

ปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของการใช้ยา gentamicin แบบวันละครั้ง

นางสาวสร้อยสอางค์ สิทธิยศ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974 - 333 - 725 - 3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE EFFECT OF PATIENT FACTORS ON PHARMACOKINETICS OF GENTAMICIN
ADMINISTERED ONCE DAILY

Miss Soisaang Sittiyote

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 1999

ISBN 974 – 333 – 725 – 3

หัวข้อวิทยานิพนธ์ บัญชีในตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของการใช้ยา
gentamicin แบบวันละครั้ง
โดย นางสาวสร้อยสอางค์ สิริยศ
ภาควิชา เภสัชวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม พันโท นายแพทย์ สุรจิต สุนทรธรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุนิพนธ์ ภูมมางกูร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....
(อาจารย์ พันตำรวจโทหญิง ดร. สมทรง ลาวัณย์ประเสริฐ)

.....
(รองศาสตราจารย์ ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา)

.....
(พันโท นายแพทย์ สุรจิต สุนทรธรรม)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา)

สร้อยสององค์ สิทธิยศ : ปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของการใช้ยา gentamicin แบบวันละครั้ง (THE EFFECT OF PATIENT FACTORS ON PHARMACOKINETICS OF GENTAMICIN ADMINISTERED ONCE DAILY) อ.ที่ปรึกษา: รศ.ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม: พ.ท.นพ. สุรจิต สุนทรธรรม, 158 หน้า. ISBN 974 – 333 – 725 - 3

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ และการคำนวณขนาดการใช้ยา gentamicin ในผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม ตลอดจนหาความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม วิธีการวิจัย: ศึกษาในผู้ป่วย 26 รายที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และ 18 รายที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม ซึ่งได้รับยา gentamicin แบบวันละครั้งเพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย ทำการเก็บข้อมูลปัจจัยในตัวผู้ป่วย [เช่น creatinine (cr), creatinine clearance (Cl_{cr}), albumin (alb), อายุ, เพศ, น้ำหนัก (BW), body mass index (BMI), การติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis) เป็นต้น] และวัดระดับยาในเลือด คำนวณหาปริมาตรการกระจายยา (V_d), ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$), ค่าคงที่ของการกำจัดยา (Ke), gentamicin clearance (Cl_{gen}), ระยะเวลาของการให้ยา (τ) และขนาดยาต่อน้ำหนักตัว (D/kg) ด้วยสูตรของ Sawchuk และ Zaske จากการศึกษาวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้น โดยสันนิษฐานว่าเป็น one compartment model ใช้ unpaired Student's t test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และวิเคราะห์ความถดถอยเชิงซ้อนโดยวิธี stepwise เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และขนาดการใช้ยาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ผลการวิจัย : Ke ($p=0.022$) และ Cl_{gen} ($p=0.021$) ของกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยหนัก ส่วน $t_{1/2}$ ($p=0.022$), V_d ($p=0.007$), D/kg ($p=0.011$) และ τ ($p=0.022$) ของกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยหนัก และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยหนักมีความหลากหลายของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์มากกว่า สำหรับกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปพบว่า Cl_{gen} มีความสัมพันธ์กับ Cl_{cr} และ BW ($p<0.001, R^2 = 0.93$), V_d มีความสัมพันธ์กับ alb ($p<0.001, R^2=0.55$), Ke มีความสัมพันธ์กับ Cl_{cr} ($p<0.001, R^2 = 0.51$), $t_{1/2}$ และ τ มีความสัมพันธ์กับ Cl_{cr} ($p<0.001, R^2= 0.53$), D/kg มีความสัมพันธ์กับ alb ($p<0.001, R^2=0.45$) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยหนักพบว่า Cl_{gen} มีความสัมพันธ์กับ Cl_{cr} ($p<0.001, R^2= 0.89$), V_d มีความสัมพันธ์กับ sepsis ($p<0.001, R^2=0.62$), Ke มีความสัมพันธ์กับ Cl_{cr} , alb และ cr ($p<0.001, R^2=0.94$), $t_{1/2}$ และ τ มีความสัมพันธ์กับ cr, alb และ BMI ($p<0.001, R^2 = 0.76$), D/kg มีความสัมพันธ์กับ sepsis และ Cl_{cr} ($p<0.001, R^2 = 0.70$) สรุปผลการวิจัย: จากผลการวิจัยพบว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มผู้ป่วยหนักมีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ และการใช้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ควรคำนึงถึงปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปที่เหมาะสมในการให้ยาแบบวันละครั้งควรมี $Cl_{cr} \geq 36$ มิลลิลิตร/นาที จากที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยหนักมีความหลากหลายของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละคนสูง ดังนั้นควรมีการวัดระดับยาและติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันหรือลดการเกิดพิษจากยา


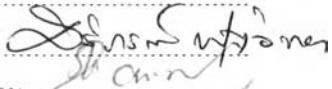
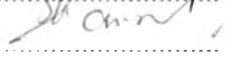
ภาควิชา เภสัชวิทยา
สาขาวิชา เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

