนแบบไม่ผันกลับ (irreversible) โดยมีขั้นตอนอย่างน้อย 3 ขั้นตอนคือ (34-36)

1. ยับยั้งการเริ่มต้นการสังเคราะห์โปรตีน ขัดขวาง initiation complex ของการสร้างพันธะ peptide
2. ทำให้การอ่านรหัสบน mRNA ผิดซึ่งเป็นสาเหตุทำให้การนำกรดอะมิโนไปสร้างเป็น polypeptide chain ผิดพลาด เกิดเป็นโปรตีนที่ผิดปกติ และหากนำไปสร้าง cell membrane ก็จะทำให้ cell membrane เปลี่ยนแปลงและจะกระตุ้นให้ยาเข้าเซลล์มากขึ้น
3. ทำให้เกิดการแตกหักของ polysomes ไปเป็น monosomes ทำให้การ translation บน mRNA สิ้นสุดเร็วกว่ากำหนด โปรตีนที่สร้างขึ้นจึงไม่สมบูรณ์

กระบวนการที่ยาเข้าเซลล์แบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ในระยะแรกยาจะจับกับ respiratory energization complexes ซึ่งอัตราการฆ่าเชื้อจะขึ้นกับความเข้มข้น ระยะที่สองเป็นระยะที่ใช้ออกซิเจนในการขนส่งซึ่งอัตราการฆ่าเชื้อไม่ขึ้นกับความเข้มข้น

2.2.2 การดื้อยา

เชื้อที่ดื้อต่อยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์อาจเกิดได้โดย 3 กลไกคือ (34-36)

1. การกลายพันธุ์ (mutation) ของโปรตีนบนไรโบโซม ทำให้ลดความสามารถในการจับกับตำแหน่ง 30S subunit บนไรโบโซม เชื้อที่ดื้อโดยกลไกนี้ได้แก่เชื้อ *Staphylococcus aureus*
2. การเปลี่ยนแปลงการนำเข้า (up-take) ของยาเข้าสู่เซลล์ อาจเกิดจากการลด permeability หรือลดการนำยาเข้าเซลล์โดยอาศัยพลังงาน เชื้อที่ดื้อโดยกลไกนี้ได้แก่เชื้อ Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, enterococci
3. การเปลี่ยนแปลงหรือการทำให้อาฤทธิ์ของยาโดยเอนไซม์ที่สร้างขึ้นจากแบคทีเรีย เชื้อที่ดื้อโดยกลไกนี้ได้แก่ เชื้อ *Staphylococcus aureus*, enterococci, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*, Enterobacteriaceae

จากทั้ง 3 กลไกพบว่ากลไกที่สามเป็นกลไกที่สำคัญและพบบ่อยที่สุด โดยยาถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้ด้วยการเกิดปฏิกิริยา acetylation ที่กลุ่มอะมิโนของยาโดยเอนไซม์ acetyltransferase การเกิดปฏิกิริยา adenylation ที่กลุ่มไฮดรอกซิลของยาด้วยเอนไซม์ adenytransferase และการเกิดปฏิกิริยา phosphorylation ที่กลุ่มไฮดรอกซิลของยาด้วยเอนไซม์ phosphotransferase

เนื่องจาก amikacin มี 4-amino-2-hydroxybutyric acid ตรงหมู่อะมิโนที่ตำแหน่ง ที่ 1 ของ 2-deoxystreptamine ของ kanamycin A จึงทำให้ยามีความคงทนต่อเอนไซม์ได้ดีกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ ดังนั้น amikacin จึงมีบทบาทสำคัญในกรณีที่เชื้อดื้อต่อยาตัวอื่นในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์โดยเฉพาะ gentamicin หรือ tobramycin (37-41)

2.2.3 เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา (absorption)

เนื่องจาก amikacin มีหมู่ไฮดรอกซิลและหมู่อะมิโนเป็นจำนวนมากในสูตรโครงสร้างเช่นเดียวกับยาตัวอื่นในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์จึงทำให้มีความเป็นขั้วสูง ยาจึงละลายได้น้อยในไขมันและดูดซึมผ่านกระเพาะอาหารได้น้อยมาก ยาจะถูกดูดซึมได้เร็วเมื่อมีการบริหารยาแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 30-90 นาที (34) และเมื่อบริหารยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่เท่ากับระดับยา

สูงสุดในเลือดประมาณ 30 นาทีหลังสิ้นสุดการให้ยาแบบหยดทางหลอดเลือดดำ 30 นาที (42) ในผู้ป่วยหนักโดยเฉพาะเมื่อมีภาวะช็อกร่วมด้วย ไม่ควรจะบริหารยาแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื่องจากการดูดซึมจะลดลง การบริหารยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะได้ผลเช่นเดียวกับวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่วิธีนี้จะทำให้เกิดเนื้อเยื่อที่ ผิวหนังตายได้ (cutaneous necrosis) จึงไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ ส่วนการให้ยาทางไขสันหลังพบมียาถูกดูดซึมได้น้อย

การกระจายยา (distribution)

การกระจายยาของยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์สามารถอธิบายด้วยรูปแบบ two-compartment model หรือ three-compartment model ได้ดีที่สุด แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติมักจะสันนิษฐานว่า ยามีการกระจายตัวแบบ one-compartment model หลังจากยาเข้าสู่กระแสเลือดในระยะเวลาสั้นเพียงพอที่จะมีการกระจายตัวเสร็จสิ้นแล้ว ปกติการกระจายตัวของยาส่วนใหญ่อยู่ที่สารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid, ECF) ปริมาตรการกระจายยาเมื่อใช้ two-compartment model ในการคำนวณคือ 0.2-0.3 ลิตร/กก. แต่ปริมาตรการกระจายยาของผู้ป่วยจะเพิ่มขึ้นถ้าผู้ป่วยมีอาการบวม น้ำท่วมขัง เชื้อรุนแรงหรือผู้ป่วยถูกไฟไหม้

โดยปกติถ้าน้ำหนักตัวของผู้ป่วยมากกว่า Ideal body weight (IBW) ให้ใช้ IBW เป็นน้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณขนาดยา ซึ่งสามารถคำนวณได้จากสมการ ดังนี้ (43)

$$\text{IBW (ชาย)} = 50 + 2.3 \times (\text{ส่วนสูงเป็นนิ้ว} - 60)$$

$$\text{IBW (หญิง)} = 45.5 + 2.3 \times (\text{ส่วนสูงเป็นนิ้ว} - 60)$$

แต่ถ้าน้ำหนักตัวทั้งหมด (Total body weight, TBW) ของผู้ป่วยน้อยกว่า IBW ก็ให้ใช้ TBW ส่วนในรายที่ผู้ป่วยอ้วนมาก (obesity) จะมีปริมาตรการกระจายยาต่อน้ำหนักตัวต่ำ เนื่องจากยากระจายเข้าไปในส่วนที่เป็นไขมันน้อย ผู้ป่วยที่อ้วนคือคนที่น้ำหนักตัวมากกว่า IBW ร้อยละ 20 โดยน้ำหนักส่วนที่เกิน IBW ถือว่ามีค่าเพียง 40% (หรือ 0.4) ของ IBW ต้องมีการปรับขนาดยาเพื่อไม่ให้ยาที่ได้รับสูงเกินไป ดังนั้นน้ำหนักตัวที่ใช้คำนวณขนาดยาในผู้ป่วยที่อ้วนคือ (44)

$$\text{น้ำหนักผู้ป่วย} = \text{IBW} + 0.4 \times (\text{TBW} - \text{IBW})$$

ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาน้อยกว่า 10 % ยาไม่ผ่านเข้าตาและผ่านเข้าไปในน้ำไขสันหลังน้อย (cerebrospinal fluid, CSF) ยกเว้นเมื่อเกิดภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ระดับยาในเยื่อหุ้มปอด (pleural) และในน้ำคั่งหลังที่หลอกลม (bronchial secretion) มีค่า 14-66% ของระดับยาในเลือด โดยระดับยาในน้ำคั่งหลังที่หลอกลมจะเพิ่มขึ้นตามระดับยาในเลือดที่เพิ่มขึ้น การให้ยาแก่หญิงตั้งครรภ์ในระยะสุดท้ายอาจจะทำให้เกิดการสะสมของยาในพลาสมาของทารกและในน้ำคร่ำ โดยพบความผิดปกติในการสูญเสียการรับฟังในทารกที่แม่ได้รับ streptomycin ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการให้ยาแก่หญิงตั้งครรภ์

การขจัดยา (elimination)

ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolize) ในร่างกาย ยาจะถูกขับทางน้ำดี น้อยมาก ยาส่วนใหญ่จะถูกขับทางไตโดยการกรองผ่านโกลเมอรูลัสและมีการดูดกลับเล็กน้อยที่หลอดไตส่วนต้น การขจัดยาจะถูกแบ่งเป็น 3 ระยะ คือในระยะแรกหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยาจะมีการกระจายตัวไปในหลอดเลือดและน้ำนอกเซลล์เป็นส่วนใหญ่ (alpha phase หรือ distribution phase) มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5-15 นาที (34, 35) โดยทั่วไปการกระจายยาจะเสร็จสิ้นสมบูรณ์ประมาณ 25-75 นาที หลังจากนั้นยาจะเริ่มลดลงโดยยาจะมีการกำจัดยาออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ (beta phase หรือ elimination phase) มีค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ (34, 42) ซึ่งค่าครึ่งชีวิตจะเพิ่มขึ้นถ้ามีค่า creatinine clearance ลดลง ระยะที่สาม (gamma phase) ค่าครึ่งชีวิตจะแสดงถึงการปลดปล่อยยาออกจากเนื้อเยื่อที่มีการสะสมอยู่ (ยาที่สะสมในไต) ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของamikacin ประมาณ 5-10 วัน (45)

2.2.4 อาการไม่พึงประสงค์และอาการพิษ

พิษต่อไต (Nephrotoxicity)

ความเป็นพิษต่อไตเป็นแบบผันกลับได้ (reversible) เมื่อหยุดยา เชื่อว่ายาจะถูกนำเข้าไปโดยเซลล์บุท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cells) และเกิดการคั่งของยาเป็นเวลานานใน renal cortex โดยยาจะไปสะสมที่ไลโซโซม (lysosome) และหรือ ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) จากการสะสมของยาจะทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์หลายชนิดเช่น phospholipase, sphingomyelinase และ ATPase ทำให้หน้าที่ของ ไมโทคอนเดรียเปลี่ยนไป และเกิดการตาย (necrosis) ของเซลล์ได้

ปกติการเกิดพิษต่อไตจะเกิดภายหลังการใช้ยาไป 5-7 วัน โดยจะพบอัตราการกรองผ่านที่โกลเมอรูลัสลดลง, ระดับ creatinine ในเลือดและระดับ blood urea nitrogen (BUN) เพิ่มขึ้น ในขณะที่ระดับโปแตสเซียมและแคลเซียมในเลือดต่ำ อาจพบระดับฟอสเฟสในเลือดต่ำแต่พบได้น้อย การกักเก็บปัสสาวะลดลง นอกจากนี้ในปัสสาวะอาจพบโปรตีน (proteinuria), เอมีนัม (aminoaciduria), น้ำตาล (glucosuria) และการสูญเสียสมดุลของ electrolyte ในร่างกายขึ้น

ปัจจัยที่มีผลต่อความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยได้รับยา คือ อายุ, ระยะเวลาในการใช้ยา, เป็นโรคไตมาก่อน, ภาวะโรคตับ, ภาวะขาดน้ำ, การได้รับยาอื่นที่มีความเป็นพิษต่อไตร่วมด้วย (เช่น cephalothin, vancomycin, cisplatin, amphotericin B, metoxyflurane และ cyclosporine A), มีภาวะช็อกร่วมด้วย, ระดับยาต่ำสุดในเลือดสูงเกินไป

พิษต่อหู (Ototoxicity)

การเกิดพิษต่อหูจะไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้ ความเป็นพิษเกิดจากการทำลายระบบการทรงตัว (vestibular) หรือเซลล์รับความรู้สึกบน cochlear โดยเชื่อว่าเกิดจากการสะสมของยาใน perilymph และ endolymph ของหูชั้นใน การสะสมของยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อระดับยาในเลือดสูงขึ้นโดยยาจะมีการแพร่กลับเข้าสู่ระบบเลือดอย่างช้าๆ ค่าครึ่งชีวิตของยาในของเหลวในหูยาวกว่าในเลือดประมาณ 5-6 เท่า การแพร่กลับจะขึ้นกับความเข้มข้นของยาและจะมากขึ้นเมื่อระดับยาในเลือดอยู่ในระดับต่ำ

อาการเริ่มแรกที่พบได้บ่อยเมื่อเกิดความเป็นพิษต่อการได้ยินคือ หูอื้อ, สูญเสียการได้ยินคลื่นความถี่สูง (>4000 Hz) และอาจจะเกิดหูหนวกได้แม้จะหยุดการใช้ยาไปแล้ว ส่วนการเกิดพิษต่อการทรงตัวจะเริ่มด้วยอาการปวดศีรษะ, คลื่นไส้, อาเจียน, เวียนศีรษะและรู้สึกเหมือนบ้านหมุน, ทรงตัวไม่ได้, นัยน์ตา กลอกไปมาทำให้ยากต่อการหาโฟกัสหรือการอ่าน มักพบว่า amikacin มีความเป็นพิษต่อหูมากกว่าพิษต่อไตและพบว่ามีความเป็นพิษต่อการได้ยินมากกว่าการทรงตัว (46)

พิษต่อระบบประสาท (Neurotoxicity)

ยาจะทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscular paralysis) และหยุดการหายใจได้ (respiratory depression) โดยยาจะไปยับยั้งการปลดปล่อย acetylcholine จาก presynaptic หรือทำให้ postsynaptic ลดการตอบสนองต่อ acetylcholine ภาวะโรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อระบบ

ประสาทคือ โรค parkinson, ผู้ป่วยที่มีภาวะ myasthenia gravis, ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) และการได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้ออีกด้วย

อาการอื่นๆ

อาการอื่นๆที่พบเช่น การแพ้แบบ anaphylaxis, การสูญเสียการตกมัน, ผมร่วง (alopecia), ภาวะเกร็ดเลือดลดลง (thrombocytopenia), และเกิดผื่น (urticaria, maculopapular)

2.2.5 ข้อบ่งชี้

amikacin จะใช้รักษาในช่วงสั้นๆสำหรับการติดเชื้อที่รุนแรงจากแบคทีเรียแกรมลบและแกรมบวกที่ไวต่อยาตารางที่ 2 ปัจจุบันพบว่ามีบางสายพันธุ์ของเชื้อ *Serratia*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter* มีความไวต่อยาลดลง ตารางที่ 2 แสดงชนิดของเชื้อที่ไวต่อยาแต่ละชนิดในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ (47)

	Organisms	Amikacin	Gentamicin	Kanamycin	Netimicin	Streptomycin	Tobramycin
Gram-positive	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	✓ ¹				✓ ²	
	Staphylococci	✓ ³	✓ ³		✓ ³		✓
	<i>S. aureus</i>	✓	✓	✓ ³	✓ ³		✓
	<i>S. epidermidis</i>	✓		✓	✓		
	Streptococci					✓ ²	
	<i>S. faecalis</i>		✓ ²		✓ ²	✓ ²	✓ ²
Gram-negative	<i>Acinetobacter</i> sp.	✓		✓	✓		
	<i>Brucella</i> sp.					✓	
	<i>Citrobacter</i> sp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<i>Enterobacter</i> sp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<i>Escherichia coli</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<i>Hemophilus influenzae</i>	✓		✓		✓ ²	
	<i>Hemophilus ducreyi</i>					✓	
	<i>Klebsiella</i> sp.	✓	✓	✓	✓	✓ ²	✓
	<i>Morganella morganii</i>						✓
	<i>Neisseria</i> sp.	✓		✓	✓	✓	
	<i>Proteus</i> sp.	✓ ⁴	✓ ⁴	✓ ⁴	✓	✓	✓ ⁴
	<i>Providencia</i> sp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<i>Pseudomonas</i> sp.	✓			✓		
	<i>P. aeruginosa</i>	✓	✓ ²		✓	✓	✓
	<i>Salmonella</i> sp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<i>Serratia</i> sp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Shigella</i> sp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
<i>Yersinia (Pasteurella) pestis</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

¹ ✓ = generally susceptible

² Usually used concomitantly with other anti-infectives.

³ Penicillinase-producing and nonpenicillinase-producing.

⁴ Indole positive and indole-negative.

2.2.6 ขนาดและการบริหาร amikacin

ปัจจุบัน amikacin มีการบริหารเป็น 2 แบบคือการบริหารยาแบบวันละหลายครั้งและการบริหารยาแบบวันละครั้ง

การบริหารยาแบบวันละหลายครั้ง :

ในอดีต amikacin จะถูกบริหารขนาดยาแบบวันละหลายครั้งเช่นเดียวกับยาตัวอื่นในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ เพื่อให้ระดับยาอยู่สูงกว่าค่าระดับยาต่ำสุดที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย ขนาด amikacin ที่มีการบริหารขนาดแบบวันละหลายครั้งโดยปกติจะให้ขนาด 15 มก./กก. แบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง (34,48) โดยขนาดยาที่จะให้ขึ้นตามความรุนแรงของโรคและระดับการทำงานของไต เพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดตามที่ต้องการและระดับยาต่ำสุดเพื่อไม่ให้เกิดพิษ นอกจากนี้ยังมีการให้ขนาดยาโดยวิธีที่อาศัย nomogram สำหรับการให้ amikacin แบบวันละหลายครั้ง ดังแสดงในตารางที่ 3 ตารางที่ 3 แสดง nomogram สำหรับการบริหารขนาด amikacin แบบวันละหลายครั้ง (49)

1. เลือก loading dose ในขนาดยาต่อ ideal body weight เพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดในช่วงที่แสดงในตาราง

loading dose	ระดับยาสูงสุดที่คาดว่าจะได้
5 – 7.5 มก./กก	15 – 30 มก./ลิตร

2. เลือก maintenance dose (ตามร้อยละของ loading dose) เพื่อให้ได้ระดับยาตามที่คาดไว้และมีระยะห่างของการให้ยาตามที่ต้องการ ตามค่า corrected creatinine clearance ของผู้ป่วย

ขนาดยาตาม% ของ loading dose ที่ช่วงเวลาต่างๆ				
C (c)cr มล./นาที่	$t_{1/2}$ ^a (ชั่วโมง)	8 ชั่วโมง	12 ชั่วโมง	24 ชั่วโมง
90	3.1	84%	-	-
80	3.4	80	91%	-
70	3.9	76	88	-
60	4.5	71	84	-
50	5.3	65	79	-
40	6.5	57	72	92%
30	8.4	48	63	86
25	9.9	43	57	81
20	11.9	37	50	75
17	13.6	33	46	70
15	15.1	31	42	67
12	17.9	27	37	61
10 ^b	20.4	24	34	56
7	25.9	19	28	47
5	31.5	16	23	41
2	46.8	11	16	30
0	69.3	8	11	21

การคำนวณค่า corrected creatine clearance : C (c) cr

$$C (c) cr \text{ สำหรับผู้ชาย} = 140 - \text{อายุ} / \text{creatinine}$$

$$C (c) cr \text{ สำหรับผู้หญิง} = 0.85 \times C (c) cr \text{ สำหรับผู้ชาย}$$

a = ครึ่งหนึ่งของ loading dose อาจให้ยาในระยะห่างที่เท่ากับค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา

b = ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มี C (c) cr < 10 มล./นาที่ ควรได้จากการคำนวณโดยวัดระดับยาในเลือด

ในปัจจุบันได้มีการปรับเปลี่ยนวิธีการบริหารยาในกลุ่มนี้โดยเปลี่ยนมาให้ขนาดยาสูงๆแบบขยายช่วงในการให้ยาซึ่งมักนิยมบริหารยาแบบวันละครึ่ง และได้มีการศึกษาและเปรียบเทียบกับการบริหารยาแบบวันละหลายครั้งเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ

การบริหารยาแบบวันละครั้ง :

เหตุผลการบริหารยาแบบวันละครั้ง

1. ยาที่มีคุณสมบัติการฆ่าเชื้อแบบพึ่งความเข้มข้น

จากการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง พบว่ายาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแบบพึ่งความเข้มข้น คือเมื่อมีการให้ขนาดยาสูงขึ้นจะยิ่งเพิ่มการฆ่าเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้น (5-9) จากการศึกษทางคลินิกพบว่าระดับยาสูงสุดในเลือดยิ่งสูงผลทางการรักษาจะยิ่งดีขึ้น และพบว่าอัตราส่วนของระดับยาสูงสุดในเลือดต่อ MIC อย่างน้อย 8:1 ถึง 10:1 จะมีประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อและสามารถป้องกันเชื้อกลับมาเจริญเติบโตได้ และถ้ามีอัตราส่วนอย่างน้อย 10:1 จะสามารถป้องกันการดื้อยาของเชื้อได้ (6, 7, 11, 21) Moore และคณะ (5) พบว่าการให้ยาอะมิโนไกลัยโคไซด์ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบโดยให้ถึงระดับยาสูงสุดในเลือดอย่างรวดเร็วภายใน 24-48 ชั่วโมงแรกจะลดอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่า จากเหตุผลดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงความสำคัญในการให้ยาในกลุ่มนี้ให้ถึงระดับสูงพอที่จะฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ภายใน 24-48 ชั่วโมงแรกของการให้ยา ซึ่ง Kashuba และคณะ (22) ได้พบเช่นกันว่าผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนของระดับยาในเลือดต่อ MIC ยิ่งสูงจะมีอัตราการตายจากการติดเชื้อได้สูงกว่าผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนของระดับยาในเลือดต่อ MIC ในอัตราส่วนที่ต่ำกว่า

2. ยาที่มีคุณสมบัติ post antibiotic effect (PAE)

