

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(3)
Abstract	(5)
กิตติกรรมประกาศ	(7)
สารบัญ	(8)
รายการตาราง	(11)
รายการภาพประกอบ	(13)
ตัวย่อและสัญลักษณ์	(14)
บทที่	
1 บทนำ	1
บทนำต้นเรื่อง	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	4
สมมุติฐานการวิจัย	4
2 ทบทวนวรรณกรรม	5
Aminoglycosides	6
คุณสมบัติทั่วไปและโครงสร้าง	6
เภสัชวิทยาคลินิก, ฤทธิ์ในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย และการรักษา	7
การดื้อยา	9
อาการไม่พึงประสงค์และอาการพิษ	10
อันตรกิริยาระหว่างยา	14
ผลของยากลุ่ม β -lactam ต่อการทำลายฤทธิ์ (Inactivation) ของ aminoglycosides	16
เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของกลุ่มยา aminoglycosides	18
ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ต่อการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ	18
คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม aminoglycosides	19
คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่ม amino glycosides	20

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
การศึกษาถึงผลของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในทางคลินิก	26
ประสิทธิภาพในการรักษา (efficacy)	26
พิษจากการให้ยา (toxicity)	35
ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง	36
ความสำคัญของค่าอัตราส่วน Cpeak/MIC ของยา aminoglycosides ในการศึกษาทางคลินิก	41
ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเภสัชพลศาสตร์ของยา aminoglycosides ต่อการเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในระหว่างการรักษา	43
การประยุกต์ใช้ทางคลินิกของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง หรือแบบขยายช่วงห่างการให้ยาในการรักษาโรคติดเชื้อ	45
กลุ่มผู้ป่วย	45
การเลือกขนาดการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง	47
แนวทางการให้คำแนะนำและติดตามการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง	50
3 วิธีการวิจัย	56
สถานที่ทำการวิจัย	56
รูปแบบการวิจัย	56
จำนวนตัวอย่าง	56
จริยธรรมในการศึกษา	57
เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าศึกษาวิจัยและเกณฑ์ในการตัดผู้ป่วย ออกจากการวิจัย	57
วิธีการวิจัย	59
วิธีดำเนินการ	60
การวิเคราะห์ข้อมูล	63
นियามศัพท์	64

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4 ผลและการอภิปรายผล	65
ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง	65
ผลการศึกษาค่าระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด, ขนาดยาที่ได้รับ และค่าอัตราส่วน Cpeak/MIC	69
ผลการประเมินความสำเร็จในการรักษาทางคลินิกและผลการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย	71
การอภิปรายผล	78
5 บทสรุปและข้อจำกัดในการวิจัย	84
บทสรุป	84
ข้อจำกัดในการวิจัย	85
ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยในอนาคต	86
บรรณานุกรม	87
ภาคผนวก	
. โบสมัครใจเข้าร่วมโครงการและใบเชิญชวน	97
. แบบฟอร์มการเจาะเลือดผู้ป่วยที่ได้รับยา gentamicin หรือ amikacin	101
. Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA)	102
. E- Test Method	103
. Data Collection Form	106
. Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II Sheet	113
. การประเมินผลการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา amikacin/gentamicin	114
. Conclusion Data Form	116
. สูตรในการคำนวณ creatinine clearance (CrCl) ของ Cockcroft and Gault	117
ประวัติผู้เขียน	118

รายการตาราง

ตาราง		หน้า
1	ผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยา gentamicin, amikacin และ netilmicin ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีธรรมราชในปี 2544	7
2	ระดับยา aminoglycosides ในกระแสเลือดที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดพิษ	10
3	ระดับยา aminoglycosides ในกระแสเลือดที่ควรหลีกเลี่ยง เนื่องจากทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหูมากขึ้น	11
4	เกณฑ์การประเมินการเกิดพิษต่อไตโดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงค่า creatinine ในเลือด	12
5	ระดับยาต่ำสุดที่ควรหลีกเลี่ยงเนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต	13
6	อันตรกิริยาระหว่างกันของยาต่าง ๆ กับ aminoglycosides และการจัดการทางคลินิก	14
7	เปรียบเทียบ post-antibiotic effect (PAE) และฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้นของยาด้านจุลชีพบางกลุ่ม	24
8	ผลการศึกษาถึงประสิทธิภาพจากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันปกติในทางคลินิก	30
9	ขนาดยา amikacin ในผู้ป่วย febrile neutropenia ที่ภาวะไตต่าง ๆ	34
10	สรุปผลการศึกษาแบบ meta-analysis ถึงผลของการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้งเปรียบเทียบกับวันละหลายครั้ง	35
11	ผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา aminoglycosides	37
12	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง	38
13	กลุ่มประชากรผู้ป่วยที่เหมาะสมในการให้ยาในขนาดสูงและขยายช่วงระยะเวลาของการให้ยา aminoglycosides	46
14	การปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตลดลงของ Prin และคณะ	47
15	ขนาดยาที่แนะนำของ Sanford (2003) เมื่อมีการให้ยา aminoglycosides แบบวันละครั้ง	48