SOISAANG SITTIYOTE : THE EFFECT. OF PATIENT FACTORS ON PHARMACOKINETICS OF GENTAMICIN ADMINISTERED ONCE DAILY. THESIS ADVISER: ASSO. PROF. SIRIPORN FUNGWITAYYA, M.S. THESIS COADVISER: SURAJIT SUNTORNTHAM, M.D. 158 pp. ISBN 974 - 333 - 725 - 3

OBJECTIVE : To determine the patient factors affecting pharmacokinetic variability and dosage regimen of gentamicin in general medical (GM) patients and medical intensive care unit (MICU) patients and to compare pharmacokinetic values between these two groups. **METHOD** : 26 patients admitted to GM wards and 18 patients admitted to MICU, aged at least 18 years, who received once daily gentamicin for bacterial infection were selected for this study. Patient factors [such as creatinine (cr), creatinine clearance (Cl_{cr}), albumin (alb), body mass index (BMI), using catecholamine etc.] and serum drug concentrations were collected. The patient 's pharmacokinetic values such as distribution volume (Vd), half life ($t_{1/2}$), elimination rate constant (Ke), gentamicin clearance (Cl_{gen}), and dosage regimen such as dose per body weight (D/kg) and dosing interval (τ) were calculated by the Sawchuk-Zaske method, using linear least square regression analysis, assuming a one compartment model. Differences pharmacokinetic in both groups were determined using unpaired Student's t test. Multiple stepwise linear regression analysis was performed to determine the relationship between patient factors and pharmacokinetic parameters and dosage regimen. **RESULTS** : The GM patients demonstrated significantly higher Ke ($p=0.022$) and Cl_{gen} ($p=0.021$), lower Vd ($p=0.007$), $t_{1/2}$ ($p=0.022$), D/kg ($p=0.011$) and τ ($p=0.022$) than the MICU patients. Wide interpatient pharmacokinetic variability was also observed in MICU patients. The following results showed the patient factors significantly influence on pharmacokinetic variability and dosage regimen. In GM patient group, Cl_{gen} was related to Cl_{cr} and BW ($p<0.001, R^2 = 0.93$), Vd was related to alb ($p<0.001, R^2 = 0.55$), Ke was related to Cl_{cr} ($p<0.001, R^2 = 0.51$), $t_{1/2}$ and τ were related to Cl_{cr} ($p<0.001, R^2 = 0.53$) and D/kg was related to alb ($p<0.001, R^2 = 0.45$). In MICU group, Cl_{gen} was related to Cl_{cr} ($p<0.001, R^2 = 0.89$), Vd was related to sepsis ($p<0.001, R^2 = 0.62$), Ke was related to Cl_{cr} , alb and cr ($p<0.001, R^2 = 0.94$), $t_{1/2}$ and τ were related to cr, alb and BMI ($p<0.001, R^2 = 0.76$), and D/kg was related to sepsis and Cl_{cr} ($p<0.001, R^2 = 0.70$). **CONCLUSIONS** : From this study demonstrates that there are significant differences in pharmacokinetics of gentamicin between MICU and GM patients. When using aminoglycosides, it is important to consider the specific patient factors affecting pharmacokinetic variability in each patient group. Only GM patients whose $Cl_{cr} \geq 36$ mL/min are recommended for once daily dosing. Due to the observed wide interpatient pharmacokinetic variability in ICU patients, individualized dosing is required with intensive monitoring, in order to avoid or minimize toxicity.

ภาควิชา เกษัชวิทยา
สาขาวิชา เกษัชวิทยา
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อผู้นิสิต 
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา 
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม 

กิตติกรรมประกาศ



วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์ ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ พันโทนายแพทย์ สุรจิต สุนทรธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาพร้อม ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆในการวิจัยมาด้วยดีตลอด และเนื่องจากทุนการวิจัยครั้งนี้บางส่วนได้รับจากทุนอุดหนุนการวิจัยของบัณฑิตวิทยาลัย จึงขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัยมา ณ ที่นี้ด้วย

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลน่าน นายแพทย์ คณิต ตันตศิริวิทย์ ที่อนุญาตให้เข้าทำการวิจัยในโรงพยาบาลน่าน ขอขอบพระคุณ นายแพทย์ มนัส วงศ์ทะเลเนตร หัวหน้าแผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลน่าน ที่ให้ข้อเสนอแนะและคำแนะนำที่มีประโยชน์ต่อการวิจัย ตลอดจนช่วยประเมิน acute physiology and chronic health evaluation II score .ในผู้ป่วยหนัก และขอขอบพระคุณ แพทย์หญิง สุนิสา ไชยอุปละ และ นายแพทย์ ประยุทธ์ รัตนอังกูรวัฒนา ที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยครั้งนี้ด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณพยาบาลประจำหอผู้ป่วยพิทักษ์ไทยล่าง พิทักษ์ไทยบน และชยานันท์ล่างทุกท่าน ที่ได้ให้ความช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกแก่ผู้วิจัยด้วยดีตลอดมา และขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องชันสูตรทุกท่านที่ได้เอื้อเพื่อให้ใช้เครื่องมือในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ เกษัชกร นิคม ดีพอ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลน่าน ที่ได้กรุณาติดต่อประสานงานกับหน่วยงานต่างๆ และอำนวยความสะดวกในการทำวิจัยครั้งนี้ รวมทั้งเภสัชกรโรงพยาบาลน่านทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือ และให้กำลังใจแก่ผู้ทำวิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณ ภาควิชาชีวเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้เอื้อเพื่อให้ยืมเครื่อง TDx[®] เพื่อนำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้