PAE คือช่วงเวลาที่ผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียนานต่อไปอีกระยะหนึ่ง หลังจากที่มีความเข้มข้นของยาลดต่ำกว่าค่า MIC ของเชื้อ จากการศึกษานี้พบ PAE ของยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์จะขึ้นกับปัจจัยดังนี้คือ ชนิดและค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรีย, ระยะเวลาที่ยาสัมผัสเชื้อ, ชนิดยา, ระดับความเข้มข้นของยา ยิ่งสูง PAE ของยาจะยาวขึ้นรวมทั้งยาปฏิชีวนะอื่นที่เข้าร่วมด้วย PAE ของยาอะมิโนไกลัยโคไซด์ต่อแบคทีเรียแกรมลบมีค่า 0.5-8 ชั่วโมง (11,50-51) นอกจากนี้ยังพบว่า PAE ที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองจะยาวกว่าในหลอดทดลอง (52-53)

Karlowsky และคณะ (10) ได้ศึกษา PAE ใน *Pseudomonas aeruginosa* หลังจากให้ยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ครั้งเดียวและให้หลายครั้งในหลอดทดลอง พบ PAE ของยามากขึ้นตามอัตราส่วนของระดับยาต่อ MIC โดยพบค่าเฉลี่ย PAE ของ amikacin คือ 70 ± 8 นาที และ 169 ± 11 นาที เมื่อมีอัตราส่วนของระดับยาต่อ MIC เท่ากับ 1 เท่าและ 6 เท่าตามลำดับ และพบว่าเมื่อมีการเพิ่มจำนวนครั้งของการให้ยา PAE และอัตราการฆ่าเชื้อของยาจะลดลงโดย MIC ของเชื้อจะเพิ่มขึ้น

การศึกษาของ Vogelman และคณะ (12) พบว่ายาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างโปรตีน หรือ nucleic acid จะมี PAE 1.4–7.5 ชั่วโมงต่อแบคทีเรียแกรมลบในหนูที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Gerber และคณะ (13) ซึ่งนอกจากจะพบว่ามี PAE ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบใน หนูที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำแล้ว ยังพบว่าการมีเม็ดเลือดขาวนอกจากจะช่วยเพิ่ม PAE ของยาให้ยาวขึ้นแล้วยัง ช่วยเพิ่มฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียอีกด้วย ซึ่งผลที่ได้นี้อธิบายได้จากการศึกษาของ Mcdonald และ คณะ (54) พบว่าเป็นผลจาก post antibiotic leukocyte enhancement (PALE) คือ เชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในระยะ postantibiotic phase จะมีความไวต่อการฆ่าเชื้อในเซลล์หรือต่อปฏิกิริยา phagocytosis ของเม็ดเลือดขาวมากกว่า เมื่อไม่มีเม็ดเลือดขาวในร่างกาย

การที่ยามี PAE ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งเนื่องจากยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนของเชื้อ

3. ความเป็นพิษต่อไตและหู

จากการเปรียบเทียบผลในการใช้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในสัตว์ทดลองพบว่าการบริหารยาแบบวันละครั้งจะมีประสิทธิผลในการรักษาอย่างน้อยดีพอๆกับการบริหารยาแบบวันละหลายครั้ง (55) เช่นเดียวกับการศึกษาในมนุษย์พบว่า การบริหารยาแบบวันละครั้งอย่างน้อยมีประสิทธิผลในการรักษาดีพอๆกัน และไม่พบการเกิดพิษต่อไตหรือหูเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการบริหารยาแบบวันละหลายครั้ง (56-58) ทั้งนี้รวมถึงการศึกษาในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ (59-60)

การศึกษาของ Murry และคณะ (61) ก็พบผลเช่นเดียวกันโดยพบว่า การให้ยาขนาดยาสูงวันละครั้ง จะทำให้ผลในการรักษาที่ดีกว่า ซึ่งทำให้ระยะเวลาในการรักษาลดลง จึงทำให้การสะสมของยาที่ไตลดลง ดังนั้นจึงเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการบริหารยาแบบวันละหลายครั้ง

4. การดื้อยา

เมื่อให้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อหรือต่ำกว่า (sub MIC) จะทำให้เชื้อที่รอดมีโอกาสดื้อยาเกิดขึ้น การดื้อยานี้เกิดขึ้นในระยะ 2-6 ชั่วโมงหลังจากเชื้อสัมผัสยาครั้งแรก (first exposure) การดื้อยาของเชื้อจะเกิดจากกลไกการนำเข้า (uptake) ของยาเข้าเซลล์แบคทีเรีย เรียกว่า เป็น adaptive resistance ซึ่งพบว่าทำให้ MIC ของเชื้อสูงขึ้น และการดื้อยาแบบนี้จะถูกกระตุ้นและส่งเสริมโดยการที่มียาอยู่และจะหมดไปเมื่อยาหมดไปแล้วเป็นเวลาหลายชั่วโมง (51) ซึ่งการให้ยาในระยะนี้ ยาจะไม่เข้าเซลล์ของเชื้อแต่จะไปเพิ่มความเป็นพิษต่อไตแทน ดังนั้นจึงเชื่อว่าการให้ยาในขนาดสูง (ระดับยา

สูงสุดเมื่อเลือดต่อ MIC มากกว่า 10) โดยมีระยะห่างการให้ยายาวขึ้นจะช่วยลดการดื้อยาและลดความเป็นพิษต่อไตได้

5. ค่าใช้จ่ายในการรักษาและความสะดวกในการรักษา

การให้ยาในขนาดสูงวันละครั้งจะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการให้ยาแต่ละครั้ง เนื่องจากลดจำนวนครั้งของการให้ยาทางหลอดเลือด และลดความจำเป็นในสิ่งส่งตรวจวัดระดับยาในเลือดเนื่องจากการให้ยาในขนาดสูงทำให้มั่นใจได้ว่าระดับยาในเลือดสูงพอในการรักษา จึงไม่จำเป็นต้องเจาะวัดระดับยาบ่อยในการติดตามระดับยาในเลือดบ่อยครั้ง และในกรณีที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อที่ไม่รุนแรงจะสามารถมารับยารวันละครั้งโดยไม่จำเป็นต้องนอนในโรงพยาบาล นอกจากนี้การให้ยาในขนาดสูงวันละครั้งจะช่วยเพิ่มความสะดวกแก่เจ้าหน้าที่ในการให้ยาและทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษา

สำหรับขนาด amikacin ที่ให้แบบวันละครั้งคือ 11–30 มก./กก (62) โดยทั่วไปปกติจะให้ขนาดโดยเฉลี่ยคือ 15 มก./กก ซึ่งเป็นขนาดที่ได้จากผลรวมทั้งหมดในแต่ละวันของขนาดยาที่ให้แบบวันละหลายครั้ง ระดับยาต่ำสุดคือไม่เกิน 5 มก./ลิตร (34) ส่วนระดับยาสูงสุดยังไม่แน่ชัด

นอกจากนี้ยังมีขนาดยาที่แนะนำสำหรับการให้ยาแบบวันละครั้งหรือขยายช่วงเวลาในการให้ยาดังแสดงในตาราง 4 และ 5

ตารางที่ 4 แสดงการบริหารขนาดยาแบบวันละครั้งโดยปรับขนาดตามการทำงานของไต (63)

Creatinine clearance โดยประมาณ (มล./นาที)	ร้อยละของขนาดที่ลดลงจากขนาดยามาตรฐาน
>90	100
90	90
80	88
70	84
60	79
50	74
40	66
30	57

ขนาดยาที่ให้ก็คือขนาดยารวมทั้งหมดในแต่ละวันของขนาดยาที่ให้แบบวันละหลายครั้งซึ่งเป็นขนาดยาสำหรับผู้ที่มีไตปกติ ขนาดยาสำหรับ amikacin คือ 11–30 มก./กก. (เฉลี่ยเท่ากับ 15 มก./กก.) แต่สำหรับผู้ที่มีไตทำงานลดลงก็จะปรับขนาดยาตามสภาพของไต

ตารางที่ 5 แสดงการบริหารขนาดยาแบบขยายช่วงเวลากการให้ยาตาม nomogram ของ Hartford hospital(64)

1. ขนาดยาและระยะห่างของการให้ยาครั้งแรกพิจารณาตาม creatinine clearance (Clcr)

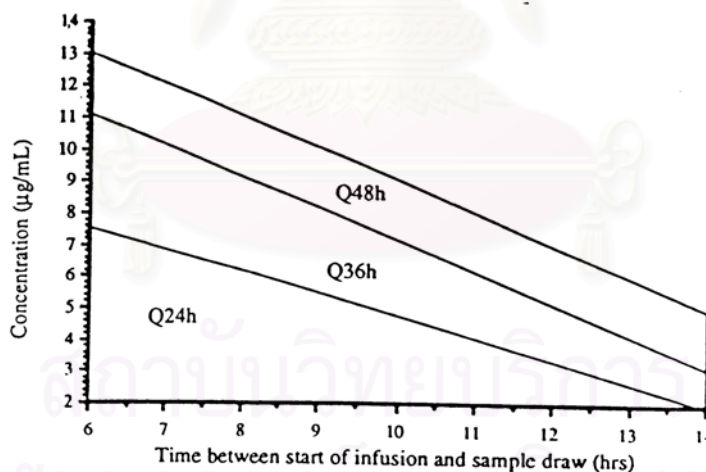
Clcr (มล./นาที)	ขนาดยาและระยะห่างของการให้ยา
≥60	7มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง
60-40	7มก./กก. ทุก 36 ชั่วโมง
40-20	7มก./กก. ทุก 48 ชั่วโมง
<20	7มก./กก. และวัดระดับยาในเลือดเพื่อหาระยะห่างของการให้ยาที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดก่อนให้ยา < 1 มก./ลิตร

หมายเหตุ : ขนาดยานี้เป็นขนาดยาสำหรับการให้ gentamicin หรือ tobramycin โดยให้ขนาดยาเริ่มแรก 7 มก./กก.

ซึ่งวิธีนี้สามารถนำมาประยุกต์สำหรับ amikacin คือให้ขนาดยาเริ่มต้นคือ 15 มก./กก.แทน

: ขนาดยาขึ้นกับน้ำหนักตัวที่แท้จริง ถ้าผู้ป่วยอ้วน (มีน้ำหนักมากกว่า IBW ร้อยละ 20) ให้คำนวณน้ำหนักใหม่คือ น้ำหนัก = IBW + 0.4 × (น้ำหนักที่แท้จริง- IBW)

2. หลังจากให้ยาครั้งแรกแล้ว ให้เจาะวัดระดับยานในเลือดในช่วง 6-14 ชั่วโมงหลังจากให้ยาครั้งแรก เมื่อทราบระดับยาหรือความเข้มข้นของยาแล้วจึงนำมาปรับขยายเวลาในการให้ยาตาม nomogram ข้างล่าง



แสดง nomogram ความสัมพันธ์ระดับยาในเลือดและเวลาเมื่อให้ยา gentamicin หรือ tobramycin ในขนาด 7 มก./กก. ทุก 24, 36 หรือ 48 ชั่วโมง

nomogram นี้สร้างขึ้นมาสำหรับการให้ gentamicin หรือ tobramycin โดยให้ขนาดยาเริ่มแรก 7 มก./กก. โดยยึดหลักการคือให้ยาในขนาดที่เท่าเดิมเพื่อให้ได้อัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดต่อค่า MIC ≥

10 ตามต้องการ (โดยใช้ MIC เฉลี่ยของ *P.aeruginasa*) ซึ่งวิธีนี้สามารถนำมาประยุกต์สำหรับ amikacin คือให้ขนาดยาเริ่มต้นคือ 15 มก./กก.แทน

2.2.7 การวัดระดับ amikacin ในเลือด

การวัดระดับยาสูงสุดในเลือดจะเจาะวัดระดับยาในเลือดหลังจากช่วงการกระจายยาลิ้นสุดลง คือ ประมาณ 30 นาทีหลังจากเสร็จสิ้นการให้ยาแบบหยดเข้าเส้นเลือดนาน 30 หรือทันทีหลังเสร็จสิ้นการให้ยาแบบหยดเข้าเส้นเลือดนาน 60 นาที แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีช่วงการกระจายยาวนานกว่าปกติ เช่นในผู้ป่วยที่มีภาวะห้องฆาต จากภาวะตับแข็ง อาจจำเป็นต้องรอก่อนอย่างน้อย 2 ชั่วโมงหลังจากเสร็จสิ้นการให้ยาแบบหยดเข้าเส้นเลือดนาน 60 นาที ส่วนการวัดระดับยาต่ำสุดในเลือดจะเจาะวัดระดับยาก่อนให้ยาครั้งต่อไป โดยปกติแล้วจะเก็บภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาครั้งต่อไป

วิธีการวิเคราะห์ระดับยาในเลือดมีหลายวิธีเช่น microbiological assay, radio immunoassay (RIA), fluorescence polarization immunoassay (FPIA), gas liquid chromatography (GLC) และวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) แต่ในทางคลินิกแล้ว วิธี FPIA โดยใช้เครื่อง TDx[®] จะเป็นที่ยอมรับมากกว่า เพราะเป็นเครื่องมือที่ใช้ในทางปฏิบัติและนิยมใช้กันโดยทั่วไป เนื่องจากวิเคราะห์ได้สะดวก รวดเร็ว และไม่ต้องใช้ความชำนาญมากเหมือนวิธีอื่น ถึงแม้ความจำเพาะจะต่ำกว่าการวิเคราะห์ด้วยวิธี GLC หรือวิธี HPLC (65) แต่ในทางปฏิบัติแล้วมีความเป็นไปได้ยากที่จะมีการใช้ยากลุ่ม อะมิโนไกลโคไซด์ร่วมกันหลายตัว จึงทำให้วิธีนี้ค่อนข้างน่าเชื่อถือ

2.2.8 ระดับ amikacin ในเลือด

ระดับยาในเลือดจากการบริหารยาแบบวันละหลายครั้งนั้นถ้าจะให้ได้ผลในการรักษาระดับยาสูงสุดในเลือดต้องอยู่ประมาณ 15-30 มก./ลิตร โดยขึ้นกับภาวะความรุนแรงของโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่แต่ไม่ควรเกิน 30-32 มก./ลิตรและระดับยาต่ำสุดควรน้อยกว่า 5-10 มก./ลิตร (34, 48) สำหรับการบริหารยาแบบวันละครั้งนั้นยังไม่ทราบแน่ชัดว่า ระดับยาสูงสุดควรเป็นเท่าใด ส่วนระดับยาต่ำสุดไม่ควรเกิน 5 มก./ลิตร (34)

โดยปกติจะมีการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุด และลดความเป็นพิษของยารวมถึงการใช้นomogram เพื่อจะให้ได้ขนาดและช่วงที่เหมาะสม แต่อย่างไรก็ตามพบว่า nomogram ที่ใช้น้ำหนักและ creatinine นั้น ก็มีบ่อยครั้งที่ทำให้ได้ระดับยาก่อนให้ยาครั้งต่อไปสูงกว่าที่ต้องการ และได้ระดับยาสูงสุดหลังให้ยาต่ำกว่าที่ต้องการ (66) นอกจากนี้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มโรคอาจ

แตกต่างกันอาจนำไปใช้ด้วยกันไม่ได้ หรือแม้แต่ในบางกลุ่มโรคค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละรายก็มีค่า เภสัชจลนศาสตร์แตกต่างกันมาก ดังนั้นวิธีที่น่าจะเหมาะสมในการติดตามระดับยาในเลือดน่าจะใช้วิธีติดตามข้อมูลค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละราย (individualized pharmacokinetic monitoring, IPM) เพื่อปรับขนาดยาได้ถูกต้องตามต้องการ

การใช้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ จากการเจาะวัดระดับยาในเลือดมาคำนวณหาขนาดการให้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ จะทำให้ลดค่าใช้จ่ายโดยรวมเพราะผู้ป่วยหายเร็ว และยังช่วยลดการเกิดพิษจากยา ทำให้ลดระยะเวลาที่ต้องนอนในโรงพยาบาล (67)

จากการศึกษาของ Bertino และคณะ (68) พบว่าการปรับขนาดยาตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนจากการให้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์จะมีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตต่ำกว่าค่าที่เคยรายงานมาก่อน จึงเชื่อว่าการปรับขนาดยาตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตให้ต่ำลงได้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

เครื่องมือที่ใช้และวิธีการวิจัย

3.1 วัสดุและอุปกรณ์การวิจัย

3.1.1 สารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

3.1.1.1 TDx Amikacin

1.) No.9508-01, Amikacin Calibrator

มีภาชนะ 6 ขวด (ขวดละ 2.5 มล.) ซึ่งเตรียมจากซีรัมของคนโดยมีความเข้มข้นของ amikacin ดังต่อไปนี้

ขวด	ความเข้มข้น (มก./ลิตร.)
A	0.0
B	3.0
C	10.0
D	20.0
E	35.0
F	50.0

วัตถุกันเสีย คือ sodium azide

2.) No. 9508-10, Amikacin Control

มีภาชนะ 3 ขวด (ขวดละ 2.5 มล.) ซึ่งเตรียมจากซีรัมของคนโดยมีความเข้มข้นของ amikacin ดังต่อไปนี้

ขวด	ความเข้มข้น (ระดับเป้าหมาย) (มก./ลิตร)
L	4.25–5.75 (5.0)
M	13.50-16.50 (15.0)
H	27.00-33.00 (30.0)

วัตถุกันเสีย คือ sodium azide

3.) No.9508 , Amikacin Reagent Pack

Amikacin Reagent Pack ประกอบด้วยภาชนะ 3 ขวด

ขวด	ส่วนประกอบ
S	< 1% Amikacin antiserum (sheep) in buffer with protein stabilize (4.0 ml), preservative : sodium azide
T	< 0.01% Amikacin fluorescein tracer in buffer containing surfactant and protein stabilizer (3.5 ml) preservative: sodium azide
P	Pretreatment sodium surfactant in buffer containing protein stabilizer (2.5 ml) preservative: sodium azide

3.1.1.2 Buffer Dilution

สารละลาย buffer เป็น gamma globulin จากวัว ในสารละลาย phosphate buffer

วัตถุกันเสีย คือ sodium azide

3.1.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. Automate Fluorescence Polarization Analyzer , Diagnostic Division Abbott Laboratories, Inc., Irving, TX[®], USA.
2. Centrifuge
3. Freezer อุณหภูมิประมาณ -20° C
4. Infusion pump

3.1.3 เอกสารและวัสดุที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วย

1. sample cartridges
2. sample cuvettes
3. ถังมือ
4. microtube สำหรับใส่ซีรัม

5. เซ็่มและหลอดฉีดยาสำหรับเจาะเลือด
6. แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ค)

3.2 ประชากร

ทำการศึกษาในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ที่ได้รับ amikacin แบบวันละครั้งในระหว่างเดือน ธันวาคม 2544 – มิถุนายน 2545 ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จากตึกอายุรกรรมทั่วไป

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย

1. มีไข้ (Fever): วัดอุณหภูมิทางปากอย่างน้อย 1 ครั้งได้ $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) หรือ $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (104°F) เป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง
2. ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia): neutrophil count ในเลือด $\leq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร หรือ $< 1 \times 10^9$ /ลิตร และมีแนวโน้มจะลดลงจน $\leq 0.5 \times 10^9$ /ลิตร
3. อายุมากกว่า 18 ปี

เกณฑ์ในการคัดออก

1. ตั้งครรภ์
2. มีภาวะตับแข็ง (hepatic cirrhosis) หรือมีภาวะท้องมาน (ascites)
3. มีบาดแผลฉกรรจ์หรือแผลจากไฟไหม้ น้ำร้อนลวก
4. Hemodynamic unstable. Systolic blood pressure < 90 mmHg หรือ mean arterial blood pressure < 60 mmHg หรือได้รับ vasopressor agent
5. ไม่สมัครใจที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

3.3 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและการเก็บรวบรวมข้อมูล

3.3.1. ทบทวนประวัติผู้ป่วยและประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย (medication record) เก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยซึ่งได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, อุณหภูมิร่างกาย, จำนวนเม็ดเลือดขาว, ผลการเพาะเชื้อ (รวมถึงค่า MIC ของเชื้อในกรณีเพาะเชื้อขึ้น), serum creatinine, BUN, electrolytes และ creatinine clearance ซึ่งคำนวณจากสูตรของ Cockcroft และ Gault (69) เป็นต้นดังแสดงในภาคผนวก ค

3.3.2 การเก็บตัวอย่างเลือด

3.3.2.1 เก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย โดยเจาะจากเส้นเลือดดำที่แขนของผู้ป่วย (เป็นคนละข้าง กับที่ให้ยาหรือสารน้ำ; intravenous fluid) จำนวน 2-3 มล. บันทึกเวลาตั้งแต่เริ่มหยด amikacin เข้าทาง หลอดเลือดดำ โดยขนาดยาที่ใช้เป็นไปตามแพทย์สั่ง (ให้ยาตามลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยและความ สะดวกในการให้ยา) ผสมยาใน 5% dextrose in water 100 มล. และใช้เวลาหยดเข้าทางหลอดเลือด ประมาณ 30- 60 นาที บันทึกเวลาที่เสร็จสิ้นการหยดยา และเวลาที่เจาะเลือดหลังให้ยาโดยบันทึกเวลาให้ ถูกต้องทุกครั้ง ทำการเจาะเลือดโดยผ่านจากเข็มที่หล่อเลี้ยงด้วยด้วย 0.9% normal saline เป็นจำนวน ทั้งหมด 10 ครั้งดังนี้คือ

- ครั้งแรกภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาครั้งต่อไป
- หลังสิ้นสุดการให้ยา ณ เวลา 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2.5, 4, 6 และ 8 ชั่วโมงตาม ลำดับ

3.3.2.3 นำตัวอย่างเลือดมาปั่นแยกซีรัมทันทีโดยใช้แรงเหวี่ยงที่ 3,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 5– 15 นาที หรือแช่แข็งไว้และนำมาปั่นแยกซีรัมภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากเจาะเลือด นำซีรัมที่ปั่นได้มาแช่แข็ง ไว้ที่อุณหภูมิประมาณ -20°C และทำการตรวจวิเคราะห์ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากเจาะเลือด

3.3.3. การตรวจวิเคราะห์หาระดับยาในเลือด

นำซีรัมที่ได้มาตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธี fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) โดยใช้เครื่อง TDx[®] analyser ซึ่งเครื่องมือมีระดับต่ำสุดที่วัดได้ (sensitivity) เท่ากับ 0.8 มก./ลิตร มี coefficient of variation ในการทำแต่ละครั้งและในการทำครั้งเดียวกันน้อยกว่า 5% และสามารถอ่าน ค่าได้ในช่วง 0.8 - 50 มก./ลิตร ถ้ามีค่าสูงกว่านี้ต้องเจือจางด้วย X SYSTEM Dilution Buffer, List No.9508 เพื่อให้เครื่องสามารถอ่านได้ในช่วงที่กำหนดโดยคำนวณความเข้มข้นจริงได้จากสูตร

ความเข้มข้นในเลือดจริง = ค่าที่เครื่องอ่านได้ × Manual dilution factor

Manual dilution factor = $\frac{\text{ปริมาตรซีรัมของผู้ป่วย} + \text{ปริมาตรซีรัมของ buffer}}{\text{ปริมาตรซีรัมของผู้ป่วย}}$

ถ้าระดับยาต่ำกว่า 0.8 มก./ลิตร เครื่องจะไม่สามารถอ่านได้ ให้ถือว่าระดับยามีค่าเท่ากับ 0 มก./ลิตร

3.3.4. การคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์

นำข้อมูลระดับยาในเลือดทั้ง 10 ค่าและเวลาที่เจาะวัดระดับยามาสร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาที่ผ่านไปหลังสิ้นสุดการให้ยา (amikacin concentration - time curve) และคำนวณหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปที่มีชื่อว่า Topfit version 2 โดยสันนิษฐานว่าข้อมูลมีรูปแบบเป็นทั้ง one และ two-compartment model

3.3.4.1. ในกรณีที่ข้อมูลมีรูปแบบเป็น two-compartment model จะนำมาหาเวลาที่คาดว่าจะสิ้นสุดการกระจายยา (เภสัชจลนศาสตร์แบบ two-compartment model เมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 4 เท่าของค่าครึ่งชีวิตการกระจายยา ขบวนการการกระจายยาจะเสร็จสิ้นไปประมาณ 95 %) ซึ่งเป็นเวลาที่เหมาะสมสำหรับเก็บตัวอย่างเลือดมาวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาสูงสุดเมื่อยากระจายตัวถึงภาวะสมดุล

3.3.4.2. นำค่าระดับยาในเลือดที่วัดจริง 2 จุดในช่วงเวลาที่มั่นใจว่าเป็นระดับยาในเลือดหลังสิ้นสุดการกระจายยา (พิจารณาจากเวลาที่หาได้ในข้อ 3.3.4.1) โดยสันนิษฐานว่าข้อมูลมีรูปแบบเป็น one-compartment model และมีการขจัดยาออกจากร่างกายเป็นแบบ first order elimination มาคำนวณหาค่าคงที่การขจัดยา ($K_{e_{obs}}$) ดังแสดงในสมการ 1.1 ในภาคผนวก ก และนำค่า $K_{e_{obs}}$ ที่ได้มาคำนวณหาค่าระดับยาในเลือด ณ เวลาที่สิ้นสุดการให้ยาแบบหยดเข้าเส้นเลือดดำซึ่งถือว่าเป็นค่าระดับยาสูงสุดหลังการให้ยา (C_{max})

3.3.4.3 นำค่าระดับยาสูงสุดที่ได้จาก 3.3.4.2 และค่าระดับยาในเลือดที่ตรวจวัดภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาครั้งต่อไปมาคำนวณหาปริมาตรการกระจายยา โดยใช้สูตรของ Sawchuke และ Zaske (70) ดังแสดงในสมการที่ 1.2 และคำนวณหาค่าการขจัดยา (Cl_{obs}) และค่าครึ่งชีวิตการขจัดยา ($T_{1/2_{obs}}$) จากสมการที่ 1.3 และ 1.4 ในภาคผนวก ก

3.3.2.3 จากค่าปริมาตรการกระจายยา และค่าการขจัด amikacin ที่ได้จาก 3.3.4.3 (ซึ่งเป็นข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้ที่ทำการวิจัย) นำมาเปรียบเทียบกับค่าปริมาตรการกระจายยาที่ใช้กันทั่วไป (Vd_{pop} คือ 0.25 ลิตร/กก.) และค่าการขจัดยา (Cl_{pop}) โดยใช้ค่าคงที่การขจัดยา ($K_{e_{pop}}$) จากการทำนายได้ในกลุ่มประชากรดังแสดงในสมการ 2.1 และ 2.2 ในภาคผนวก ก

3.3.4.5 นำค่าระดับยาสูงสุดในเลือดซึ่งเป็นค่าที่ได้จากขนาดยาตามแพทย์สั่งจาก 3.3.4.2 มาหาค่าอัตราส่วนของ Cmax ต่อ MIC ของเชื้อ เพื่อประเมินประสิทธิศักร์ (efficacy) การรักษาของยาโดยใช้ค่าจุดตัดสำหรับยาในการวิจัยครั้งนี้คือค่า Cmax/MIC ratio มากกว่าหรือเท่ากับ 10 โดยใช้ MIC ของเชื้อที่เพาะขึ้นจากผู้ป่วยในการศึกษาครั้งนี้ (หาค่า MIC ของเชื้อโดยวิธี E-test) และ MIC เท่ากับ 4 มก./ลิตร ซึ่งเป็นค่า MIC เฉลี่ยของเชื้อ *P. aeruginosa* จากการศึกษาของ Hartford hospital (64)

3.3.4.6 กำหนดขนาดยาเพื่อใช้เป็นขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยภาวะนิวโรฟิลต่ำและมีไข้ ด้วยค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยเองจากสมการของ Sawchuke และ Zaske ตามสมการที่ 1.5 ในภาคผนวก ก โดยกำหนดให้ระดับยาสูงสุดมีค่าเป็น 10 เท่าของค่า MIC สูงสุดที่ได้จากการเพาะเชื้อจากผู้ป่วย (เป็นค่าระดับยาสูงสุดในเลือดเป็นอย่างดีสำหรับเป้าหมายในการวิจัย) และกำหนดระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งต่อไป (Cmin) มีค่า ≤ 1 มก./ลิตร

3.3.4.7 นำขนาดยาที่คำนวณได้จาก 3.3.4.6 มาปรับหาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับการให้ขนาดยาเริ่มต้นแก่กลุ่มผู้ป่วย พร้อมทั้งตรวจสอบว่าขนาดยาที่เลือกไว้นั้นมีค่าระดับยาสูงสุดและค่าต่ำสุดในเลือดตามที่ต้องการหรือไม่สำหรับกลุ่มผู้ป่วยตามสมการที่ 1.6 และ 1.7 ในภาคผนวก ก

3.3.5 การประเมินความเป็นพิษต่อไต (68)

ติดตามระดับ serum creatinine ก่อนให้การรักษา, ทุกๆ 3-5 วันระหว่างการรักษาและภายใน 1-3 วันหลังจากหยุดยา โดยประเมินพิษของไตเนื่องจากยา เมื่อ

- ระดับ serum creatinine \geq ค่าที่วัดได้ครั้งแรก 44.2 ไมโครโมล/ลิตร (0.5 มก./ดล.) ถ้าระดับ serum creatinine เมื่อเริ่มแรกมีค่า < 265 ไมโครโมล/ลิตร (3.0 มก./ดล.)

- ระดับ serum creatinine \geq ค่าที่วัดได้ครั้งแรก 88.4 ไมโครโมล/ลิตร (1 มก./ดล.) ถ้าระดับ serum creatinine เมื่อเริ่มแรกมีค่า ≥ 265 ไมโครโมล/ลิตร (3.0 มก./ดล.)

*เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะความเป็นพิษต่อไตหรือเข้าเกณฑ์ว่าเกิดพิษต่อไต จะหยุดการให้ amikacin แก่ผู้ป่วยรายนั้นทันทีและติดตามดู urine analysis (U/A), BUN และ electrolytes

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS for Windows

3.4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย, ข้อมูลด้านการติดเชื้อผู้ป่วยและภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็นตลอดจนยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษา, การประเมินประสิทธิผลการรักษาของยาโดยอาศัยความรู้ด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK-PD) ซึ่งใช้ค่าจุดตัดสำหรับยาในกลุ่มนี้คือ ค่า Cmax/MIC ratio มากกว่าหรือเท่ากับ 10 และการเกิดความเป็นพิษต่อไตเนื่องจากยา ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic)

3.4.2 ใช้ paired sample Student's t test เพื่อเปรียบเทียบค่าการขจัดยา (CI) ระหว่างค่าการขจัดยาที่ได้จากผู้ป่วยจริงและค่าที่ได้จากการทำนายได้ในกลุ่มประชากร โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $P < 0.05$

3.4.3 ใช้ one sample Student's t test เพื่อเปรียบเทียบค่าปริมาตรการกระจายยา (Vd) ระหว่างค่าที่ได้จากผู้ป่วยและค่าปริมาตรการกระจายยาที่ใช้กันทั่วไปคือ 0.25 ลิตร/กก. โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $P < 0.05$

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลตาและมีไข้ 14 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 9 ราย (64.29 %) และเพศหญิง 5 ราย (35.71 %) มีอายุอยู่ในช่วง 20-63 ปีคิดเป็นอายุเฉลี่ยเท่ากับ 40.21 ± 14.87 ปี มีน้ำหนักตัวที่แท้จริงและ Ideal body weight (IBW) อยู่ในช่วง 38.5-73 กก., 48.2-69.9 กก. คิดเป็นค่าเฉลี่ยเท่ากับ 57.88 ± 7.61 กก., 62.07 ± 7.94 กก.ตามลำดับ และมีส่วนสูงอยู่ในช่วง 153-172 ซม.คิดเป็นค่าเฉลี่ยเท่ากับและ 165.11 ± 6.58 ซม.

มีผู้ป่วย 1 รายคือรายที่ 9 มีระดับ serum creatinine (Scr) สูงกว่าปกติเมื่อตอนเริ่มต้นคือมีค่า 134 ไมโครโมลต่อลิตร (ค่าปกติคือ 62-124 ไมโครโมลต่อลิตร) และเมื่อคำนวณระดับ creatinine clearance (Clcr) ตามสมการ Cockcroft & Gault พบผู้ป่วย 3 รายที่ค่า creatinine clearanceต่ำกว่า 50 มล./นาทีคือ รายที่ 2,9 และรายที่ 10

ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันคือขนาด 500 มก.จำนวน 5 ราย และขนาด 750 มก.จำนวน 9 รายคิดเป็นขนาดยาต่อน้ำหนักตัวที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 11.89 ± 2.61 มก./กก. โดยมีขนาดต่ำสุดและสูงสุด คือ 7.69 และ 15 มก./กก. ตามลำดับ ข้อมูลดังกล่าวแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

อันดับ ของ ผู้ป่วย	เพศ	อายุ (ปี)	TBW (กก.)	IBW (กก.)	ส่วนสูง (ซม.)	Scr (ไมโครโมล/ลิตร)	Clcr (มล./นาที)	ขนาดยา ที่แพทย์สั่ง (มก.)	ขนาดยา ต่อน้ำหนักตัว (มก./กก.)
1	ชาย	33	63	67.2	169	118	70.14	500	7.94
2	หญิง	57	38.5	48.2	153	103	32.38	500	12.99
3	ชาย	27	55	68.1	170	71	107.47	750	13.64
4	หญิง	22	56	57.3	163	72	95.78	750	13.39
5	หญิง	31	57	50.0	155	83	68.57	750	15.00
6	ชาย	40	56	66.3	168	97	70.88	750	13.39
7	ชาย	56	58.5	68.1	170	116	52.01	750	12.82
8	ชาย	20	57	68.1	170	86	97.65	750	13.16
9	ชาย	63	65	69.9	172	134	45.86	500	7.69
10	หญิง	62	55.5	59.1	165	109	41.45	500	9.01
11	ชาย	35	73	66.3	168	100	85.47	750	11.31
12	ชาย	43	63.5	63.6	165	80	94.53	500	7.87

อันดับ ของ ผู้ป่วย	เพศ	อายุ (ปี)	TBW (กก.)	IBW (กก.)	ส่วนสูง (ซม.)	Scr (ไมโครโมล/ลิตร)	Clcr (มล./นาที)	ขนาดยา ที่แพทย์สั่ง (มก.)	ขนาดยา ต่อน้ำหนักตัว (มก./กก.)
13	ชาย	26	53.8	68.1	170	100	75.3	750	13.94
14	หญิง	48	58.5	48.7	153.5	70	72.15	750	14.26
N=14	N=14	N=14	N=14	N=14	N=14	N=14	N=14		N=14
Mean±	ชาย 9	40.21 ±	57.88 ±	62.07 ±	165.11 ±	95.64 ±	72.12 ±	750 = 9	11.89 ±
SD	(64.29%)	14.87	7.61	7.94	6.58	19.57	22.84	500 = 5	2.61
(พิสัย)	หญิง 5	(20.0-	(38.5-	(48.2-69.9)	(153.172)	(70-134)	(32.38-107.47)		(7.69-15.00)
	(35.71%)	63.0)	73.0)						

Mean ± SD คือ ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

หมายเหตุ : Scr = serum creatinine (ไมโครโมล/ลิตร), TBW = total body weight (กก.)

- การคำนวณขนาดยาจะใช้น้ำหนักตัวตามสมการที่ 1.8 ในภาคผนวก ก
- Clcr = creatinine clearance (มล./นาที) คำนวณจากสมการที่ 1.9 ในภาคผนวก ก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.2 ข้อมูลแสดงภาวะโรคของผู้ป่วยและข้อมูลด้านการติดเชื้อตลอดจนการใช้ยาปฏิชีวนะของผู้ป่วย

จากตารางที่ 7 ในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ 14 ราย เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว acute nonlymphoblastic leukemia (ANLL) มากที่สุดจำนวน 6 ราย อันดับสองคือมะเร็งเม็ดเลือดขาว acute lymphoid leukemia (ALL) และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง non-hodgkin's lymphoma (NHL) พบได้เท่ากันคือชนิดละ 2 ราย ส่วนที่เหลือคือมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรัง chronic myeloid leukemia (CML), มะเร็งของ plasma cells (multiple myeloma ,MM), ภาวะไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) และมะเร็งปอด (lung cancer) พบได้เท่ากันคือชนิดละ 1 ราย

มีผู้ป่วย 6 ราย (42.86%) มีการติดเชื้อทางกระแสโลหิต ส่วนผู้ป่วยอีก 1 ราย (7.14%) มีการติดเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบที่ก้นฝีใต้คางของผู้ป่วย โดยเชื้อก่อโรคที่พบเป็นแบคทีเรียแกรมลบเป็นส่วนใหญ่เกิดจาก *Pseudomonas aeruginosa* และ *Escherichia coli* มากที่สุด ค่า MIC ของเชื้อที่เพาะขึ้นมีค่าตั้งแต่ 1-3 มก./ลิตร โดย MIC สูงสุดในการวิจัยครั้งนี้คือ 3 มก./ลิตร ซึ่งได้จากเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ส่วนค่า MIC ของเชื้อสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในตารางที่ 7

พบการใช้ยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้ร่วมในการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ในการวิจัยครั้งนี้คือ ceftazidime มากที่สุด ส่วนยาปฏิชีวนะอื่นที่ใช้ร่วมในระหว่างการรักษาให้ amikacin แก่ผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงภาวะโรคของผู้ป่วย และข้อมูลด้านการติดเชื้อตลอดจนการใช้ยาปฏิชีวนะของผู้ป่วย

อันดับ ของ ผู้ป่วย	ภาวะโรคของผู้ป่วย	ผลการเพาะเชื้อ (MIC หน่วย มก/ลิตร)	ยาปฏิชีวนะร่วมที่ใช้ ในการรักษาเบื้องต้น	ยาปฏิชีวนะอื่นๆ ที่ใช้ร่วมในขณะรักษา
1	ANLL	H/C : <i>Eschericia coli</i> (1)	cefotaxime	-
2	MM	H/C : <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1.5)	ceftazidime	-
3	Aplastic anemia	เพาะไม่ขึ้น	ceftazidime	-
4	ANLL	เพาะไม่ขึ้น	sulperazone	acyclovir
5	ANLL	H/C : <i>Eschericia coli</i> (1.5)	ceftazidime	-
6	NHL	เพาะไม่ขึ้น	ceftazidime	-
7	ALL	H/C : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3)	cefepime	amphotericin B
8	ALL	H/C : <i>Acinotobacter spp.</i> (1)	ceftriaxone	-
9	CA lung	H/C : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3)	cefpirome	-
10	NHL	* - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2) - <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1.5) - <i>Eschericia coli</i> (1.5) - gram positive cocci	ceftazidime	clindamycin
11	ANLL	เพาะไม่ขึ้น	ceftazidime	amphotericin B
12	ANLL	เพาะไม่ขึ้น	cefpirome	-

อันดับ ของ ผู้ป่วย	ภาวะโรค ของผู้ป่วย	ผลการเพาะเชื้อ (MIC หน่วย มก/ลิตร)	ยาปฏิชีวนะร่วมที่ใช้ ในการรักษาเบื้องต้น	ยาปฏิชีวนะอื่นๆ ที่ใช้ร่วมในขณะรักษา
13	CML	เพาะไม่ขึ้น	ceftazidime	penicillin G sodium, acyclovir, carbapenems amphotericin B
14	AMLL	เพาะไม่ขึ้น	ceftazidime	cloxacillin
N=14	ANLL = 6 NHL = 2 ALL =2 MM =1 Aplastic anemia = 1 CML = 1 CA lung =1	- <i>Eschericia coli</i> (1-1.5) = 3 - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2-3) = 3 - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1.5) = 1 - <i>Acinotobacter spp.</i> (1) = 1 - <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1.5) =1 - gram possitive cocci = 1	ceftazidime = 8 cefpirome = 2 cefotaxime =1 sulperazone = 1 cefepime = 1 ceftriaxone = 1	acyclovir = 2 amphotericin = 3 penicillin G sodium = 1 clindamycin = 1 carbapenems = 1

หมายเหตุ : * = มีการเพาะเชื้อขึ้นจากก้อนฝีที่คางด้านขวา

H/C = มีการเพาะเชื้อขึ้นจากเลือดที่ส่งตรวจ

- sulperazon = sulbactam Na + cefoperazone Na

4.3 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย

ภายหลังจากแพทย์วินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้ ผู้ป่วยจะได้รับยาปฏิชีวนะเริ่มต้นคือ amikacin ร่วมกับยากุ่มเซฟาโรสปอรินส์เพื่อเสริมฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อให้ดีขึ้นโดยมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* ระดับ amikacin ในเลือดแต่ละช่วงเวลาและระยะเวลาในการให้ยาผู้ป่วย (duration of infusion, IT) สำหรับผู้ป่วยแต่ละคนแสดงดังตารางที่ 8

ตารางที่ 9 แสดงการคำนวณค่าตัวแปรทางเภสัชทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Topfit version 2 พบว่าจากข้อมูลของผู้ป่วย 14 รายมีผู้ป่วยจำนวน 3 รายมีรูปแบบข้อมูลเหมาะสมกับ one-compartment model ส่วนข้อมูลของผู้ป่วยอีก 11 รายมีรูปแบบข้อมูลเหมาะสมกับ two-compartment model กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าระดับยาในเลือดและเวลาที่ได้จากโปรแกรม Topfit version 2 ของผู้ป่วยแต่ละรายแสดงไว้ในภาคผนวก ข

ค่าคงที่การกระจายยา (α), ค่าคงที่การขจัดยา (β), ค่าครึ่งชีวิตการกระจายยา ($T_{1/2}$ distribution, $T_{1/2}$ dis) และค่าครึ่งชีวิตการขจัดยา ($T_{1/2}$ elimination, $T_{1/2}$ eli) ของผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.99 ± 0.54 ชม.⁻¹, 0.345 ± 0.146 ชม.⁻¹, 0.374 ± 0.107 ชม. และ 2.44 ± 1.17 ชม. ตามลำดับ เวลาที่สิ้นสุดการกระจายยา (4 เท่า $T_{1/2}$ dis) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.50 ± 0.43 ชม. โดยมีค่าต่ำสุดคือ 0.96 ชม. และค่าสูงสุดคือ 2.26 ชม.

4.3.1 ค่าปริมาตรการกระจายยา และค่าการขจัดยา ในผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้เทียบกับค่าที่ได้จากการทำนายในกลุ่มประชากร

ตารางที่ 10 แสดงค่าเภสัชจลนศาสตร์โดยสันนิษฐานว่าข้อมูลมีรูปแบบเป็น one-compartment model และมีการขจัดยาออกจากร่างกายแบบ first order elimination โดยแสดงค่าครึ่งชีวิตการขจัดยา ($T_{1/2\text{obs}}$), ปริมาตรการกระจายยา (Vd_{obs}) และค่าการขจัดยา (Cl_{obs}) ของผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้ในการวิจัยครั้งนี้ และค่าการขจัดยา (Cl_{pop}) ของผู้ป่วยกลุ่มอื่นซึ่งมาจากค่าที่ได้จากการทำนายในกลุ่มประชากรพบว่า ค่า $T_{1/2\text{obs}}$ และค่า Vd_{obs} อยู่ในช่วง 0.71-2.77 ชม และ 0.21-0.49 ลิตร/กก. ตามลำดับ คิดเป็นค่าเฉลี่ยคือ 1.38 ± 0.62 ชม. และ 0.33 ± 0.08 ลิตร./กก. ตามลำดับ ค่า Cl_{obs} อยู่ในช่วง 2.43-12.19 ลิตร/ชม. หรือ 0.05-0.21 ลิตร/ชม./กก. คิดเป็นค่าเฉลี่ยคือ 6.20 ± 2.67 ลิตร/ชม. หรือ 0.11 ± 0.05 ลิตร/ชม./กก. ตามลำดับ ส่วน Cl_{pop} อยู่ในช่วง 0.03-0.10 ลิตร/ชม./กก. คิดเป็นค่าเฉลี่ยคือ 0.06 ± 0.02 ลิตร/ชม./กก.