รายการตาราง (ต่อ)

ตาราง		หน้า
16	การปรับเพิ่มช่วงห่างของการให้ยา gentamin และ tobramycin ของ Hardford Hospital	48
17	การปรับเพิ่มช่วงห่างของการให้ยา gentamicin ของ Barnes-Jewish Hospital และ University of Rochester	49
18	ผลการทำนายค่าระดับยาในเลือดสูงสุดและระดับยาในเลือดต่ำสุดที่ขนาดยาตามน้ำหนักตัวต่าง ๆ ในผู้ป่วย	51
19	ค่าช่วงห่างของการให้ยา (dosing interval) ที่ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่าง ๆ โดยให้ได้ค่าระดับยาในเลือดต่ำสุดที่ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ลิตร	51
20	ค่าอัตราส่วนของ Cpeak/MIC ₉₀ ที่ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวและ MIC ₉₀ ต่าง ๆ	52
21	ผลการทำนายขนาดยาและขนาดยาต่อน้ำหนักตัวที่ค่าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดต่าง ๆ ที่ต้องการ	52
22	ค่าช่วงห่างของการให้ยาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดที่ต้องการ	53
23	ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 42 ราย โดยแบ่งกลุ่มตามค่าอัตราส่วนของ Cpeak/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 และ น้อยกว่า 10	66
24	ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (Cpeak) ขนาดยาที่ได้รับและค่าอัตราส่วนของ Cpeak/MIC	70
25	ผลการประเมินความสำเร็จในการรักษาทางคลินิกและทางแบคทีเรีย	72
26	แสดงค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดต่าง ๆ ที่วัดได้สำหรับยา gentamicin	73
27	แสดงค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดต่าง ๆ ที่วัดได้สำหรับยา amikacin	73
28	แสดงข้อมูลรายละเอียดต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่ให้ค่าอัตราส่วนของ Cpeak/MIC ≥ 10	74
29	แสดงข้อมูลรายละเอียดต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่ให้ค่าอัตราส่วนของ Cpeak/MIC < 10	75
30	ค่ายอมรับได้สำหรับควบคุมคุณภาพของ Quality Control Strains เพื่อใช้ควบคุมความถูกต้องของ Minimal Inhibitory Concentration (MICs) (mg/L) ของ non fastidious organism (ใช้ Mueller – Hinton Medium ที่ไม่เติมเลือดหรือสารอื่น)	105

รายการภาพประกอบ

ภาพประกอบ		หน้า
1	สูตรโครงสร้างของยา aminoglycosides ในส่วนของ aminocyclitol	6
2	แสดงการเปิดวงแหวนส่วน nucleophilic β -lactam ของยา carbenicillin โดย amino group ของ gentamicin ทำให้โครงสร้างของยาในส่วน amide หมุดฤทธิ์	16
3	ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics; PK) และ เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics; PD) ต่อการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ	18
4	Time-kill curves สำหรับเชื้อ <i>Ps. aeruginosa</i> ที่ได้รับยา tobramycin, ciprofloxacin และ ticarcillin ที่ความเข้มข้นตั้งแต่ 1/4 เท่า ถึง 64 เท่า ของค่า MIC	21
5	ความสัมพันธ์ของค่า C _{peak} /MIC กับการตอบสนองต่อการรักษา	41
6	อัตราการประสบความสำเร็จในการรักษาเมื่อใช้ C _{peak} /MIC เป็นตัวทำนายจาก การวิเคราะห์โดยใช้ CART-Derived breakpoints และ logistic regression	42
7	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดและเวลาเมื่อให้ยาในขนาด 7 มก./กก. ทุก 24, 36 หรือ 48 ชั่วโมง	49

ตัวย่อและสัญลักษณ์

กก.	=	กิโลกรัม
ดล.	=	เดซิลิตร
มก.	=	มิลลิกรัม
AMG	=	Aminoglycoside
AUC	=	Area under the drug level curve
bid	=	Twice a day
BP	=	Blood pressure
CAD	=	Coronary artery disease
CNS	=	Central nervous system
Cpeak	=	Peak concentration
CrCl	=	Creatinine clearance
dL	=	Deciliter
D/C	=	Discharge
E-test	=	Epsilometer test
EOT	=	End of therapy
g	=	Gram
h	=	Hour
Ht.	=	Height
i.m	=	Intramuscular
i.v	=	Intravenous
ICU	=	Intensive Care Unit
kg	=	Kilogram
L/d	=	Liter per day
mg	=	Milligram
min	=	Minute
mEq/L	=	Milli-equivalent per Liter
mg/dL	=	Milligram per Deciliter

ตัวย่อและสัญลักษณ์ (ต่อ)

mmol/L	=	Millimole per Liter
MD	=	Multiple daily
MIC	=	Minimum Inhibitory Concentration
OD	=	Once daily
ODA	=	Once Daily Aminoglycoside
SAPS	=	Simplified Acute Physiology Score
Scr	=	Serum creatinine
tid	=	Three Times a Day
Tx	=	Treatment
Wt.	=	Weight