ท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณ บิดา มารดา น้องชาย และเพื่อนๆ ที่ให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
รายการอักษรย่อ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.3. ขอบเขตของการวิจัย.....	4
1.4. ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	5
1.5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
1.6. วิธีดำเนินการวิจัย.....	5
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1. อะมิโนกลัยโคไซด์.....	7
2.1.1. คุณสมบัติทางเคมี.....	9
2.1.2. กลไกการออกฤทธิ์.....	9
2.1.3. การดื้อยา.....	10
2.1.4. อาการพิษ.....	10
2.1.5. เภสัชจลนศาสตร์.....	14
2.2. ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์.....	16
2.3. เหตุผลและความจำเป็นในการใช้ยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูง และขยายช่วงเวลาการให้ยา.....	23
2.4. สิ่งที่ต้องคำนึงในการใช้ยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูง และขยายช่วงเวลาการให้ยา.....	28
2.5. การวัดระดับยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในเลือด.....	33

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (ต่อ)	
2.6. การคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และขนาดการใช้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ จากการวัดระดับยาในเลือด	36
2.7. ความคงตัวของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในซีรัม	41
3 วิธีดำเนินการวิจัย	43
3.1. ประชากร	43
3.2. วัตถุประสงค์และอุปกรณ์การทำวิจัย	44
3.3. การเก็บรวบรวมข้อมูล	46
3.4. การวิเคราะห์ข้อมูล	49
4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	52
4.1. ข้อมูลปัจจัยในตัวผู้ป่วยของกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปและกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม	52
4.2. ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปและกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม	55
4.3. ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา gentamicin ในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปและกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม	57
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	76
5.1. สรุปผลการวิจัย	76
5.2. อภิปรายผลการวิจัย	81
5.3. ข้อเสนอแนะ	99
รายการอ้างอิง	103
ภาคผนวก	111
ภาคผนวก ก แสดงข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย	112
ภาคผนวก ข สูตรที่ใช้ในการคำนวณ	125
ภาคผนวก ค แสดงรายละเอียดการแจกแจงข้อมูลของกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป และกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม	127
ภาคผนวก ง แบบบันทึกการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยา gentamicin	154
ประวัติผู้วิจัย	158

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 แสดงกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมในการให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดสูง และขยายช่วงเวลาการให้ยา.....	29
2 แสดง therapeutic range และ toxic level ของการให้ยาแบบวันละหลายครั้ง.....	30
3 แสดง nomogram การให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แบบวันละหลายครั้ง.....	30
4 แสดงแนวทางการเจาะวัดระดับยาอะมิโนกลัยโคไซด์ในเลือด.....	35
5 แสดงข้อมูลปัจจัยในตัวผู้ป่วยของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	53
6 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยหนัก.....	54
7 แสดงขนาดยาที่ให้ในขณะวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	55
8 แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	56
9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับ gentamicin clearance.....	59
10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับปริมาตรการกระจายยา gentamicin.....	62
11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา gentamicin.....	64
12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา gentamicin.....	66
13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับขนาดการให้ยา gentamicin.....	69
14 แสดงการเปรียบเทียบขนาดยาที่ได้จากวิธีการต่าง.....	71
15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับระยะห่างของการให้ยา gentamicin.....	73
16 แสดงการเปรียบเทียบระยะห่างของการให้ยาที่ได้จากวิธีการต่างๆ.....	74

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1 แสดงสูตรโครงสร้างของยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แต่ละตัว.....	8
2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยากับปริมาตรการกระจายยา ของยา gentamicin.....	18
3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับความไวของเชื้อ.....	24
4 แสดง nomogram การใช้ยาากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูง และขยายช่วงเวลาการให้ยา.....	32
5 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการปรับขนาดยาในผู้ป่วย.....	38

รายการอักษรย่อ

กก.	= กิโลกรัม
ชม.	= ชั่วโมง
ดล.	= เดซิลิตร
น.	= นาฬิกา
มก.	= มิลลิกรัม
มล.	= มิลลิลิตร
APACHE II score	= acute physiology and chronic health evaluation II score
BMI	= body mass index
CI	= confidence interval
Clcr	= creatinine clearance
CSF	= cerebrospinal fluid
ECF	= extracellular fluid
IBW	= ideal body weight
MAE	= mean absolute error
ME	= mean error
MIC	= minimum inhibitory concentration
PAE	= post antibiotic effect
PEEP	= positive end expiratory pressure
RMSE	= root mean square error
SD	= standard deviation