จากการเปรียบเทียบโดยใช้สถิติพบว่าค่าปริมาตรการกระจายยาในผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้ในการวิจัยครั้งนี้มีค่าสูงกว่าค่าปริมาตรการที่ใช้ในประชากรโดยทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (0.33 ± 0.08 เทียบกับ 0.25

ลิตร/กก ตามลำดับ, $P = 0.003$) นอกจากนี้ยังพบว่าค่าการขจัดยาในผู้ป่วยภาวะนิ่วโพสไตต์และมีไข้ในการวิจัยครั้งนี้มีค่าสูงกว่าค่าที่ได้จากการทำนายในกลุ่มประชากรอย่างมีนัยสำคัญ (0.11 ± 0.05 เทียบกับ 0.06 ± 0.02 ลิตร/ชม./กก. ตามลำดับ, $P = 0.0005$) ดังแสดงในตารางที่ 11

4.3.2 การประเมินประสิทธิภคย (efficacy) ในการรักษาด้วย amikacin โดยอาศัยคุณสมบัติของยาทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เป็นตัวชี้วัด

ตารางที่ 12 และรูปที่ 5 แสดงอัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) หลังให้ยาต่อค่า MIC ของเชื้อเมื่อ MIC มีค่า 1, 1.5, 2, 3 และ 4 มก./ลิตร พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยมากกว่า 90% มีค่า $C_{max}/MIC \text{ ratio} \geq 10$ เมื่อ MIC ของเชื้อมีค่าต่างๆ (MIC = 1 ถึง 2 มก./ลิตร) ถ้า MIC ของเชื้อมีค่าเท่ากับ 3 มก./ลิตร จะมีผู้ป่วย 8 รายคิดเป็น 57.14 % ที่มีค่า $C_{max}/MIC \text{ ratio} \geq 10$ แต่ถ้า MIC ของเชื้อมีค่าเท่ากับ 4 มก./ลิตร จะมีผู้ป่วยเพียง 2 รายคิดเป็น 14.29 % ที่มีค่า $C_{max}/MIC \text{ ratio} \geq 10$

ตารางที่ 13 แสดงขนาดยาที่ปรับใหม่ตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละรายตามสมการที่ 1.5 ในภาคผนวก ก เพื่อให้เป็นขนาดยาเริ่มต้นการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย โดยกำหนดระดับยาสูงสุดในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายคือมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ลิตร (เนื่องจาก MIC สูงสุดในการวิจัยครั้งนี้มีค่าเท่ากับ 3 มก./ลิตร) พบว่าขนาดยาที่ปรับใหม่มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 11.60 ± 2.78 มก./กก. โดยมีค่าต่ำสุดและค่าสูงสุดคือ 7.18 และ 18.21 มก./กก. ตามลำดับ

ตารางที่ 14 แสดงให้เห็นว่าการให้ขนาดยาเริ่มต้นสูงๆ โอกาสที่ผู้ป่วยจะมีระดับยาสูงสุดในเลือดตามเป้าหมาย (≥ 30 มก./ลิตร) จะยิ่งสูง เมื่อให้ขนาดยาเริ่มต้นเป็น 17 มก./กก. จะมีจำนวนผู้ป่วยมากกว่า 92.86 % ที่มีระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ลิตร และโอกาสที่จำนวนผู้ป่วยจะมีระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 35 มก./ลิตรคือ 85.71% แต่ถ้าให้ขนาดยาเริ่มต้นเป็น 18 มก./กก. ผู้ป่วยทุกคนจะมีระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ลิตร และโอกาสที่จำนวนผู้ป่วยจะมีระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 35 มก./ลิตรสูงขึ้นเป็น 92.86% และถ้า MIC ของเชื้อมีค่าสูงขึ้นเท่ากับ 4 มก./ลิตร พบว่าต้องให้ขนาดยาเริ่มต้นสูงถึง 20 มก./กก. เพื่อที่จะได้จำนวนผู้ป่วยมากกว่า 90% มีระดับยาสูงสุดในเลือดตามเป้าหมายคือมากกว่าหรือ เท่ากับ 40 มก./ลิตร

ตารางที่ 15 แสดงให้เห็นว่าเมื่อให้ขนาดยาเริ่มต้นตั้งแต่ 15 มก./กก. จนถึงขนาด 20 มก./กก. จะมีผู้ป่วยเพียง 1 รายคิดเป็น 7.12% ที่มีระดับยาต่ำสุด (C_{min}) เกินค่าที่ตั้งไว้คือมากกว่า 1 มก./ลิตร โดยพบว่าเป็นผู้ป่วยคนเดียวกันคือรายที่ 9 และเมื่อดูระดับ creatinine clearance ของผู้ป่วยก่อนจะได้รับ amikacin พบว่ามีค่าต่ำกว่า 50 มล./นาที

ตารางที่ 8 แสดงขนาด amikacin ที่ให้, ระยะเวลาในการให้ยาและความเข้มข้นของยาในพลาสมาแต่ละช่วงเวลาในการเจาะเลือด ภายหลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30-60 นาทีในผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยรายที่	เวลา (ชม.)	ความเข้มข้นของยาในเลือด (มก./ลิตร)										ระยะเวลาที่ให้ยา (ชม.)
		trough	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2.5	4	6	8	
1	low	27.00	23.66	21.71	20.01	16.45	13.03	8.51	5.91	3.50		0.83
2	low	38.31	36.04	33.06	30.93	27.85	23.74	17.95	11.94	8.42		0.43
3	low	44.66	38.11	32.52	28.33	21.75	13.96	5.60	2.55	1.09		0.97
4	low	42.94	34.64	28.23	24.02	17.99	10.24	4.41	1.44	Low		0.48
5	low	35.47	32.32	28.42	24.61	18.39	10.62	4.65	1.84	Low		1.22
6	low	45.20	40.98	36.54	32.29	28.19	21.70	14.86	9.73	6.07		1.20
7	low	29.70	26.53	24.94	23.54	20.10	16.10	12.23	8.06	5.23		0.70
8	low	28.20	23.93	19.45	17.01	13.04	7.59	3.30	1.66	Low		0.82
9	low	19.24	18.07	17.18	15.94	14.04	12.53	10.23	7.60	5.70		1.25
10	low	38.84	35.17	32.76	29.98	26.67	20.93	14.91	9.25	6.93		1.00
11	low	30.98	28.07	25.88	22.97	19.30	12.42	7.35	3.44	1.88		1.00
12	low	22.49	19.62	16.73	14.50	11.51	7.02	3.39	1.19	Low		1.00
13	low	30.89	27.54	24.35	22.24	18.92	12.98	8.42	4.13	1.41		1.00
14	low	29.53	26.99	24.21	22.21	18.57	13.19	7.16	3.57	1.37		1.00

หมายเหตุ : trough = ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่เจาะวัดภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาครั้งต่อไป, low = วัดระดับยาในเลือดได้ต่ำกว่า 0.8 มก./ลิตร

ตารางที่ 9 แสดงค่าครึ่งชีวิตการกระจายยาและค่าครึ่งชีวิตการขจัดยาของ amikacin จากการคำนวณโดยใช้โปรแกรม Topfit version 2

อันดับ ของผู้ป่วย	α (ชม. $^{-1}$)	β (ชม. $^{-1}$)	$T_{1/2}$ dis (ชม.)	$T_{1/2}$ eli (ชม.)	4เท่า $T_{1/2}$ dis (ชม.)
1	1.34	0.226	0.516	3.06	2.06
2	2.28	0.184	0.304	3.78	1.22
3	2.74	0.494	0.253	1.40	1.01
4	2.88	0.548	0.241	1.27	0.96
5 [#]	-	0.533	-	1.3	-
6	1.23	0.221	0.566	3.14	2.26
7	1.59	0.200	0.435	3.46	1.74
8	1.98	0.498	0.350	1.40	1.40
9	1.49	0.137	0.466	5.06	1.86
10	1.99	0.218	0.348	3.18	1.39
11 [#]	-	0.388	-	1.78	-
12	2.18	0.318	0.318	1.44	1.27
13	2.17	0.338	0.319	2.05	1.28
14 [#]	-	0.371	-	1.87	-
N=14	N=11	N=14	N=11	N=14	N=11
Mean \pm	1.99 \pm 0.54	0.345 \pm 0.146	0.374 \pm 0.107	2.44 \pm 1.17	1.50 \pm 0.43
SD	(1.23-2.88)	(0.137-0.548)	(0.241-0.566)	(1.27-5.06)	(0.96-2.26)
(ฟิลล์)					

Mean \pm SD คือ ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

หมายเหตุ : - α = ค่าคงที่การกระจายยา, β = ค่าคงที่การขจัดยา, $T_{1/2}$ dis = ค่าครึ่งชีวิตการกระจายยา

$T_{1/2}$ eli = ค่าครึ่งชีวิตการขจัดยา, 4เท่า $T_{1/2}$ dis = เวลาที่สิ้นสุดการกระจายยา

- # = รูปแบบข้อมูลที่ได้มีความเหมาะสมกับ one-compartment model มากกว่า

ตารางที่ 10 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ amikacin โดยสันนิษฐานว่าข้อมูลมีรูปแบบเป็น one-compartment model และมีการขจัดยาออกจากร่างกายเป็น first order elimination

อันดับ ของผู้ป่วย	Ke _{obs} (ชม. ⁻¹)	T _{1/2 obs} (ชม.)	Vd _{obs} (ลิตร)	Vd _{obs} (ลิตร/กก.)	Cl _{obs} (ลิตร/ชม.)	Cl _{obs} (ลิตร/ชม./ กก.)	Cl _{pop} (ลิตร/ชม./ กก.)
1	0.23	3.07	19.89	0.32	4.49	0.07	0.07
2	0.20	3.53	12.36	0.32	2.43	0.06	0.03
3	0.49	1.43	12.72	0.23	6.18	0.11	0.06
4	0.56	1.24	15.82	0.28	8.87	0.16	0.09
5	0.50	1.38	15.11	0.30	7.57	0.15	0.06
6	0.23	3.02	17.04	0.30	3.90	0.07	0.05
7	0.20	3.51	26.54	0.45	5.25	0.09	0.06
8	0.43	1.60	28.07	0.49	12.19	0.21	0.10
9	0.14	4.85	25.57	0.39	3.65	0.06	0.04
10	0.23	2.97	11.89	0.21	2.77	0.05	0.05
11	0.37	1.89	20.21	0.30	7.41	0.11	0.06
12	0.51	1.37	15.73	0.25	7.97	0.13	0.06
13	0.33	2.12	21.75	0.40	7.12	0.13	0.07
14	0.37	1.86	18.66	0.35	6.97	0.13	0.06
N=14	N=14	N=14	N=14	N=14	N=14	N=14	N=14
Mean ±	0.34±	1.38±	18.67±	0.33±	6.20±	0.11±	0.06±
SD	0.14	0.62	5.30	0.08	2.67	0.05	0.02
(พิสัย)	(0.14- 0.56)	(0.71- 2.77)	(11.89- 28.07)	(0.21- 0.49)	(2.43- 12.19)	(0.05- 0.21)	(0.03- 0.10)

Mean ± SD คือ ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

หมายเหตุ :

obs = ค่าที่คำนวณได้ในผู้ป่วยแต่ละคนตามสมการ 1.1- 1.4

pop = ค่าที่ได้จากการทำนายในกลุ่มประชากรโดยใช้สมการที่ 2.1 และ 2.2 ในภาคผนวก ก

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบค่าการกระจายยาและค่าการขจัดยา ระหว่างค่าที่คำนวณได้จากผู้ป่วยจริงและค่าที่ได้จากการทำนายในกลุ่มประชากร

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน		
	ข้อมูลที่ได้จากการทำนาย ในกลุ่มประชากร (pop)	ข้อมูลที่คำนวณได้จาก ผู้ป่วยจริง (obs)	P value
Vd (ลิตร/กก.)	0.25	0.33 \pm 0.08	0.003
Cl (ลิตร/ชม./กก.)	0.06 \pm 0.02	0.11 \pm 0.05	0.0005

สถิติที่ใช้ :- เปรียบเทียบค่า Vd ใช้ one sample Student 's t test

- เปรียบเทียบค่า Cl ใช้ paired sample Student 's t test

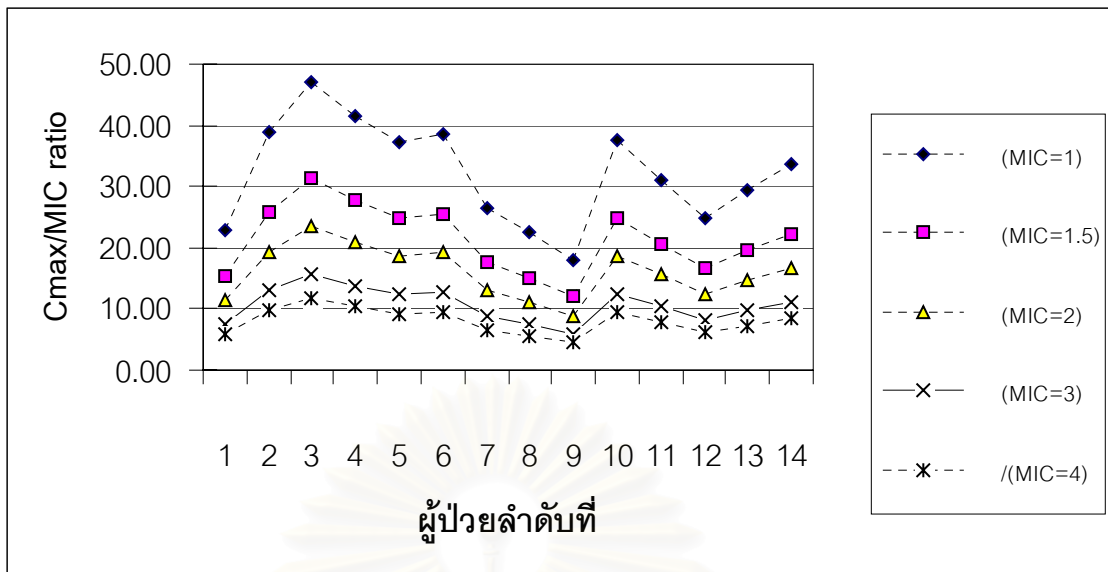
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 12 แสดงค่าระดับยาสูงสุดในเลือดต่อ MIC ของเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยแต่ละราย โดย MIC ของเชื้อ มีค่าเท่ากับ 1, 1.5, 2, 3 และ 4 มก./ลิตรตามลำดับ

อันดับ ของผู้ ป่วย	ขนาดยาต่อ น้ำหนักตัว (มก./กก.)	Cmax (มก./ลิตร)	Cmax /MIC ratio				
			(MIC=1 มก./ลิตร)	(MIC=1.5 มก./ลิตร)	(MIC= 2 มก./ลิตร)	(MIC= 3 มก./ลิตร)	(MIC= 4 มก./ลิตร)
1	7.94	22.92	22.92	15.28	11.46	7.64*	5.73*
2	12.99	30.99	38.79	25.86	19.40	12.93	9.70*
3	13.64	47.02	47.02	31.35	23.51	15.67	11.76
4	13.39	41.57	41.57	27.71	20.79	13.86	10.39
5	15.00	37.15	37.15	24.77	18.58	12.38	9.29*
6	13.39	38.48	38.48	25.65	19.24	12.83	9.62*
7	12.82	26.39	26.39	17.59	13.20	8.80*	6.60*
8	13.16	22.48	22.48	14.99	11.24	7.49*	5.62*
9	7.69	17.91	17.91	11.94	8.96*	5.97*	4.48*
10	9.01	37.50	37.50	25.00	18.75	12.50	9.38*
11	11.31	31.07	31.07	20.71	15.54	10.36	7.77*
12	7.87	24.94	24.94	16.63	12.47	8.31*	6.24*
13	13.94	29.41	29.41	19.61	14.71	9.80*	7.35*
14	15.40	33.55	33.55	22.37	16.78	11.18	8.39*

หมายเหตุ: - ค่า MIC ของเชื้อที่ได้ในการวิจัยครั้งนี้ มีค่าเท่ากับ 1,1.5,2 และ 3 มก./ลิตร โดย MIC ที่กำหนดได้ในการวิจัยครั้งนี้คือ 3 มก./ลิตร ซึ่งเป็นค่า MIC สูงสุดของเชื้อ *P.aeruginosa* ที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้ ส่วนค่า MIC =4 มก./ลิตร เป็นค่า MIC เหลือของเชื้อ *P.aeruginosa* จากการศึกษาของ Hartford hospital (64)

* = ค่า Cmax/MIC ratio < 10



รูป 5 แสดงค่า Cmax/MIC ratio ในผู้ป่วยแต่ละราย โดย MIC ที่ได้มาจากเชื้อที่เพาะขึ้นในผู้ป่วย 14 ราย (MIC = 1,1.5,2 และ 3 มก./ลิตร) ส่วน MIC = 4 มก./ลิตร เป็น MIC เหลือของเชื้อ *P. aeruginosa* จากการศึกษาของ Hartford hospital (64)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 13 แสดงขนาดยาที่ปรับใหม่ตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย โดยกำหนดให้ค่าระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ลิตร เพื่อใช้เป็นค่าขนาดยาเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้

อันดับ ของผู้ป่วย	ขนาดยาใหม่ที่คำนวณได้ (มก)	ขนาดยาใหม่ที่คำนวณได้ (มก/กก)
1	664	10.54
2	405	10.51
3	482	8.76
4	620	11.07
5	576	11.52
6	570	10.17
7	870	14.87
8	1038	18.21
9	796	12.25
10	398	7.18
11	724	10.92
12	601	9.47
13	765	14.21
14	671	12.75
Mean ±	655.71±	11.60±
SD	176.74	2.78
(พิสัย)	(398-1038)	(7.18-18.21)

Mean ± SD คือ ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

หมายเหตุ : - ขนาดยาที่ปรับใหม่จะกำหนดให้ระยะเวลาในการหยุดยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง และกำหนดให้ระยะห่างในการให้ยาเท่ากับ 24 ชั่วโมงทุกราย

- กำหนดให้ค่าระดับยาสูงสุดมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ลิตร เพื่อให้ค่า Cmax/MIC ratio ≥ 10 (เนื่องจากค่า MIC สูงสุดของเชื้อที่ได้จากการวิจัยคือเชื้อ *P. aeruginosa* มีค่าเท่ากับ 3 มก./ลิตร)

ตารางที่ 14 แสดงจำนวนผู้ป่วย (%) ที่คำนวณได้ระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่า $\geq 40, 35$ และ 30 มก./ลิตร เมื่อให้ขนาดยาเริ่มต้นในการรักษาเป็น 20, 19, 18, 17, 16 และ 15 มก./กก.

ขนาดยา (มก./กก.)	จำนวนผู้ป่วย (%)		
	Cmax ≥ 40 มก./ลิตร	Cmax ≥ 35 มก./ลิตร	Cmax ≥ 30 มก./ลิตร
20	13(92.86)	13(92.86)	
	14(100)		
19	12(85.71)	13(92.86)	
	14(100)		
18	11(78.57)	13(92.86)	
	14(100)		
17	11(78.57)	12(85.71)	
	13(92.86)		
16	10(71.42)	11(78.57)	
	13(92.86)		
15	9(64.29)	11(78.57)	13(92.86)

Cmax = ระดับยาสูงสุดในเลือดหลังสิ้นสุดการให้ยาทางหลอดเลือดดำนาน 60 นาที

ตารางที่ 15 แสดงจำนวนผู้ป่วย (%) ที่คำนวณได้ระดับยาต่ำสุดในเลือด > 1 มก./ลิตรและระดับยาต่ำสุดที่คำนวณได้สูงสุดแต่ละขนาดยาที่ให้ เมื่อให้ขนาดยาเริ่มแรกในการรักษาเป็น 20, 19, 18, 17, 16 และ 15 มก./กก. พร้อมกับค่า creatinine clearance (Clcr) ของผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ยา

ขนาดยา (มก./กก.)	จำนวนผู้ป่วย (%)	Cmin ของผู้ป่วย	Clcr ก่อนเริ่มให้ยาของผู้ป่วย
	ที่มีระดับยาต่ำสุด > 1 มก./ลิตร	ที่คำนวณได้สูงสุด (มก./ลิตร)	ที่คำนวณได้ Cmin สูงสุด (มล./นาที)
15	1(7.12)	1.45	45.86
16	1(7.12)	1.45	45.86
17	1(7.12)	1.54	45.86
18	1(7.12)	1.63	45.86
19	1(7.12)	1.75	45.86
20	1(7.12)	1.81	45.86

หมายเหตุ - Cmin = ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ได้จากการเจาะวัดระดับยาภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาครั้งต่อไป

- ผู้ป่วยที่มี C_{min} เกินค่าที่ตั้งไว้คือ > 1 มก./ลิตร เป็นผู้ป่วยรายเดียวกันคือรายที่ 9 และเป็นผู้ป่วยรายเดียวกับผู้ป่วยที่มีค่า C_{min} สูงสุดในแต่ละขนาดยาที่ได้รับโดยมีระดับ C_{lcr} ก่อนให้ยาคือ 45.86 มล./นาที่ ดังนั้นจึงถือว่าผู้ป่วยที่มีระดับ C_{lcr} ต่ำกว่านี้เช่นผู้ป่วยรายที่ 2 และรายที่ 10 มีโอกาสสูงที่จะมี C_{min} เกินค่าที่ตั้งไว้

4.4 ความเป็นพิษต่อไต



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตาราง 16 แสดงระยะเวลาที่รักษาด้วย amikacin และค่า serum creatinine ของผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วย ลำดับ ที่	จำนวน วันใช้ยา (วัน)	ค่า serum creatinine (ไมโครโมล/ลิตร)									ความ เป็นพิษ ต่อไต	
		วันที่ 0	วันที่ 3	วันที่ 7	วันที่ 10	วันที่ 14	วันที่ 17	วันที่ 20	วันที่ 23	วันที่ 26	เกิด	ไม่เกิด
1	14	118	-	97	80	89	85					√
2	21	103	77	79	90	83	89	126	94	77		√
3	7	71	94	99								√
4	10	72	-	66	58	92	96					√
5	6	83	55	77								√
6	13	97	99	101	-	103						√
7	14	116	74	-	-	94	106					√
8	7	86	61	75	78	57						√
9	6	134	117	134	129	143	92					√
10	21	109	116	100	-	91	-	74	94	66		√
11	10	100	95	103	156	158	130	114	106		√	
12	3	80	90	86	88							√
13	21	100	88	72	80	85	69	78	73			√
14	10	70	-	46	49							√

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งมักพบอุบัติการณ์สูงในการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้หลังได้รับยาเคมีบำบัด จำนวนนิวโทรฟิลยิ่งลดลงมากและลดลงอยู่เป็นเวลานานโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อก็ยิ่งเพิ่มขึ้นตาม (1-2) ในการรักษาการติดเชื้อโดยทั่วไปมักใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกันเพื่อเสริมฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อให้ดียิ่งขึ้น ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์และยาในกลุ่ม β -lactam ที่มีฤทธิ์ครอบคลุม *P. aeruginosa* มักจะถูกเลือกใช้ร่วมกันเพื่อเป็นยาปฏิชีวนะเริ่มต้นในการรักษาผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้

ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบบพึ่งความเข้มข้น ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อจะเร็วและแรงขึ้นตามความเข้มข้นของยาที่เพิ่มขึ้น (5-9) และเนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำจะมีความต้องการฤทธิ์ในการทำลายเชื้อของยาปฏิชีวนะในซีรัมสูงกว่าผู้ป่วยที่มีนิวโทรฟิลปกติจึงจะได้ผลดีในการรักษาโรคติดเชื้อทางคลินิก (15) นอกจากนี้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ยังแปรปรวนอย่างมากในผู้ป่วยต่างกลุ่มกันหรือแม้แต่ในกลุ่มผู้ป่วยเดียวกัน ดังนั้นจึงควรนำค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้มาพิจารณาการให้ยาในขนาดสูงพอที่จะทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดถึงเป้าหมายในการออกฤทธิ์ทำลายเชื้อ

5.1.1 ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้พบข้อมูลแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วย 11 รายมีรูปแบบเป็น two-compartment model พบว่าค่าครึ่งชีวิตการกระจายยา ($T_{1/2\text{ dis}}$) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 22.44 นาที (0.374 ชม.) และมีค่าครึ่งชีวิตการกระจายยาสูงสุดที่คำนวณได้คือ 33.96 นาที (0.566 ชม.) แสดงว่าเวลาที่ยามีการกระจายยาเสร็จสิ้นโดยเฉลี่ยในผู้ป่วย 11 รายนี้คือ 1.50 ชม. หลังเริ่มให้ยา โดยมีการกระจายยาเสร็จสิ้นใช้เวลานานมากที่สุดคือ 2.26 ชม. และอีกกลุ่มเป็นข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยอีก 3 ราย (รายที่ 5, 11 และ 14) พบว่ามีรูปแบบข้อมูลเป็นแบบ one-compartment model แสดงว่ายามีการกระจายยาเสร็จสิ้นในระหว่างการให้ยาแบบหยดทางหลอดเลือดดำไปแล้ว ข้อมูลที่ได้จึง

แสดงให้เห็นเพียงแค่ช่วงการขจัดยา (elimination phase) โดยไม่พบช่วงการกระจายยา (distribution phase) เนื่องจากในการวิจัยครั้งนี้มีข้อมูลของผู้ป่วย 9 รายคิดเป็น 64.29 % ที่พบว่าเวลาที่สิ้นสุดการกระจายยามากกว่า 1 ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 4 (รายที่ 3 ถือว่าเป็น 1 ชม.) ดังนั้นการเจาะวัดระดับยาสูงสุดในเลือด ณ เวลา 60 นาทีหลังเริ่มให้ยาอาจจะทำให้ได้ค่าระดับยาสูงเกินจริง และทำให้การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาผิดพลาดได้

ในการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้วัดระดับยาสูงสุดในเลือด ณ เวลาที่ 60 นาทีหลังเริ่มให้ยา แต่ใช้วิธีการหาค่าระดับยาสูงสุดในเลือดโดยวิธี extrapolate จากระดับยาในเลือด 2 จุดซึ่งอยู่ในช่วงการขจัดยา หรือ ณ เวลาหลังจากที่ยามีการกระจายตัวเสร็จสิ้นสมบูรณ์ (ในการวิจัยครั้งนี้เลือกเวลาที่ 2.5 ชั่วโมงหลังสิ้นสุดการให้ยา เพื่อให้แน่ใจว่าเป็นการวัดระดับยาหลังสิ้นสุดการกระจายยาแล้ว เนื่องจากพบว่าระยะเวลาที่นานที่สุดที่ยามีการกระจายยาเสร็จสิ้นหลังเริ่มให้ยาของผู้ป่วยคือประมาณ 2.26 ชั่วโมง) ไปยังเวลาที่สิ้นสุดการให้ยาทางหลอดเลือดดำ โดยยึดหลักการที่ว่าหากยามีการกระจายยาเสร็จสิ้นแล้ว เส้นกราฟระหว่างระดับยาและเวลาต่างๆที่วัดระดับยาจะต้องมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง ดังนั้นเมื่อลากเส้นกราฟจากช่วงเวลาที่เราแน่ใจว่าสิ้นสุดการกระจายยาไปตัดแกน Y ซึ่งเป็นเวลาที่สิ้นสุดการให้ยาจะเป็นระดับยาสูงสุดหลังให้ยา อย่างไรก็ตามการวัดระดับยาสูงสุดโดยวิธีนี้ผู้ปฏิบัติต้องแน่ใจว่าระดับยาในเลือด 2 จุดหลังนั้นต้องอยู่ในช่วงที่สิ้นสุดการกระจายยาแล้วจริงๆ

ค่าปริมาตรการกระจายยา (Vd) และค่าการขจัดยา (CI) ในผู้ป่วยนิวัทรพิลด้าและมีไข้ เทียบกับค่าที่คำนวณได้จากการทำนายในกลุ่มประชากร

จากผลการศึกษาในครั้งนี้ซึ่งทำในผู้ป่วยโรคมะเร็งและมีภาวะนิวัทรพิลด้าและมีไข้ พบว่าค่าปริมาตรการกระจายยาและการขจัดยา amikacin มีค่าสูงกว่าค่าที่ทำนายจากกลุ่มประชากรอย่างมีนัยสำคัญ (0.33 ± 0.08 ลิตร/กก.เทียบกับ 0.25 ลิตร/กก., $[P = 0.003]$ และ 0.11 ± 0.05 ลิตร/ชม./กก.เทียบกับ 0.06 ± 0.02 ลิตร/ชม./กก., $[P=0.0005]$ ตามลำดับ) ซึ่งค่าการขจัดยาที่ได้จากการวิจัยนี้เมื่อคิดหน่วยเป็นลิตร/ชม.จะได้เท่ากับ 6.20 ± 2.67 ลิตร/ชม.

Manney และ Hutson (16) พบว่า Vd ของยากุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์เท่ากับ 0.41 ± 0.13 ลิตร/กก. (อยู่ในช่วง $0.20-0.65$ ลิตร/กก.) จากผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตจางจำนวน 32 ราย ส่วนการศึกษาของ Davis และคณะ (17) ในผู้ป่วยภาวะนิวัทรพิลด้าและมีไข้จำนวน 28 คน พบค่า Vd และ CI ของ

amikacin สูงกว่าค่าที่ทำนายจากกลุ่มประชากรอย่างมีนัยสำคัญโดยมีค่าเท่ากับ 0.38 ± 0.13 ลิตร/กก. (อยู่ในช่วง $0.16-0.66$ ลิตร/กก.) และ 1.51 ± 0.92 ลิตร/ชม./กก. (อยู่ในช่วง $0.34-3.79$ ลิตร/ชม./กก.) ตามลำดับซึ่งมีความแปรปรวนมาก นอกจากนี้ยังพบว่าค่า Vd และค่า CI ของ amikacin ในผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้จากการศึกษาของ Zeitany และคณะ (18) มีค่าเท่ากับ 0.40 ± 0.1 ลิตร/กก. และ 7 ± 2.93 ลิตร/ชม.ตามลำดับ ส่วนการศึกษาของ Kaojarern และคณะ (19) พบ Vd และ CI ของ amikacin มีค่าเท่ากับ 0.4 ลิตร/กก. และ 0.13 ลิตร/ชม./กก. ตามลำดับ

จากค่าปริมาตรการกระจายและค่าการขจัดยาดังกล่าวข้างต้นซึ่งส่วนใหญ่เป็นผลที่ได้จากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยชาวต่างประเทศ เมื่อเทียบกับการวิจัยครั้งนี้ซึ่งเป็นการศึกษาในคนไทย ถึงแม้ว่าการวิจัยครั้งนี้จะมีจำนวนผู้ป่วยไม่มากแต่ก็พอสรุปได้ว่า มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันคือค่าปริมาตรการกระจายและค่าการขจัด amikacin ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งจะมีปริมาตรการกระจายและค่าการขจัดยาสูงกว่าปกติหรือผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่ไม่มีภาวะดังกล่าว ดังนั้นการให้ขนาดยาตามที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำไว้หรือให้ขนาดยาที่ไม่เฉพาะเจาะจงสำหรับกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวอาจไม่เหมาะสม

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาดูค่าปริมาตรการกระจายในผู้ป่วยแต่ละราย พบว่าค่าต่ำสุดและค่าสูงสุดมีช่วงห่างกันมาก (0.21 และ 0.49 ลิตร/กก ตามลำดับ) แสดงว่าผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้มีความหลากหลายทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละคนสูง ดังนั้นการให้ขนาดยาโดยอาศัยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนเพื่อปรับขนาดยาจึงน่าจะเป็นวิธีที่เหมาะสม เพราะนอกจากจะทำให้ผลในการรักษาที่ดีแล้วยังช่วยลดความเป็นพิษจากการใช้ยา amikacin เป็นเวลานานและช่วงลดค่าใช้จ่ายในการรักษาอีกด้วย

ค่าการขจัดยาที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจอธิบายถึงความสัมพันธ์กับปัจจัยในต่อผู้ป่วยได้คือ การมีไข้ เนื่องจากการมีไข้จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยา โดยเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและเพิ่ม cardiac output ทำให้เพิ่มการไหลเวียนโลหิตของเลือดไปเลี้ยงที่ไตและเพิ่มการกรองผ่านโกลเมอรูลัสทำให้มีผลต่อการขจัดยาได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีไข้ย่อมจะมีอัตราการขจัดยาสูงขึ้น

ส่วนค่าปริมาตรการกระจายที่สูงขึ้นนี้ อาจอธิบายได้คือ การมีน้ำหนักตัวต่ำกว่า Ideal body weight (IBW) เนื่องจากได้มีผู้ทำการศึกษา (71) พบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า IBW จะมีปริมาตรการกระจายต่อน้ำหนักตัวที่สูงกว่าผู้ป่วยปกติทั่วไป เมื่อดูผลการวิจัยในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 71.23 (10 ราย) มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า IBW ดังแสดงในตารางที่ 6

การศึกษาของ Davis และคณะ (17) ในผู้ป่วยภาวะนิ่วโพสไตต์และมิใช่ซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งพบว่าค่าระดับอัลบูมินที่ต่ำกว่าปกติมีความสัมพันธ์กับค่าปริมาตรการกระจายยาที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยเชื่อว่าค่าอัลบูมินที่ต่ำจะทำให้สารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid) เพิ่มขึ้นจากการมีของเหลวรั่วจากภายในหลอดเลือดเข้าไปในที่ว่างระหว่างเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังหรือเข้าไปสู่ที่ว่างในร่างกาย ทำให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์มีการกระจายไปสู่สารน้ำนอกเซลล์อย่างมาก ดังนั้นค่าปริมาตรการกระจายยาจึงสูงขึ้น แต่ทว่าในการวิจัยในครั้งนี้พบผู้ป่วยมีค่าอัลบูมินที่วัดได้อยู่ในช่วงปกติโดยมีเพียงรายเดียวที่มีค่าอัลบูมินต่ำคือ 20 กรัม/ลิตร (ผู้ป่วยรายที่ 11) ถึงแม้ว่าค่าอัลบูมินที่ได้นี้จะไม่ใช่ค่าที่วัดในวันที่ทำการเจาะเลือดทุกราย โดยทำการวัดระดับอัลบูมินห่างจากวันที่ทำการเจาะเลือดเกิน 5 วันเพียง 1 รายและไม่ได้มีการวัดค่าอัลบูมินเลยอีก 1 ราย แต่ก็ถือได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าระดับอัลบูมินอยู่ในช่วงปกติ เนื่องจากในแต่ละวันตับจะสร้างอัลบูมินประมาณวันละ 12 กรัม นอกจากนี้อัลบูมินยังมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว (ประมาณ 20 วัน) ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าค่าปริมาตรการกระจายยาที่สูงขึ้นในการวิจัยครั้งนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับค่าอัลบูมินในตัวผู้ป่วยเช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมาไม่พบว่าค่าปริมาตรที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับค่าอัลบูมินในตัวผู้ป่วย (19-20)

Kaojarern และคณะ (19) ได้หาความสัมพันธ์ของ creatinine clearance, ฮีโมโกลบิน(hemoglobin), อุณหภูมิในร่างกาย และค่าอัลบูมิน ต่อค่าปริมาตรการกระจายยาและค่าการขจัดยาที่สูงขึ้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวเช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Higa และคณะ (20) ก็ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาตรการกระจายยาหรือค่าการขจัดยาที่สูงต่ออายุ, เพศ, ชนิดมะเร็ง, จำนวนเม็ดเลือดขาวและค่าอัลบูมิน

อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าปริมาตรการกระจายยาและการขจัดยาที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะอธิบายถึงกลไกการเกิดได้ไม่ชัดเจน (อธิบายได้เพียงบางส่วนด้วยค่าน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่ต่ำกว่า IBW และการมีไข้ของผู้ป่วย) ทั้งนี้อาจจะมีปัจจัยอื่น ๆ อีกที่มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายยาและการขจัดยาที่สูงขึ้น ซึ่งคงต้องมีการศึกษาเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากพอ และต้องจำกัดปัจจัยบางอย่างในตัวผู้ป่วยแต่ละคนให้เหมือนกันมากที่สุดเพื่อที่จะได้เห็นผลชัดเจน

การประเมินประสิทธิภคย (efficacy) ในการรักษาของ amikacin โดยอาศัยคุณสมบัติของยาทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เป็นตัวชี้วัด

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าอัตราส่วนของระดับยาสูงสุดในเลือดต่อ MIC ของเชื้ออย่างน้อย 8:1 ถึง 10:1 จะมีประสิทธิผลในการรักษาที่ดีประกอบกับการศึกษาทางคลินิกที่ให้ผลการรักษาที่ดีขึ้นเมื่อระดับ

ยาสูงสุดในเลือดสูงขึ้นและถ้ามากกว่า 10:1 จะมีฤทธิ์ในการป้องกันการดื้อยาของเชื้อได้ (6, 7, 11, 21) รวมทั้งผลที่ได้จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบร่วมด้วย จะมีความต้องการระดับยาในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนิ่วโรฟิลต่ำ (15) ประกอบกับผลการรักษาที่พบว่า ยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์มีคุณสมบัติคือมี PAE ต่อแบคทีเรียแกรมลบโดยที่ระดับยาสูงสุดในเลือด ยิ่งสูง, PAE ของยาจะยิ่งยาวนาน (10-14) และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองจะพบว่า PAE ของยาจะสั้นลง เมื่อมีภาวะนิ่วโรฟิลต่ำ (53) จึงเป็นเหตุผลว่าผู้ป่วยที่มีภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้จึงควรที่จะได้รับยาในขนาดสูงขึ้นกว่าผู้ป่วยปกติที่ไม่มีภาวะดังกล่าว

จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้น ในการวิจัยครั้งนี้ซึ่งทำในผู้ป่วยที่มีภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้จึงกำหนดให้ค่าอัตราส่วนของระดับยาสูงสุดในเลือดและค่า MIC มีค่าอย่างน้อยเท่ากับ 10 และกำหนดให้ระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่าต่ำสุดคือ 30 มก./ลิตร (ค่า MIC ที่กำหนดนี้มีค่าเท่ากับ 3 มก./ลิตร ซึ่งเป็นค่าสูงสุดที่ได้เชื้อ *P.auruginosa* ในการวิจัยครั้งนี้) ซึ่งในทางปฏิบัติการให้ยาในขนาดที่สูงกว่านี้จะช่วยเสริมฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเพิ่มขึ้นเนื่องจากสมการอยู่ในรูปของเครื่องหมายมากกว่าหรือเท่ากับ

จากผลการวิจัยในครั้งนี้นำมาแสดงในตารางที่ 12, รูปที่ 5 พบว่ามีผู้ป่วย 6 รายที่มีค่าระดับยาสูงสุดในเลือดต่ำกว่าที่กำหนดคือน้อยกว่า 30 มก./ลิตร แสดงว่าหากผู้ป่วยมีการติดเชื้อ *P.auruginosa* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 3 มก./ลิตร โอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับขนาดยาสูงสุดในเลือดตามต้องการ ($C_{max} \geq 30$ มก./ลิตร) มีเพียงร้อยละ 57.14 จากขนาดยาที่แพทย์สั่ง และถ้าหาก เชื้อ *P.auruginosa* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 4 มก./ลิตร โอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับขนาดยาสูงสุดในเลือดตามต้องการ ($C_{max} \geq 40$ มก./ลิตร) มีเพียงร้อยละ 14.29 จากขนาดยาที่แพทย์สั่ง เมื่อนำมาปรับขนาดใหม่ให้ได้รับระดับยาสูงสุดเท่ากับ 30 มก./ลิตรและมีระดับยาต่ำสุดเท่ากับ 1 มก./ลิตร เพื่อนำมาใช้เป็นขนาดยาเริ่มต้นในการรักษาเบื้องต้นแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก่อนที่ จะทราบผลการเพาะเชื้อในผู้ป่วย พบว่าการให้ขนาดยา ยิ่งต่ำมากเท่าไรก็จะมีโอกาสสูงที่ล้มเหลวในการรักษา เนื่องจากระดับยามีค่าต่ำเกินไป ดังนั้นผลในการรักษาอาจจะเป็นผลในการฆ่าเชื้อของยาอีกตัวเช่นกลุ่มเตฟฟา โรสปอรินส์เพียงตัวเดียว ทำให้เป้าหมายในการใช้ยาร่วมกันไม่ได้ผลเต็มที่โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง เช่น *P.auruginosa* ที่มีค่า MIC สูงๆ ในการวิจัยครั้งนี้ได้ค่า MIC สูงสุดของ *P.auruginosa* เท่ากับ 3 มก./ลิตร ดังนั้นขนาดยาเริ่มต้นที่ควรให้แก่ผู้ป่วยเมื่อยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อ จึงไม่ควรที่จะต่ำกว่า 18 มก./กก. (จากตารางที่ 14) เพื่อให้ผู้ป่วยทุกรายมีระดับยาในเลือดตามต้องการ ($C_{max} \geq 30$ มก./ลิตร) และสามารถครอบคลุมเชื้อ *P.auruginosa* ที่มีค่า MIC เท่ากับ 3 มก./ลิตร และเมื่อพิจารณาโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตโดยดูค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดจากขนาดยาที่ให้ดังแสดงในตารางที่ 15 พบว่าการให้ขนาดยา 15 ถึง 20 มก./กก. จะมีระดับยาต่ำสุดที่คำนวณเมื่อให้ขนาดยาแต่ละขนาดเกินค่าที่ตั้งไว้ในการศึกษาอยู่ 1 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยรายเดียวกัน และพบว่าเป็นผู้ป่วยรายเดียวกับผู้ป่วยที่มีค่า C_{min} สูงสุดในแต่ละขนาดยาที่ให้โดยมีค่า creatinine clearance ก่อนให้ยาต่ำกว่า 50 มล./นาที แสดงว่าไตมีการทำงานลดลงซึ่งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต ดังนั้นหลังจากให้ขนาดยาเริ่มต้นแก่ผู้ป่วยที่

มีการทำงานของไต ลดลงคือคำนวณได้ creatinine clearance ต่ำกว่า 50 มล./นาที ควรที่จะมีการติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาโดยอาศัยค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยในการคำนวณโดยการขยายระยะห่างของการให้ยา เพื่อลดการสะสมของยาที่ไต

เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้ในต่างประเทศ พบว่าขนาดยาที่ใช้เมื่อมีการบริหารยาแบบวันละครั้งคือ 20 มก./กก. (30-32) ซึ่งสูงกว่าขนาดที่ได้จากการวิจัยในครั้งนี้ ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยชาวต่างชาติมีค่าแตกต่างจากผู้ป่วยชาวไทย หรืออาจจะเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้มีจำนวนน้อยเกินไป เพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยชาวไทยจึงต้องมีการศึกษาต่อไปจากจำนวนผู้ป่วยที่มากกว่านี้อย่างมากในอนาคตและควรที่จะมีการประเมินผลทางคลินิกควบคู่ไป

5.1.2 ความเป็นพิษต่อไต

amikacin มีความเป็นพิษต่อไตเช่นเดียวกับยาตัวอื่นในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ การลดโอกาสในการพิษต่อไตนั้นสามารถทำได้โดยการควบคุมระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough level หรือ Cmin) และการลดความถี่ในการให้ยาโดยการขยายช่วงระยะเวลาในการให้ยาแต่ละครั้ง เพื่อให้ไตสามารถขจัดยาได้ทันและลดการสะสมของยาในไตได้ ดังนั้นการบริหารยาแบบวันละครั้งจึงได้รับความนิยมเพิ่มขึ้น รวมถึงการรักษาในผู้ป่วยภาวะนิ่วโรฟิลต่ำและมีไข้ด้วย

การวิจัยครั้งนี้พบมีผู้ป่วย 1 ราย (รายที่ 12) ที่แพทย์สั่งหยุดยา เนื่องจากผู้ป่วยบอกว่ามีอาการหูอื้อ ซึ่งไม่ได้มีการใช้เครื่องมือเพื่อทดสอบ เนื่องจากไม่ใช้วัตถุประสงค์ในการวิจัยในครั้งนี้และการทดสอบการเกิดพิษต่อหูนั้นต้องอาศัยเครื่องมือและความชำนาญในการทดสอบที่ยุ่งยาก

เมื่อดูความเป็นพิษต่อไตของยา จากการวิจัยครั้งนี้พบความเป็นพิษต่อไตจาก amikacin 1 รายคือผู้ป่วยรายที่ 11 โดยมีการเปลี่ยนแปลงค่า serum creatinine เมื่อเทียบกับค่าที่วัดได้ก่อนให้ยาเพิ่มขึ้น 56 ไมโครโมล/ลิตร (156 ไมโครโมล/ลิตร เมื่อเทียบกับค่าที่วัดก่อนให้ยาคือ 100 ไมโครโมล/ลิตร) ดังตารางที่ 16 และมีค่า BUN สูงกว่าปกติคือ 12 มิลลิโมล/ลิตร (เทียบกับค่าปกติคือ 3.6–9.2 มิลลิโมล/ลิตร) ในวันที่ 10 หลังจากเริ่มให้ยา ส่วนผู้ป่วยอีก 13 รายไม่พบว่ามีข้อบ่งชี้ว่ามีความเป็นพิษต่อไต เมื่อพิจารณาความแตกต่างในรายละเอียดของผู้ป่วยรายที่ 11 และผู้ป่วยรายอื่น พบว่าขนาดยาต่อน้ำหนักตัวที่ผู้ป่วยได้รับและค่าระดับยาสูงสุดในเลือดไม่มีความแตกต่างกัน

เมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสต่อการเกิดพิษต่อไตของยาในผู้ป่วยรายที่ 11 พบว่าเมื่อดูสภาพการทำงานของไตก่อนได้รับยาพบว่า มีระดับ serum creatinine และ creatinine clearance อยู่ในช่วงปกติดังตารางที่ 1 และเมื่อพิจารณายาอื่นๆที่ใช้ร่วมและระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา พบว่านอกเหนือจาก ceftazidime แล้วผู้ป่วยยังได้รับ amphotericin B ร่วมด้วยเมื่อใช้ amikacin ไปแล้ว 3 วัน และพบว่าระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ amikacin ในการรักษารวมทั้งหมดคือ 10 วัน แต่เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยรายอื่นที่มีปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสต่อการเกิดพิษต่อไตร่วมด้วย พบว่าในผู้ป่วยรายที่ 2, รายที่ 9 และรายที่ 10 มีการทำงานของไตลดลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยรายที่ 11 โดยดูจากค่า serum creatinine และ creatinine clearance ก่อนได้รับยา และเมื่อพิจารณายาอื่นๆที่ใช้ร่วมในขณะที่ใช้ amikacin พบว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไตเนื่องจากยาที่ได้รับยาที่เป็นปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วยเช่น amphotericin B, acyclovir, clindamycin ดังแสดงในตารางที่ 7 นอกจากนี้เมื่อพิจารณาการใช้ amphotericin B ร่วมกับ amikacin ในผู้ป่วยรายที่ 7 และรายที่ 13 พบว่าระยะเวลาที่ใช้ยาร่วมกันไม่แตกต่างกับผู้ป่วยรายที่ 11 อย่างไรก็ตามถึงแม้ผลการวิจัยครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างของความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตระหว่างผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตและไม่เกิดพิษต่อไตเนื่องจากยา แต่ก็แสดงให้เห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วยภาวะนิ่วโพสไตต์และมีไข้มีโอกาสสูงที่จะได้รับยาที่มีความเป็นพิษต่อไตมาก ดังนั้นจึงมีความเสี่ยงสูงในการเกิดพิษต่อไตจากยามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น

และเมื่อพิจารณาระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough level หรือ Cmin) ณ เวลา 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยรายที่ 11 พบว่ามีค่าน้อยกว่า 0.8 มก./ลิตรซึ่งเป็นค่าต่ำกว่าค่าที่เคยแนะนำไว้ (ระดับยาต่ำสุดไม่เกิน 5 มก./ลิตร) เพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อไตสำหรับ amikacin จากผลที่ได้นี้แสดงให้เห็นว่าการพิจารณาระดับยาต่ำสุดในเลือด ณ เวลา 24 ชั่วโมงสำหรับการให้ยาวันละครั้งเป็นตัวพิจารณาถึงความเป็นพิษต่อไตอย่างเดียวในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วยในระหว่างการใช้ amikacin อาจไม่เหมาะสม ซึ่งอาจต้องพิจารณาตัวชี้วัดอื่นร่วมด้วยในระหว่างการใช้ยาเช่นการติดตามระดับ serum creatinine, BUN หรืออาการอื่นๆที่บ่งบอกการเกิดพิษต่อไต

จากการศึกษาของ Bertino และคณะ (68) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตและปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไต โดยมีการปรับขนาดยาในระหว่างการรักษาด้วยค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย (IPM) ในผู้ป่วย 1498 ราย พบว่าการปรับขนาดยาตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนในการวิจัยครั้งนั้นจะมีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตต่ำกว่าค่าที่เคยรายงานมาก่อน จึงเชื่อว่าการปรับขนาดยาตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละคนจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตให้ต่ำลงได้

จากผลที่ได้ในการวิจัย พบว่าผู้ป่วยภาวะนิ่วโพสไตต์และมีไข้มีโอกาสสูงที่จะได้รับยาตัวอื่นที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วยในขณะที่ใช้ amikacin ในการรักษา ซึ่งดูเหมือนว่าการใช้ยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์อาจไม่เหมาะสมในการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ทว่ายาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์โดยเฉพาะ

amikacin พบว่าเชื้อยังไวต่อยาอยู่มากจากรายงานที่พบในประเทศไทย (72-73) นอกจากนี้ยายังมีราคาไม่แพงเมื่อเทียบกับยาในกลุ่มอื่นๆเพื่อใช้รักษาการติดเชื้อซึ่งมักจะใช้เวลาในการรักษานาน จึงทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาถูกกว่าเมื่อใช้ยาในกลุ่มอื่นเช่นยาในกลุ่มคาบาพิแนมหรือยาในกลุ่มคลิโนโลน ซึ่งยาในกลุ่มดังกล่าวควรจะเก็บไว้ใช้ในกรณีที่เป็นเช่นเมื่อใช้ amikacin ไม่ได้ผล เพราะนอกจากจะลดค่าใช้จ่ายในการรักษาแล้ว ที่สำคัญยังช่วยลดโอกาสการดื้อยาของเชื้อในกลุ่มคาบาพิแนมหรือยาในกลุ่มคลิโนโลนได้อีกด้วย จากผลที่ได้ในการศึกษาครั้งนี้และผลที่ได้จากการศึกษาที่ผ่านมาจึงสรุปว่า การป้องกันการเกิดพิษของยาในกลุ่ม อะมิโนไกลัยโคไซด์สำหรับกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวควรที่จะมีการติดตามความเป็นพิษต่อไตอย่างใกล้ชิดเมื่อมีการใช้ยานานๆโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย นอกจากนี้ยังเชื่อว่าการปรับขนาดยาตามเภสัชจลนศาสตร์ในตัวผู้ป่วย (ซึ่งมีค่าแตกต่างกันมากในแต่ละคน โดยเฉพาะในระหว่างกลุ่ม) น่าจะช่วยลดความเป็นพิษต่อไตได้จากการปรับขนาดยาใหม่เพื่อให้ได้ระดับยาต่ำสุดในเลือดตามต้องการแล้ว ยังช่วยปรับขนาดยาให้มีระดับสูงสุดในเลือดตามต้องการเพื่อผลในการรักษาได้สูงสุดอีกด้วย

5.2 สรุปผลการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ได้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ 14 ราย มีอายุอยู่ในช่วง 20-63 ปี คิดเป็นอายุเฉลี่ย 40.21 ± 14.87 ปี แบ่งเป็นเพศชาย 9 ราย (64.29%) และเพศหญิง 5 ราย (35.71%) พบผู้ป่วยมีการติดเชื้อในกระแสโลหิต 42.86% และมีการติดเชื้อก้อนฝีใต้คางอีก 7.14% โดยเชื้อก่อโรคที่พบส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบเกิดจาก *P. aeruginosa* และ *E. coli* มากที่สุด ผลที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ดังนี้

ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการเจาะวัดระดับยาในเลือดซึ่งแน่ใจว่าเป็นเวลาที่สิ้นสุดการกระจายยาจากการบริหาร amikacin แบบวันละครั้งในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ เพื่อนำไปคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้อย่างถูกต้องคือไม่ต่ำกว่า 2.26 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำ

ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายยาและค่าเฉลี่ยการขจัด amikacin ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ มีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าปริมาตรการกระจายยาที่ใช้โดยทั่วไปและค่าการขจัดยาที่ได้จากการทำนายของกลุ่มประชากร (0.33 ± 0.08 เทียบกับ 0.25 ลิตร/กก., [$P = 0.003$] และ 0.11 ± 0.05 เทียบกับ 0.06 ± 0.02 ลิตร/ชม./กก., [$P = 0.0005$] ตามลำดับ)

ขนาดยาที่แพทย์สั่งใช้ในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้โดยให้ขนาดยาเท่ากับขนาดยาที่แนะนำแก่ผู้ป่วยทั่วไปจะมีโอกาสสูงที่จะได้ค่าอัตราส่วนของระดับยาสูงสุดในเลือดต่อค่า MIC ต่ำกว่า 10 โดยเฉพาะกรณีที่มีการติดเชื้อรุนแรงเช่น *P. aeruginosa* ที่ต้องการค่า MIC สูงๆ จึงอาจทำให้การรักษาการติดเชื้อ

ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ไม่ได้ผลอย่างเต็มที่ ดังนั้นขนาดยาที่ควรให้เริ่มต้นเมื่อยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อเพื่อให้ค่าระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./ลิตร จากการวิจัยพบว่าไม่ควรต่ำกว่า 18 มก./กก. และพบว่ามีความปลอดภัยสูงในผู้ป่วยที่มี $\text{Clcr} \geq 50$ มล./นาที ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีระดับ $\text{Clcr} < 50$ มล./นาที ควรที่จะมีการติดตามระดับยาในเลือดภายใน 2-3 วันหลังจากได้รับยา

พบการเกิดพิษต่อไตจากยา 1 รายคิดเป็น 7.14 % จากผู้ป่วยที่ได้รับ amikacin เป็นเวลา 10 วันเมื่อใช้ร่วมกับ amphotericin B แต่ไม่พบว่ามีผลแตกต่างระหว่างผู้ที่เกิดพิษต่อไตและผู้ที่ไม่เกิดพิษต่อไตจากยาในกรณีที่ได้รับ amikacin เป็นเวลา 10 วันร่วมกับการได้รับ amphotericin B หรือได้รับยาอื่นที่มีความเป็นพิษต่อไตร่วมด้วย ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อความเป็นพิษต่อไตร่วมด้วยในขณะที่ใช้ amikacin จึงควรมีการติดตามการเกิดพิษต่อไตอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 2 ปัจจัยขึ้นไป

5.3 ข้อเสนอแนะ

การศึกษาครั้งนี้ได้ทำการศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ ซึ่งไม่รวมผู้ป่วยที่มีบาดแผลฉกรรจ์หรือแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวก ตั้งครรภ์ มีภาวะตับแข็งหรือมีภาวะท้องมาน เด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี และผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆที่ไม่ใช่ผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้ เนื่องจากค่าเภสัชจลนศาสตร์และปัจจัยบางอย่างในตัวผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ทำการวิจัยในครั้งนี้

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าในผู้ป่วยบางราย amikacin จะใช้เวลาในการกระจายยามากกว่า 1 ชั่วโมง ดังนั้นค่าระดับยาสูงสุดในเลือดที่ได้จากการเจาะวัดระดับยา ณ เวลา 60 นาทีหลังสิ้นสุดการให้ยาซึ่งถือว่ายามีการกระจายยาเสร็จสิ้นไปแล้ว อาจจะเป็นค่าระดับยาที่สูงเกินจริงทำให้เข้าใจผิดคิดว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้นเพียงพอแล้ว ดังนั้นการประเมินผลการรักษาโดยดูจากค่าระดับยาสูงสุดในเลือดว่าอยู่ในช่วงการรักษาหรือไม่ จึงควรจะใช้เวลาที่เจาะวัดระดับยาสูงสุดในเลือดเป็นตัวพิจารณาด้วย

ผลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้พบค่าปริมาตรการกระจายยาและค่าการขจัดยาในผู้ป่วยภาวะนิวโทรฟิลต่ำและมีไข้จะมีค่าสูงกว่าปกติ ดังนั้นการคำนวณขนาดยาตามที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำไว้หรือให้ขนาดยาที่ไม่เฉพาะเจาะจงสำหรับกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวอาจไม่เหมาะสม เนื่องจากการมีปริมาตรการกระจายยาและค่าการขจัดยาที่สูงอาจจะทำให้ระดับยาในเลือดต่ำเกินไปได้ นอกจากนี้ยังพบว่ามีความหลากหลายทางค่าเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละบุคคล ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรจะมีการติดตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อที่จะสามารถปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละคนได้อย่างเหมาะสม

ขนาดยาเริ่มต้นในการรักษาการติดเชื้อเมื่อยังไม่ทราบผลการเพาะเชื้อที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้ อาจไม่ใช้ค่าที่ถูกต้องอย่างแท้จริง ซึ่งหากทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มากกว่านี้อาจจะได้ค่าที่สูงกว่านี้และควรที่จะมีการประเมินผลทางคลินิกร่วมด้วย นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาปัจจัยอื่นๆในการใช้ amikacin ร่วมด้วยเช่น ความไวของเชื้อในแต่ละโรงพยาบาลอาจไม่เหมือนกัน บางโรงพยาบาลเชื้อยังไวต่อยาอยู่ แต่บางโรงพยาบาลเชื้ออาจจะดื้อ amikacin แล้วดังนั้นทำให้การใช้ amikacin ไม่ได้ผลในการรักษา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Schimptt , S . C . 1986. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am. J. Med. 80(suppl. 50): 13-20.
2. Bodey, G. P. ; Buckley, M. ; Sathe, Y. S. ; and Freireich, E. J. 1996. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann. Intern. Med. 64: 328-39.
3. ชัยสุขลัณฑ์ นิภาวดี. 1994. Febrile neutropenia. Thai. J. Pediatr. 33 (suppl): 23.
4. Anunnatsiri, S. ; Chansung, K. ; Chetchotisakol, P. ; and Sirijerachai, C. 1998. Febrile neutropenia: a retrospective study in Srinagarind hospital. J. Infect. Dis. Antimicrob Agents. 15: 115-122.
5. Moore, R. D. ; Smith, C. R. ; and Lietman, P. S. 1984. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. J. Infect. Dis. 149:443-448
6. Moore, R. D. ; Lietman, P. S. and Smith, C. R. 1987. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J. Infect. Dis. 155: 93-99.
7. Jackson, G. G. ; Lolans, V. T. and Daikos, G. L. 1990. The inductive role of ionic binding in bactericidal and postexposure effects of aminoglycoside antibiotics with implications for dosing. J. Infect. Dis 162: 408-413.
8. Daikos, G. L. ; Lolans, V. T. and Jackson, G. G. 1991. First- exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. Antimicrob. Agents. Chemother. 35: 117-123.
9. Staneva, M. ; Markova, B. ; Atanasova, I. and Terziivanov D. 1994. Pharmacokinetic and pharmacodynamic approach for comparing two therapeutic regimens using amikacin. Antimicrob. Agents. Chemother. 38: 981-985.
10. Karlowsky, J. A. ; Zhanel, G. G. ; Davidson, R. J. and Hoban, D. J. 1994. Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures *in vitro*. J. Antimicrob. Chemother. 33: 937-947.

11. Karlowsky, J. A. ; Zhanel, G. G. ; Davidson, R. J. and Hoban, D. J. 1994. Once-daily aminoglycoside dosing assessed by MIC reversion time with *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents. Chemother. 38: 1165-1168.
12. Vogelman, B. ; Gudmundsson, S. ; Turnigge, J. ; Leggett, J. และ Craig, W. A. 1988. In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. J. Infect. Dis. 157: 287-298.
13. Gerber, A. U. ; et al. 1983. Impact of dosing intervals on activity of gentamicin and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa* in granulocytopenic mice. J. Infect Dis. 147: 910-917.
14. Van Der Auwera, P ; and Klastersky, J. 1987. Serum bactericidal activity and postantibiotic effect in serum of patients with urinary tract infection receiving high-dose amikacin. Antimicrob. Agents. Chemother. 31: 1061-1068.
15. Sculier, J. P. ; and Klastersky, J. 1984. Significance of serum bactericidal activity in gram-negative bacillary bacteremia in patients with and without granulocytopenia. Am. J. Med. 76: 429-435.
16. Manny, R. P.; and Hutson, P. R. 1986. Aminoglycoside volume of distribution in hematology-oncology patients. Clin. Pharm. 5: 629,633.
17. Davis, R. L. ; Lehmann, D. L. ; Stidley, C. A. ; and Neidhart, J. 1991. Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy. Antimicrob. Agents. Chemother. 35: 944-947.
18. Zeitany, R. G.; El Saghir, N. S. ; Santhosh-Kumar, C. R. ; and Sigmon, M. A. 1990. Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. Antimicrob. Agents. Chemother. 34: 702-708.
19. Kaojareern, S. ; Maoleekoonpairoj S. ; and Aticharttakarn, V. 1989. Pharmacokinetics of amikacin in hematologic malignancies. Antimicrob. Agents. Chemother. 33: 1406-1408.
20. Higa, G. M.: and Murray, W. E. 1987. Alterations in aminoglycoside pharmacokinetics in patients with cancer. Clin. Pharm. 6: 963-966.
21. Deziel-Evans, L. M. ; Murphy, J. E. ; and Job, M. L. 1986. Correlation of pharmacokinetic indices with therapeutic outcome in patients receiving aminoglycosides. Clin. Pharm. 5: 319-324.

22. Kashuba, A. D M. ; Nafziger, A. N. ; Drusano, G. L. ; and Bertino, J. S. 1999. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. Antimicrob. Agents. Chemother. 43: 623-629.
23. Damczar, D. J. ; Nafziger, A. N. ; and Bertino, J. S. 1997. Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses; implications for once-daily aminoglycoside dosing. Antimicrob. Agents. Chemother. 41: 1115-1119.
24. Hughes, W.T. ; et al. 1997. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin. Infect. Dis. 1997; 25: 551-73.
25. ชูษณา สวณกระต่ายและคณะ. 2543. Management of febrile neutropenia. ใน : ธานินทร์ อินทรกำรชชัย, บรรณธิการ. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย. หน้า 207-239. กรุงเทพฯ: บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์..
26. Young, L. S. ; Meyer-Dudnik, D. V. ; Hindler, J. ; and Martin, W. J. 1981. Aminoglycosides in the treatment of bacteraemia infections in the immunocompromised host . J. Antimicrob. Chemother. 8: 121-132.
27. Gaya, H. ; 1986. Combination therapy and monotherapy in the treatment of severe infection in the immunocompromised host. Am. J. Med. 80: 149-155.
28. Zinner, S. H. ; and Dudley, M. ; 1986. In vitro models for the study combination antibiotic therapy in neutropenic patients. Am. J. Med. 80: 156-160.
29. Meunier, F. ; Van der Auwera, P. ; Aoun, M. ; Ibrahim, S. ; and Tulkens, P. M. 1991. Empirical antimicrobial therapy with a single daily dose of ceftriaxone plus amikacin in febrile granulocytopenic patients: a pilot study. J. Antimicrob. Chemother. 27: 129-139.
30. The International antimicrobial therapy cooperative group of the European organization for research and treatment of cancer. 1993. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. Ann. Intern. Med. 119: 584-593.
31. Cometta, A. ; et al. 1995. Piperacillin- tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob. Agents. Chemother. 39: 445-452.

32. Cometta, A. ; et al. 1996. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob. Agents. Chemother. 40: 1108-1115.
33. Tod, M. ; Lortholary, O. ; Seytre, D. ; Semaoun, R. ; and Uzzan, B. 1998. Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, severely neutropenic adults. Antimicrob. Agents. Chemother. 42: 849-856.
34. Mathew, S. J. 1995. Aminoglycoside. In : G. E. Schumacher. (ed.), Therapeutic drug monitoring, pp. 237-294. Norwalk (CT): Appleton Lange.
35. ปราโมทย์ ชีรพงษ์. 2541. อะมิโนไกลัยโคไซด์ ใน: อโนชา อุทัยพัฒน์, นงลักษณ์ สุขวานิชศิลป์ (บรรณาธิการ), เภสัชวิทยา เล่ม 2, หน้า 136-161. กรุงเทพมหานคร : นิตยสารการพิมพ์.
36. Chamber, H. F. ; Sande, M. A. 1996. The Aminoglycosides. In: J. G. Hardman, L. E. Limberd, P. B. Molonott, and R. W. Ruddon (eds.), Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9 th ed., pp. 1219-1233. New York: McGraw-Hill.
37. Talley, F. P. ; Louis, T. J. ; O'Keefe, J. P. ; Gorbach, D. L. ; and Bartlett, J. G. 1975. Amikacin therapy for severe gram- negative sepsis emphasis on infections with gentamicin-resistant organisms. Ann. Intern. Med. 83: 484-488.
38. Price, K. E. ; DeFuria, M. D. ; and Pursianno, T. A. 1976. Amikacin an aminoglycoside with marked activity against antibiotic-resistant clinical isolates. J. Infect. Dis. 134: S249-261.
39. Smith, G. R. ; Baughman, K. L. ; Edwards, C. Q. ; Rogers, J. F. ; and Leitman, P. S. 1977. Controlled comparison of amikacin and gentamicin. N. Eng. J. Med. 295: 349-353.
40. Feld, R. ; Valdivieso M. ; Bodey, G. P. ; and Rodriguez, V. 1977. Comparison of amikacin and tobramycin in the treatment of infection in patients with cancer. J. Infect. Dis. 135: 61-66.
41. Musscato, J. J. ; Wilbur, D. W. ; Stout, J. J. ; and Fahlender, R. A. 1991. An evaluation of susceptibility pattern of gram- negative organisms isolated in cancer centres with aminoglycoside usage. J. Antimicrob. Chemother. 27(Suppl.c): 1-7.

42. Bauer, L. A. 2001. Applied Clinical pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill.
43. Devine, B. J. 1974. Gentamicin therapy. Drug. Intell. Clin. Pharm. 8: 650-655.
44. Schwartz, S. N. ; et al. 1978. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. J. Infect. Dis. 138: 499-505.
45. French, M. A. ; et al. 1981. Amikacin and gentamicin accumulation pharmacokinetics and nephrotoxicity in critically ill patients. Antimicrob. Agents. Chemother. 19: 147-152.
46. Lane, A. Z. ; Wright, G. E. ; and Blair, D. C. 1977. Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin; An overview of phase II and phase III experience in the United States. Am. J. Med. 62: 911-918.
47. Facts and Comparisons. 1999. Drug Facts and Comparisons. 55th ed. Missouri: Facts and comparisons.
48. McEvoy GK (editor). 1999. AHFS Drug Information 99. Bethesda: The American Society of Health-System Pharmacists.
49. Sarubbi, F. A. ; and Hull, J. A. 1978. Amikacin serum concentration prediction of levels and dosage guidelines. Ann. Intern. Med. 85: 183-189.
50. Begg, E. J. ; Peddie, B. A. ; Chambers, S. T. and Boswell, D. R. 1992. Comparison of gentamicin dosing regimens using an in vitro model. J. Antimicrob. Chemother. 29: 427-433.
51. Daikos, G. L. ; Jackson, G. G. ; Lolans, V. T. and Livermore, D. M. 1990. Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first- exposure down-regulation. J. Infect. Dis. 162: 414-420.
52. Remmeberg, J. ; and Walder, M. 1989. Postantibiotic effects of imipenem, norfloxacin, and amikacin in-vitro and in-vitro. Antimicrob. Agents. Chemother. 33: 1714-1720.
53. Fantin, B. , Ebert, S. ; Leggett, J. ; Vogelmann, B. ; and Craig, W. A. 1990. Factors affecting duration of in-vivo postantibiotic effect for aminoglycosides against gram negative bacilli. J. Antimicrob. Chemother. 27: 829-836.
54. McDonald, P. J. ; Wetherall, B. L. and Pruij, H. 1981. Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes. Rev. Infect. Dis. 3: 38-44.

55. Tulkens, P. M. 1991. Pharmacokinetic and toxicological evaluation of a once-daily regimen versus conventional schedules of netilmicin and amikacin. J. Antimicrob. chemother. 27(Suppl. C):49-61.
56. Giamarellou, H. ; et al. 1991. Comparative kinetics and efficacy of amikacin administered once or twice daily in the treatment of systemic gram-negative infections. J. Antimicrob. Chemother. 27(Suppl. C):73-79.
57. Marik, P. E. ; Havlik, I. ; Monteagudo, F. S. E. and Lipman, J. 1991. The pharmacokinetics of amikacin in critically ill adult and paediatric patients : comparison of once- versus twice-daily dosing regimens. J. Antimicrob. Chemother. 27(Suppl. C):81-89.
58. Karachalios, G. N. ; et al. 1998. Prospective randomized study of once-daily versus twice- daily amikacin regimens in patients with systemic infections. Int J. Clin Pharmacol. Ther. 36: 561-564
59. Viscoli, C. ; et al. 1991. Serum concentrations and safety of single daily dosing of amikacin in children undergoing bone marrow transplantation. J. Antimicrob. Chemother. 27:113-120.
60. Rozdzinski, E. ; et al. 1993. Once-daily versus thrice-daily dosing of netilmicin in combination with β -lactam antibiotics as empirical therapy for febrile neutropenic patients. J. Antimicrob. Chemother. 31:585-598.
61. Murry, K. R. ; McKinnon, P. S. ; Mitrzyk, B. and Rybak, M. J. 1999. Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. Pharmacotherapy. 19: 1252-1260.
62. Freeman, C. D. ; Nicolau, D. P. ; Belliveau, P. P. ; and Nightingale, C. H. 1997. Once-daily dosing of aminoglycoside : review and recommendations for clinical practice. J. Antimicrob. Chemother. 39:677-686.
63. Prins, J. M. ; Koopmans, R. P. ; Buller, H. R. ; Kuijper, E. J. ; and Speelman, P. 1995. Easier monitoring of aminoglycoside therapy with once-daily dosing schedules. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 14: 531-535.
64. Nicolau, D. P. ; et al. 1995. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob. Agents. Chemother. 39: 650-655.

65. Chernow, D. 1994. Essentials of critical care pharmacology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
66. Laser, T.S. ; Rotschafer, J. C. ; Strand, L. M. ; Solem, L. D. ; and Zaskc, D. E. 1982. Gentamicin dosing error with four commonly used nomograms. JAMA. 248:1190-1193.
67. Erdman, S. M. ; Rodvold, K. A. ; and Pryka, R. D. 1991. An updated comparison of drug dosing method part III; aminoglycoside antibiotics. Clin. Pharmacokinet. 20: 374-388.
68. Bertino, J. S. ; et al. 1993. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside- associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. J. Infect. Dis. 167: 173-179.
69. Cockcroft, D. W. ; and Gault, M. H. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 16: 31-41.
70. Sawchuk, R. J. ; and Zaske, D. E. 1976. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients. J. Pharmacokinet. Biopharm. 4:183-194.
71. Tointon, M. M. ; Job, M. L. ; Peltier, T. T. ; Murphy, J. E. and Ward, E. S. 1987. Alterations in aminoglycoside volume of distribution in patients below ideal body weight. Clin. Pharm. 6: 160-164.
72. Jayanetra, P. ; et al. 1993. A study of antimicrobial resistance among gram-negative bacteria in patients hospitalized in the ICU of university. J. Infect Dis. Antimicrob Agent. 11:9-16.
73. Leelasupasri, S. ; and Chantaratchada, S. 1998. Antimicrobial resistance of gram-negative bacilli in the intensive care units of Phramongkutklao hospital. J. Infect Dis. Antimicrob Agents. 15: 9-14.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

สมการคำนวณที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้

1. สมการที่ใช้คำนวณค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย

1.1 การหาค่าคงที่การขจัดยา (K_e หรือ β) หน่วยเป็น ชม.⁻¹

$$K_e = \frac{\ln(C_1/C_2)}{\Delta t} \quad - \text{สมการที่ 1.1}$$

ในการวิจัยครั้งนี้ C_1 = ระดับยาในเลือด ณ เวลาที่ 2.5 ชม. หลังจากหยุดให้ยาทางหลอดเลือดดำ

C_2 = ระดับยาในเลือด ณ เวลาที่ 6 ชม. หลังจากหยุดให้ยาทางหลอดเลือดดำ

1.2 ค่าปริมาตรการกระจายตัว หรือ Volume of distribution (V_d) มีหน่วยเป็น ลิตร โดยใช้สมการของ Sawchuk และ Zaske (70) ดังนี้

$$V_d = \frac{K_0 \times (1 - e^{-k_e \cdot IT})}{k_e \times (\text{Peak} - \text{trough} \cdot e^{-k_e \cdot IT})} \quad - \text{สมการที่ 1.2}$$

1.2

เมื่อ Peak คือ ระดับยาสูงสุดที่ได้จากเส้นกราฟ (มก./ชม.)

trough คือ ระดับยาล่าสุดก่อนให้ยาที่วัดได้จริง (มก./ชม.)

IT หรือ duration of infusion คือ ระยะเวลาในการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (ชม.)

K_0 คือ อัตราการหยดยาเข้าสู่เส้นเลือด (มก./ชม.)

1.3 ค่าครึ่งชีวิตการขจัด หรือ $T_{1/2}$ มีหน่วยเป็น ชม.

$$T_{1/2} = 0.693 / K_e \quad - \text{สมการที่ 1.3}$$

1.4 ค่าการขจัด amikacin หรือ amikacin Clearance (Cl) มีหน่วยเป็น ลิตร/ชม.

$$Cl = Ke \times Vd \quad - \text{สมการที่ 1.4}$$

1.5 ขนาดยาหรือ Dose (D) มีหน่วยเป็นมก. คำนวณโดยใช้สมการของ Sawchuke และ Zaske (70) ดังนี้

$$D = \frac{Ke \times Vd \times C_{pmax-g} \times (1 - e^{-Ke \cdot \tau}) \times IT}{1 - e^{-Ke \cdot IT}} \quad - \text{สมการที่ 1.5}$$

เมื่อ C_{pmax-g} = ระดับยาสูงสุดในเลือดที่ต้องการ (มก./ลิตร)

τ = ระยะห่างในการให้ยาแต่ละครั้ง (ชม.)

1.6 ระดับยาสูงสุดในเลือดหลังสิ้นสุดการให้ยา หรือ C_{max} มีหน่วยเป็นมก./ลิตร คำนวณโดยใช้สมการของ Sawchuke และ Zaske (70) ดังนี้

$$C_{max} = \frac{D \times (1 - e^{-Ke \cdot IT})}{IT \times Ke \times Vd \times (1 - e^{-Ke \cdot \tau})} \quad - \text{สมการที่ 1.6}$$

1.7 ระดับยาต่ำสุดในเลือดก่อนให้ยาครั้งต่อไป หรือ C_{min} มีหน่วยเป็น มก./ลิตร คำนวณโดยใช้สมการของ Sawchuke และ Zaske (70) ดังนี้

$$C_{min} = \frac{D \times (e^{-Ke \cdot IT} - 1)}{IT \times Vd \times (e^{-Ke \cdot \tau} - 1)} \quad - \text{สมการที่ 1.7}$$

1.8 การคำนวณน้ำหนักสำหรับให้ยาหรือ Dosing weight (DW) มีหน่วยเป็นกก. - สมการที่ 1.8

- ถ้าน้ำหนักตัวของผู้ป่วยหรือ Total body weight (TBW) มีน้ำหนักน้อยกว่า ideal body weight (IBW) ให้ใช้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยเป็น Dosing weight
- ถ้าน้ำหนักตัวของผู้ป่วยมีค่ามากกว่า IBW ให้ใช้ IBW เป็น Dosing weight แทน (43)

$$IBW \text{ เพศชาย} = 50 \pm 2.3 \times (\text{ส่วนสูงเป็นนิ้ว} - 60)$$

$$IBW \text{ เพศหญิง} = 45.5 \pm 2.3 \times (\text{ส่วนสูงเป็นนิ้ว} - 60)$$
- ถ้าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมากกว่า IBW เกินร้อยละ 20 ให้ใช้สมการต่อไปนี้คือน้ำหนักตัว (44)

$$\text{Dosing weight} = \text{IBW} + 0.4 \times (\text{ABW} - \text{IBW})$$

1.9 ค่า creatinine clearance (Clcr) มีหน่วยเป็น มล./นาที คำนวณโดยใช้สมการ Cockcroft และ Gault ดังนี้ (69)

$$\text{Clcr เพศชาย} = \frac{(140 - \text{อายุ}) \times \text{น้ำหนัก}}{72 \times \text{Scr}} \quad - \text{สมการที่ 1.9}$$

$$\text{Clcr เพศหญิง} = \text{Clcr เพศชาย} \times 0.85$$

เมื่อ Scr คือ serum creatinine มีหน่วยเป็น มก./ดล. (88.4 ไมโครโมล/ลิตร = 1 มก./ดล.)

2 สมการที่ใช้คำนวณค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยจากค่าที่ได้จากการทำนายในกลุ่มประชากร

2.1 สมการที่ใช้หาค่า Ke ของยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ (34,45) มีหน่วยเป็น ชม.^{-1}

$$\text{Ke}_{\text{pop}} = 0.00293 (\text{Clcr}) - 0.014 \quad - \text{สมการที่ 2.1}$$

2.2 ค่า Cl ที่ได้จากการทำนายในกลุ่มประชากรมีหน่วยเป็น ลิตร./ชม./กก.

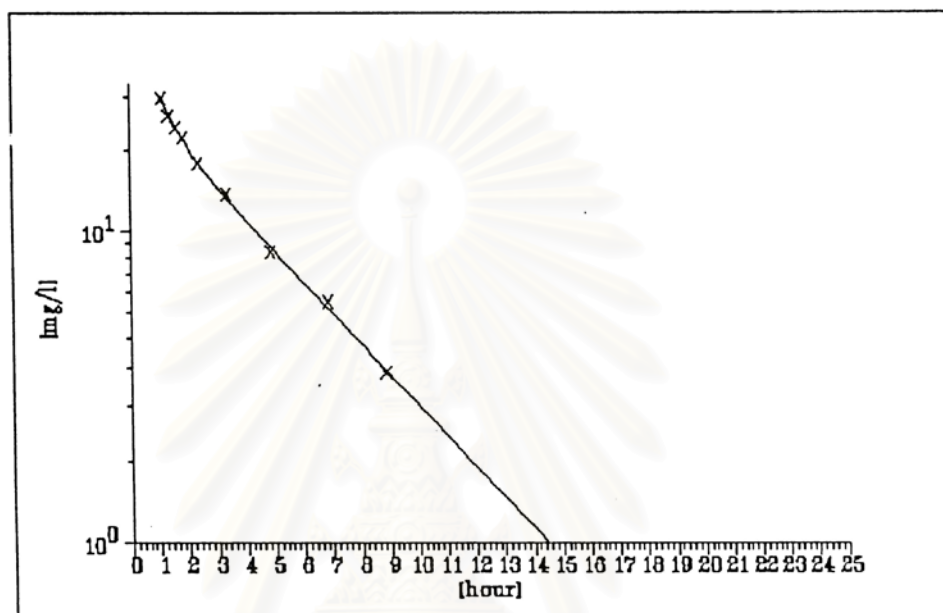
$$\text{Cl}_{\text{pop}} = \text{Ke}_{\text{pop}} \times 0.25 \quad - \text{สมการที่ 2.2}$$

2.3 ค่า Vd_{pop} ของยาอะมิโนกลัยโคไซด์ที่ใช้โดยทั่วไปคือ 0.25 ลิตร/ชม.

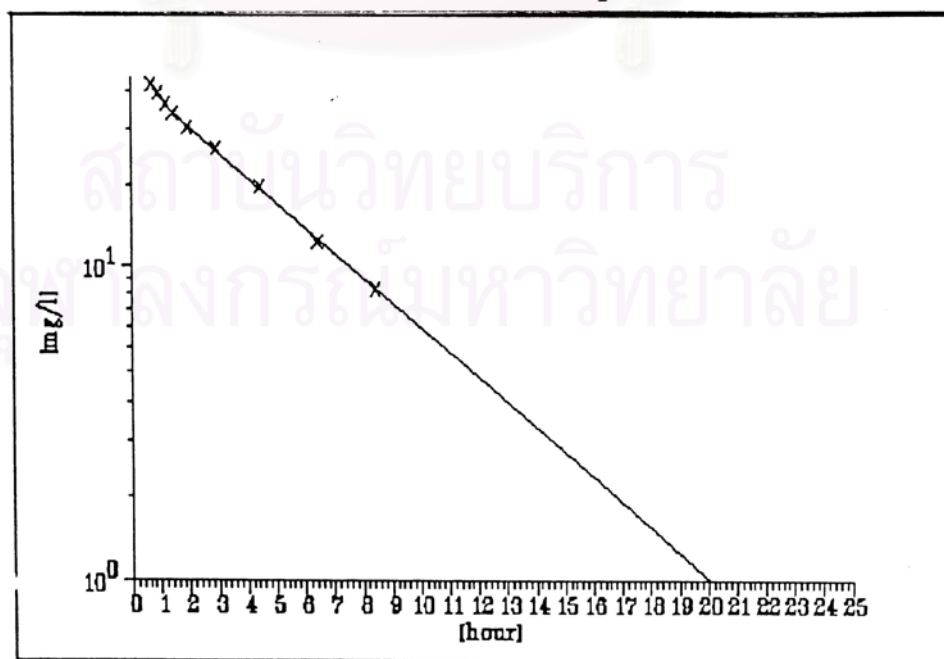
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

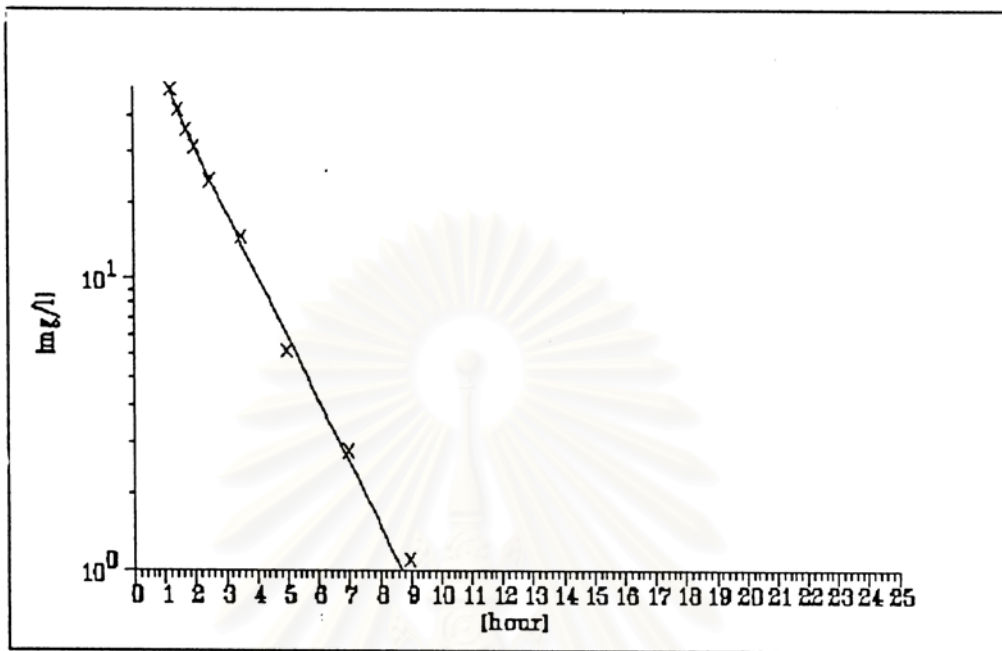
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในกระแสเลือดและเวลาต่างๆหลังสิ้นสุดการให้ยา
แบบหยดทางหลอดเลือดดำของผู้ป่วยแต่ละรายจากโปรแกรม Topfit version 2
ผู้ป่วยรายที่ 1



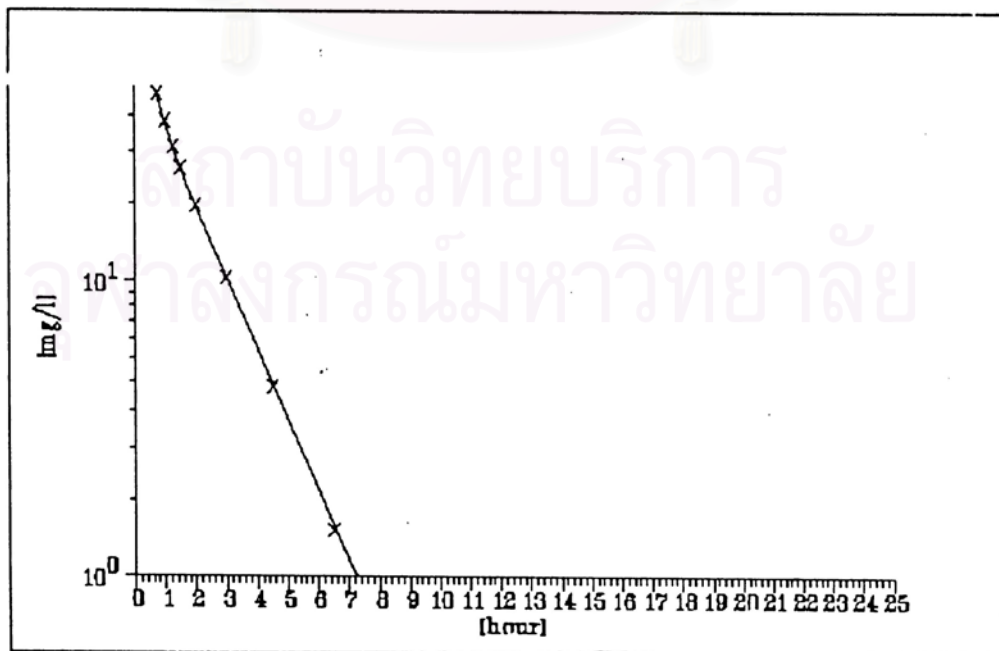
ผู้ป่วยรายที่ 2



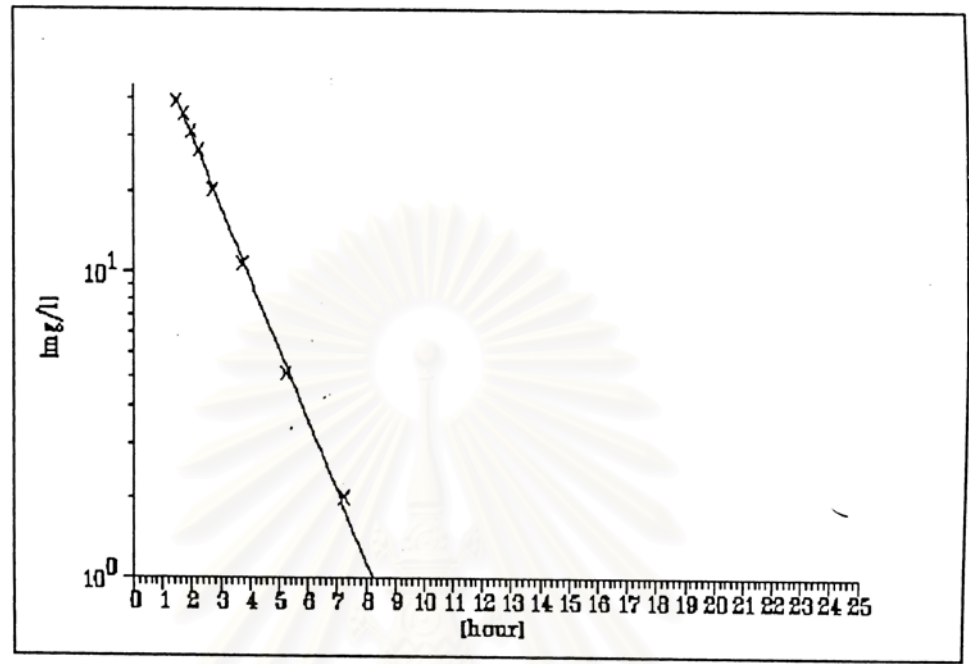
ผู้ป่วยรายที่ 3



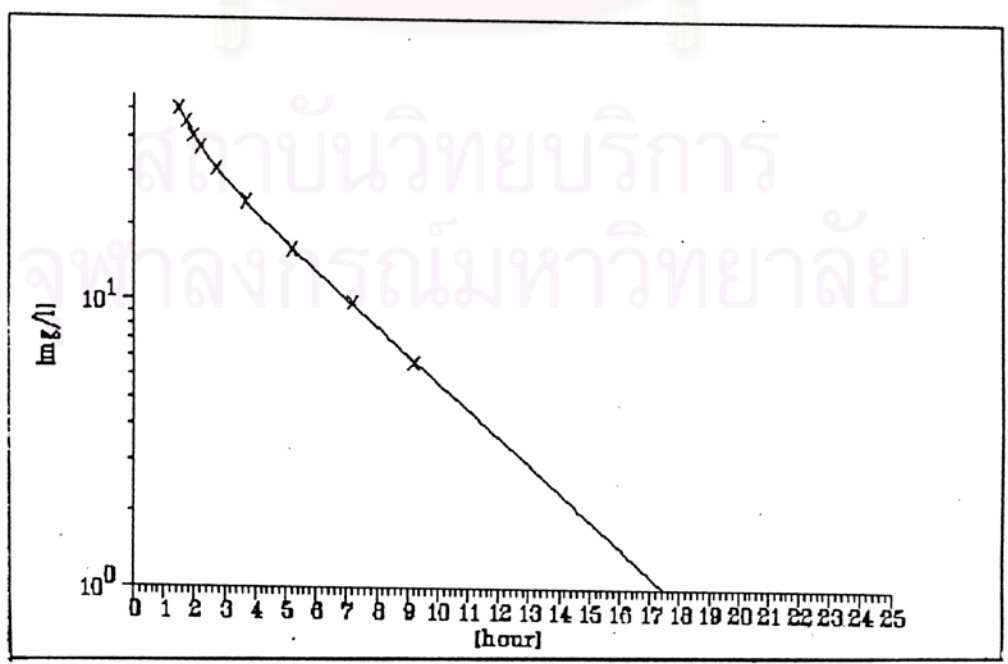
ผู้ป่วยรายที่ 4



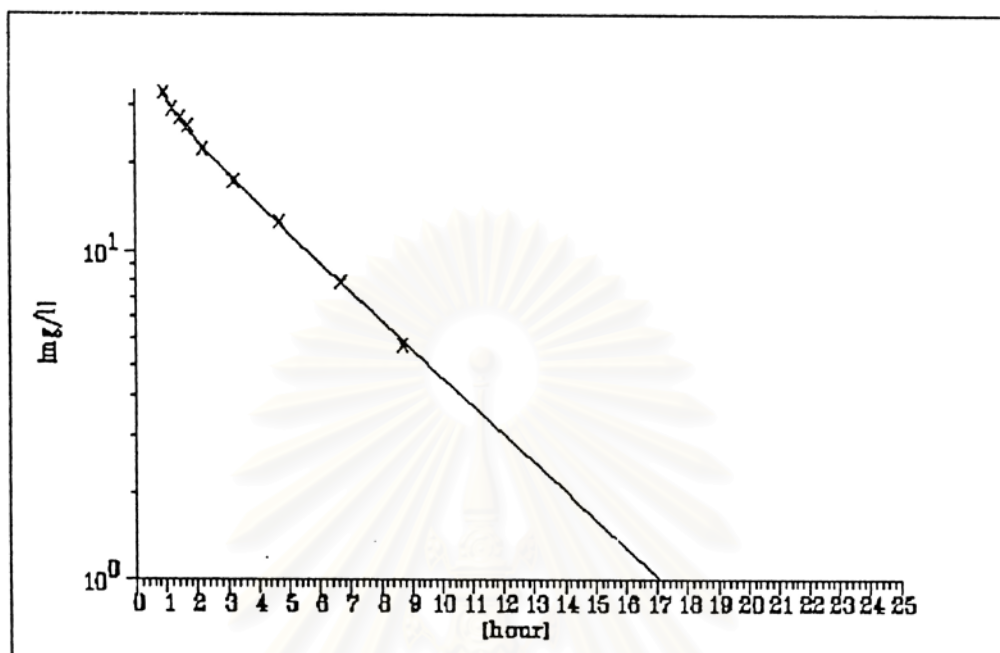
ผู้ป่วยรายที่ 5



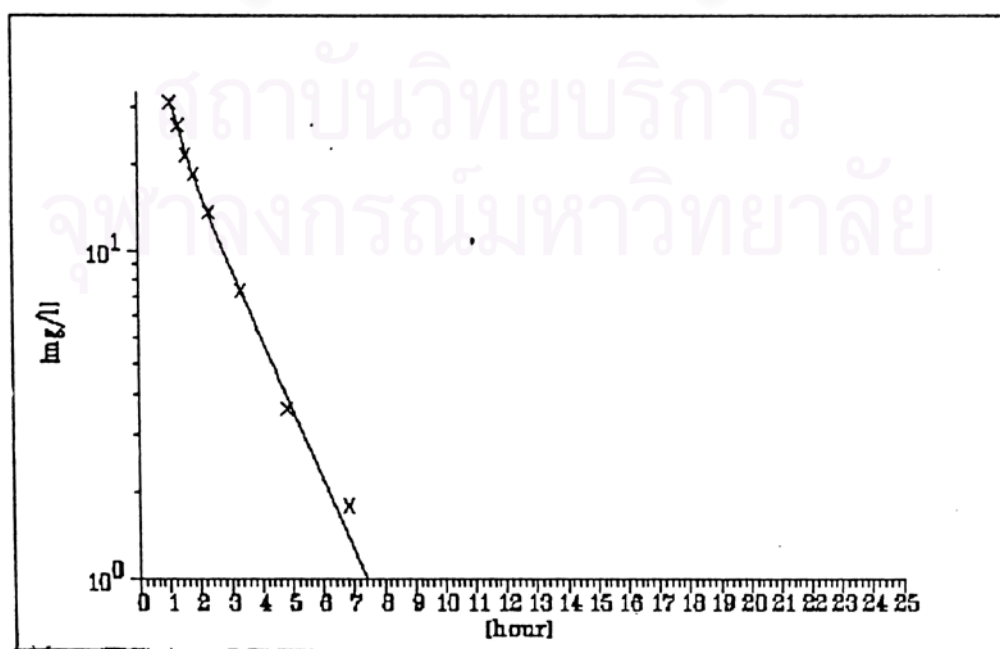
ผู้ป่วยรายที่ 6



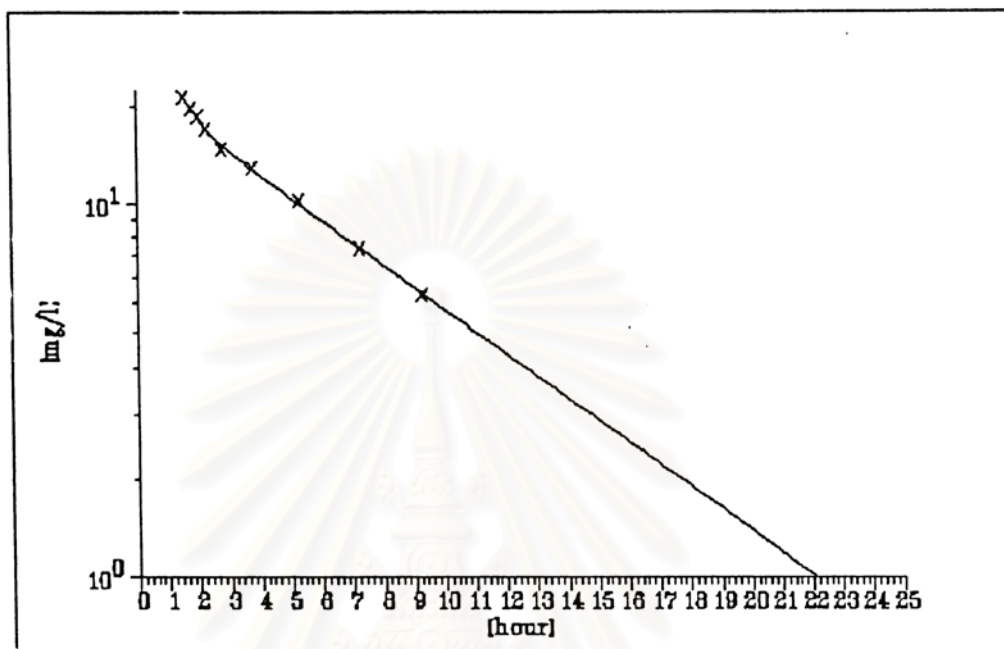
ผู้ป่วยรายที่ 7



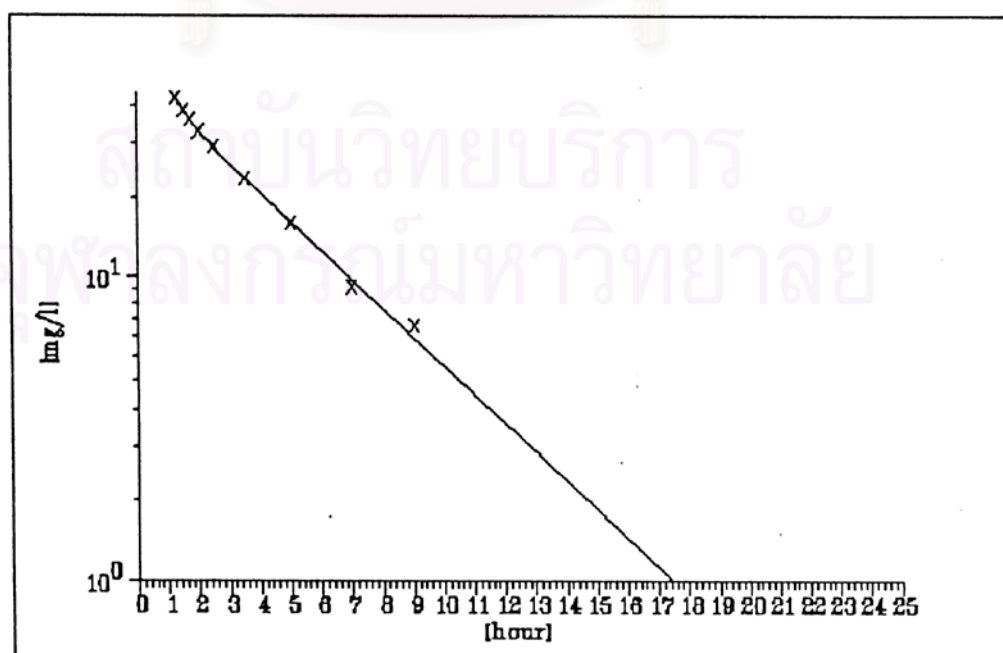
ผู้ป่วยรายที่ 8



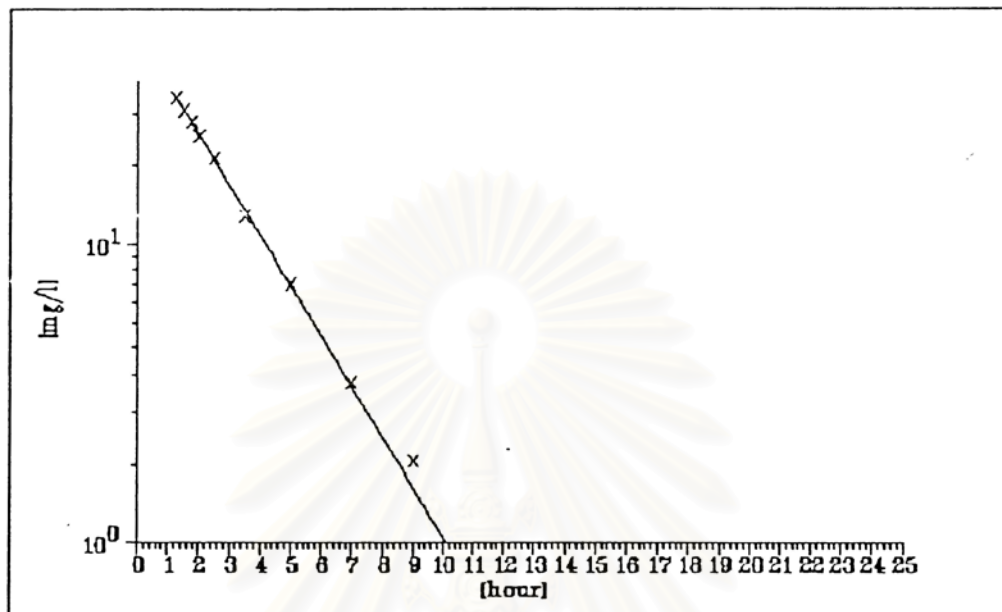
ผู้ป่วยรายที่ 9



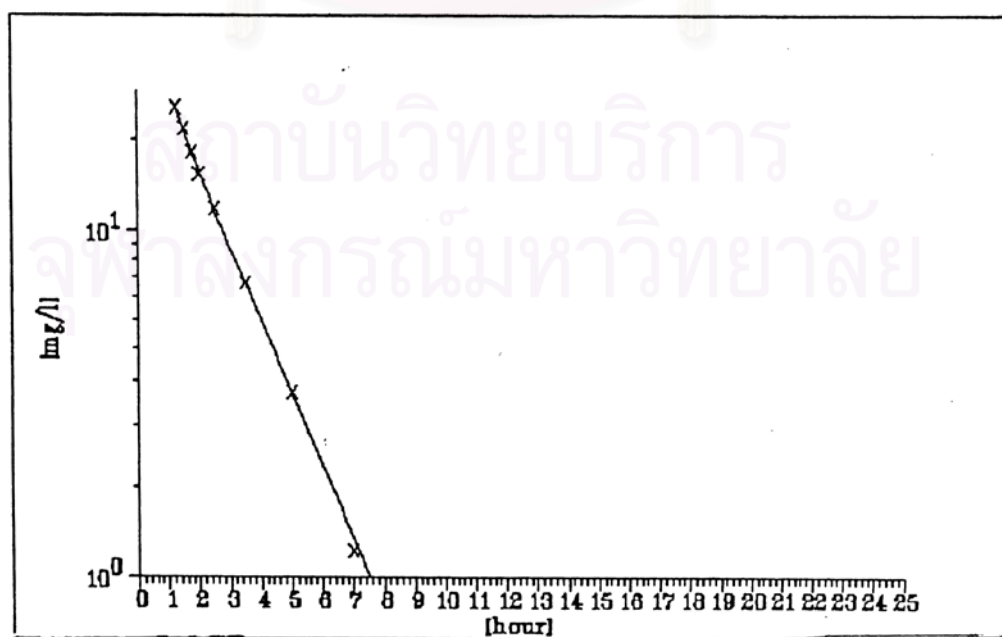
ผู้ป่วยรายที่ 10



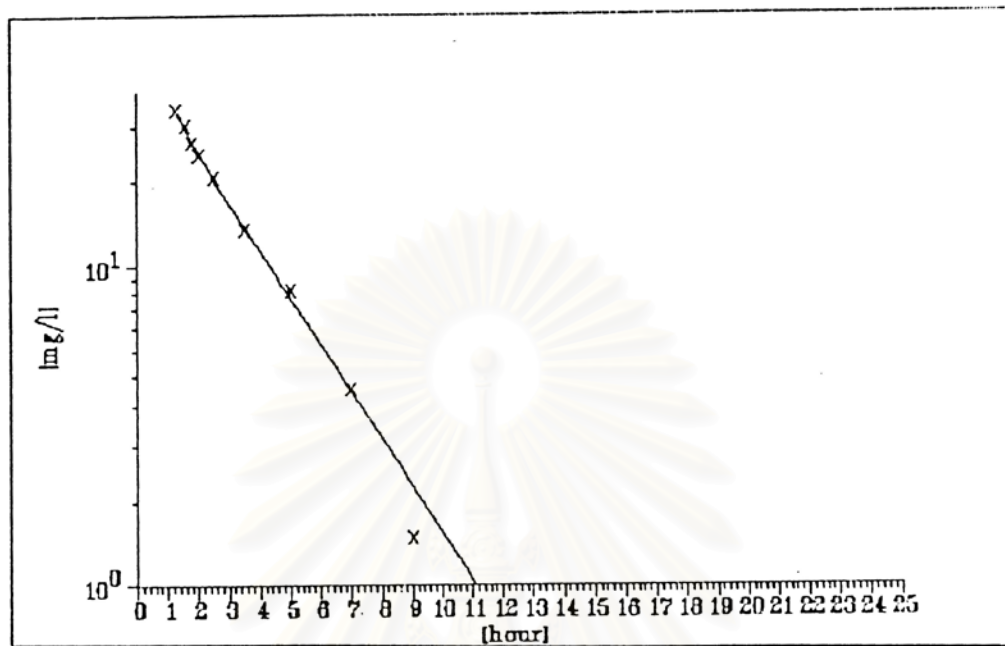
ผู้ป่วยรายที่ 11



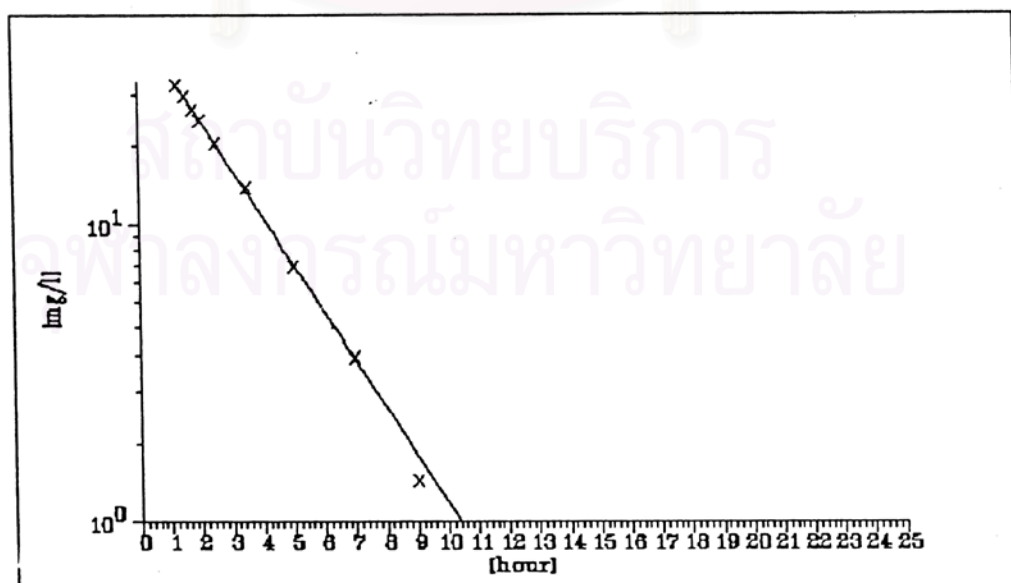
ผู้ป่วยรายที่ 12



ผู้ป่วยรายที่ 13



ผู้ป่วยรายที่ 14



ภาคผนวก ค

Ketone											
Blood											
WBC											
RBC											
Casts											

แบบบันทึกการใช้ยา

ชื่อยา-ความแรง-ความถี่	Date													

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชื่อยา-ความแรง-ความถี่	Date													

ขนาดและวิธีบริหารยา amikacin.....

ระยะเวลาที่ได้รับยา amikacin.....วัน

ยาปฏิชีวนะอื่นๆที่ได้รับด้วย.....

ยาอื่นๆที่ได้รับ.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบบันทึกการวัดระดับยาในเลือด

Dose (mg)	
start inf. time	
stop inf. time	
Inf. period	

	Time (hr.)	Sampling time	Conc. (mg/L)
Trough level			
1-post inf. level	0.25		
2-post inf. level	0.5		
3-post inf. level	0.75		
4-post inf. level	1		
5-post inf. level	1.5		
6-post inf. level	2.5		
7-post inf. level	4		
8-post inf. level	6		
9-post inf. level	8		

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาววนิดา ศิริวัฒนาสุข เกิดเมื่อวันที่ 6 ตุลาคม พ.ศ. 2516 ที่อำเภอเวียงสา จังหวัดน่าน สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในปีการศึกษา 2540 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ พ.ศ. 2543 ปัจจุบันรับราชการที่ฝ่ายเภสัชกรรมชุมชนโรงพยาบาลเวียงสา อำเภอเวียงสา จ.น่าน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย