



เภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ Enterobacteriaceae
ที่ผลิตเอนไซม์ Extended spectrum β -lactamase (ESBL)
Pharmacokinetics of Ertapenem in Patients with Urosepsis Caused by Extended
Spectrum β -Lactamase (ESBL) Producing Enterobacteriaceae

เนตรฤทัย แก้วประทุม
Natrueithai Kaewpratum

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacology
Prince of Songkla University

2562

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์



เภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ Enterobacteriaceae
ที่ผลิตเอนไซม์ Extended spectrum β -lactamase (ESBL)
Pharmacokinetics of Ertapenem in Patients with Urosepsis Caused by Extended
Spectrum β -Lactamase (ESBL) Producing Enterobacteriaceae

เนตรฤทัย แก้วประทุม
Natrueithai Kaewpratum

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacology
Prince of Songkla University

2562

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์ เภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ
Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ Extended Spectrum β -
Lactamase (ESBL)

ผู้เขียน นางสาวเนตรฤทัย แก้วประทุม

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

คณะกรรมการสอบ

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมชาย ศรีวิริยะจันทร์)

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมชาย ศรีวิริยะจันทร์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....กรรมการ
(ศาสตราจารย์ นพ. สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล)

.....
(ศาสตราจารย์ นพ. สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล)

.....กรรมการ
(ดร. สุกัญญา ลิ้มสุวรรณโชติ)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา

.....
ศาสตราจารย์ ดร.ดำรงศักดิ์ ฟ้ารุ่งแสง
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้มาจากการศึกษาวิจัยของนักศึกษาเอง และได้แสดงความขอบคุณบุคคล
ที่มีส่วนช่วยเหลือแล้ว

ลงชื่อ.....

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมชาย ศรีวิริยะจันทร์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ลงชื่อ.....

(นางสาวเนตรฤทัย แก้วประทุม)

นักศึกษา

(4)

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อนและ
ไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ.....

(นางสาวเนตรฤทัย แก้วประทุม)

นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ Extended spectrum β -lactamase (ESBL)
ผู้เขียน	นางสาวเนตรฤทัย แก้วประทุม
สาขาวิชา	เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา	2561

บทคัดย่อ

ปัจจุบันผู้ป่วย urosepsis ยังคงมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียที่สามารถสร้างเอนไซม์ที่ต่อต้านยาปฏิชีวนะได้ โดยเฉพาะเอนไซม์ Extended spectrum β -lactamases (ESBLs) ที่ผลิตจากเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่มีอัตราการระบาดมากขึ้นในผู้ป่วย urosepsis เอนไซม์ชนิดนี้สามารถทำลายยาปฏิชีวนะหลายชนิด ยกเว้นยากลุ่ม carbarpenems ยา ertapenem เป็นยาอันดับแรกๆ ที่พิจารณาใช้ในการรักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs วัตถุประสงค์การทำวิจัยในครั้งนี้ เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์เบื้องต้นของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs วิธีการวิเคราะห์ปริมาณยา ertapenem ในพลาสมาใช้เทคนิค reverse-phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC) ร่วมกับเครื่องตรวจวัดสัญญาณชนิดอัลตราไวโอเล็ต ตัวอย่างพลาสมาถูกทำให้ยา ertapenem อยู่ในรูปอิสระ โดยอาศัยเทคนิค ultrafiltration ผู้ป่วย urosepsis 8 ราย ได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัมต่อวัน ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องภายในเวลา 30 นาที และเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาก่อนการได้รับยา (นาที่ที่ 0) และหลังได้รับยาที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง จากการศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดราย พบว่าค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาเฉลี่ย (C_{max}) เท่ากับ $19.52 \pm 10.42 \mu\text{g/mL}$ ค่าพื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่เวลาที่ 0-24 ชั่วโมง (AUC_{0-24}) เท่ากับ $91.50 \pm 71.38 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ค่าพื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่เวลาที่ศูนย์ถึงเวลานอนันต์ ($AUC_{0-\infty}$) เท่ากับ $100.13 \pm 78.14 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาที่สภาวะคงตัว (V_{ss}) เท่ากับ $170.61 \pm 162.34 \text{ L}$ ค่าการกำจัดของยา (CL) เท่ากับ $15.84 \pm 10.02 \text{ L/h}$ ค่าครึ่งชีวิตของยา ($T_{1/2}$) เท่ากับ $7.12 \pm 3.21 \text{ h}$ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้สามารถใช้เป็นประโยชน์ในการปรับขนาดยาต่อไปในอนาคต

Thesis Title	Pharmacokinetics of Ertapenem in Patients with Urosepsis Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) Producing Enterobacteriaceae
Author	Miss Natruethai Kaewpratum
Major program	Pharmacology
Academic Year	2018

ABSTRACT

At present, the mortality rate of uroseptic patients has been increasing due to antibiotic resistant strain especially, Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). This enzyme inhibits many antibiotic groups except carbapenems. Ertapenem has been considered as the first line drug effective against ESBLs-producing gram-negative bacteria infection. Therefore, this study aim to investigate the pharmacokinetics of ertapenem in patients with urosepsis caused by ESBLs producing Enterobacteriaceae. Plasma ertapenem analysis was determined by reverse-phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC) with ultraviolet detection. Plasma sample was non-protein bound fraction by ultrafiltration technique. Eight patients with urosepsis received 1 gram/day of ertapenem intravenous over 30 minutes continuously, then plasma was collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours. The results have shown that the maximum plasma concentration (C_{max}) was $19.52 \pm 10.42 \mu\text{g/mL}$, the area under the concentration-time curve between zero to 24 hours (AUC_{0-24}) values was $91.50 \pm 71.38 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, the area under the concentration-time curve between zero to infinity ($AUC_{0-\infty}$) values was $100.13 \pm 78.14 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, the volume at steady state (V_{ss}) values was $170.61 \pm 162.34 \text{ L}$, the clearance (CL) was $15.84 \pm 10.02 \text{ L/h}$ and the half-life ($T_{1/2}$) values was $7.12 \pm 3.21 \text{ h}$. These data could be beneficial information for ertapenem dosing adjustment in the future.

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยครั้งนี้คงไม่สำเร็จลุล่วง หากไม่ได้รับความช่วยเหลือและความร่วมมือจากบุคคลและหน่วยงานต่างๆ ดังต่อไปนี้ ผู้เขียนกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมชาย ศรีวิริยะจันทร์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักที่ให้คำปรึกษาตลอดจนคำแนะนำ และส่งเสริมให้ผู้เขียนได้พัฒนาตนเองอย่างเต็มที่ ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ นพ. สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยาทุกท่านที่ได้ถ่ายทอดความรู้ทางด้านเภสัชวิทยา ด้านการการเรียน กิจกรรม การทำงานที่มีประโยชน์ต่อผู้เขียน รวมทั้งคำปรึกษาตลอดจนแรงสนับสนุน ความอบอุ่น และกำลังใจที่มอบให้แก่กัน

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่นักวิทยาศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ และภาคอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือ และคำแนะนำในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณทุนวิจัยจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และทุนผู้ช่วยสอน คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และขอขอบคุณอาจารย์ รุ่งพี เพื่อนและน้องๆ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ภาควิชาชีวเวชศาสตร์ และภาคอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ และคณะแพทย์แผนไทยทุกท่านที่คอยช่วยเหลือ เอาใจใส่ และให้คำปรึกษาแก่ผู้เขียน

สุดท้ายนี้ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณคุณบิดา มารดาที่เป็นครูคนแรกของชีวิต คอยอบรมสั่งสอน ดูแล และคอยมอบคำปรึกษาปลอบโยนจิตใจให้แก่ผู้เขียน ขอขอบพระคุณพี่สาว พี่ชาย และน้องชายที่คอยมอบความสุข ความอบอุ่นตลอดมา รวมถึงมิตรสหายทั้งหลายที่คอยช่วยเหลือ และเป็นกำลังใจให้ผู้เขียนได้ประสบความสำเร็จ ณ จุดนี้

เนตรฤทัย แก้วประทุม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(5)
ABSTRACT	(6)
กิตติกรรมประกาศ	(7)
สารบัญ	(8)
รายการตาราง	(9)
รายการรูปภาพประกอบ	(11)
สัญลักษณ์คำย่อ และตัวย่อ	(13)
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 บทนำ	1
1.2 การทบทวนวรรณกรรม	2
1.2.1 โรคพิษปัสสาวะ (urosepsis)	2
1.2.2 เอนไซม์ extended spectrum β -lactamases (ESBLs)	20
1.2.3 ยา ertapenem	34
1.3 วัตถุประสงค์	42
บทที่ 2 วิธีการวิจัย	43
บทที่ 3 ผลการทดลอง	53
บทที่ 4 บทวิจารณ์	63
บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ	66
เอกสารอ้างอิง	67
ภาคผนวก	76
ก คำมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของตับและไต	77
ข หนังสือรับรองโครงการวิจัย	78
ค เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย (Participant information sheet)	79
ง กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis	89
จ ความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัมต่อวัน ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องภายในเวลา 30 นาที	93
ฉ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดรายหลังได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัมต่อวัน ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องภายในเวลา 30 นาที	94
ซ ประวัติผู้เขียน	95

รายการตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ความผิดปกติทางโครงสร้างและการทำงานของทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์	3
2	เกณฑ์ Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II score	10
3	เกณฑ์ Glasgow coma score (GCS)	12
4	เกณฑ์ Sequential organ failure assessment (SOFA) score	13
5	การรักษาโรคพิษปัสสาวะด้วยยาปฏิชีวนะฤทธิ์ครอบคลุมกว้าง (empirical therapy)	14
6	การรักษาโรคพิษปัสสาวะด้วยยาปฏิชีวนะจำเพาะเมื่อทราบชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุ (documented therapy)	15
7	เกณฑ์วินิจฉัยตามหลักการ Early goal-directed therapy (EGDT)	17
8	เอนไซม์ β -lactamases ที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae	21
9	ลักษณะของเอนไซม์ ESBLs ชนิด CTX-M	24
10	ลักษณะของเอนไซม์ ESBLs ชนิด OXA	25
11	การแปลผลการทดสอบของยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3	28
12	ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs	33
13	ความถูกต้องและความเที่ยงตรงของวิธีการวิเคราะห์ในพลาสมา	55
14	การคืนกลับของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ใน 10 mM phosphate pH 6.5	55
15	ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium แบบ freeze-thaw (n=3)	56
16	ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium แบบ post-preparation (n=3)	56
17	ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium แบบ short-term (n=3)	57
18	ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium แบบ long term (n=3)	57
19.1	ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium 256 $\mu\text{g/mL}$ แบบ stock solution (n=3)	58
19.2	ความคงตัวของสารมาตรฐาน imipenem 1000 $\mu\text{g/mL}$ แบบ stock solution (n=3)	58
20	ลักษณะทั่วไป และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (demographic and laboratory data)	60

รายการตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
21	เชื้อก่อโรค ประวัติการเจ็บป่วยร่วม และการได้รับยาร่วมของผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดราย	61
22	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean \pm SD) หลังจากผู้ป่วย urosepsis แปดรายได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 30 นาที	62
23	ค่ามาตรฐานทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของตับและไต	77
24	ความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วยแต่ละราย หลังได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัมต่อวัน ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที	93
25	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดรายหลังได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัมต่อวัน ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องภายในเวลา 30 นาที	94

รายการรูปภาพประกอบ

รูปที่		หน้า
1	กายวิภาคของระบบทางเดินปัสสาวะ	2
2	พยาธิสรีรวิทยาของโรคพิษเหตุติดเชื้อ	6
3	แผนผังการรักษาผู้ป่วยพิษปัสสาวะ	19
4	การแทนที่ของกรดอะมิโนบริเวณตำแหน่งต่างๆ ภายในยีนของเอนไซม์ ESBLs ชนิด TEM	22
5	การแทนที่ของกรดอะมิโนบริเวณตำแหน่งต่างๆ ภายในยีนของเอนไซม์ ESBLs ชนิด SHV	23
6	การวัด inhibition zone ของวิธีทดสอบ disk diffusion methods	27
7	การหาค่า MIC ด้วย broth dilution methods	28
8	ผลบวกของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs จากการทดสอบด้วยวิธี double-disk	29
9	ผลบวกของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs จากการทดสอบด้วยวิธี combined-disk test	30
10	ผลบวกของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs จากการทดสอบด้วยวิธี E-test	31
11	โครงสร้างของยา ertapenem	34
12	โครมาโตแกรมของ blank plasma, imipenem 25 µg/mL ในพลาสมา, ertapenem sodium 5 µg/mL และ imipenem 25 µg/mL ในพลาสมา	53
13	กราฟมาตรฐานความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นของสารมาตรฐาน ertapenem sodium	54
14	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วย urosepsis คนที่ 1	89
15	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วย urosepsis คนที่ 2	89
16	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วย urosepsis คนที่ 3	90
17	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วย urosepsis คนที่ 4	90
18	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วย urosepsis คนที่ 5	91

รายการภาพประกอบ (ต่อ)

รูปที่		หน้า
19	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วย urosepsis คนที่ 6	91
20	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วย urosepsis คนที่ 7	92
21	กราฟแสดงความสัมพันธ์ของระดับยาในพลาสมากับเวลาของผู้ป่วย urosepsis คนที่ 8	92

สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ

%	percent
%CV	percent of coefficient of variation
$\mu\text{mol/L}$	micromol per litre
ABGs	arterial blood gas
ALP	alkaline phosphatase
AmpC	AmpC type of β -lactamases
APACHE	acute physiologic and chronic health evaluation
APS	arterial blood gas
AUC_{0-t}	area under the concentration–time curve from 0 h to the last measureable concentration
AUC_{∞}	area under the plasma concentration–time curve from time to zero to infinity
beat/min	beat per minute
BLI	beta–lactamase inhibitor
BMI	body mass index
CAP	community acquired pneumonia
CBC	complete blood count
cell/ μL	cell per microlitre
cIAI	complicated intraabdominal infection
CL	clearance
CL_{CR}	creatinine clearance
C_{max}	maximum plasma concentration
CNS	central nervous system
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	continued positive airways pressure
CR	creatinine
cSSSI	complicated skin and skin structure infections
CT	computerized tomography
CTX–M	cefotaxime–hydrolyzing abilities type of ESBL
cUTI	complicated urinary tract infection
CV	coefficient of variation
CVP	central venous pressure

สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ (ต่อ)

CYP	cytochrome P450
Da	dalton
DAMPS	danger-associated molecular patterns
DIC	disseminated intravascular coagulation
DO ₂	O ₂ diffusing capacity
DHP I	renal dehydropeptidase I
EGDT	early goal-direct therapy
ELF	epithelial lining fluid
ESBLs	extended-spectrum β -lactamases
et al.	et alii
etc.	et cetera
FDA	food and drug administration
FiO ₂	fraction of inspired oxygen
g/mol	gram per mol
GCS	glasgow coma score
h	hour
H ₃ PO ₄	orthophosphoric acid
HCO ₃	bicarbonate
Hb	hemoglobin
Hct	hematocrit
HMGB1	high mortal group protein B1
HPLC	high performance liquid chromatography
ICH	intracranial hypertension
IM	intramuscular
IMI	imipenem-hydrolyzing abilities type of ESBLs
IPAP	intermittent positive airway pressure
iv	intravenous
K	kilo
kPa	kilopascal
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
L	litre

สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ (ต่อ)

LLOQ	lower limit of quantification
LODS	logistic organ dysfunction system
Lot No.	lot number
LPS	lipopolysaccharide
MAP	mean arterial pressure
MBL	metallo beta-Lactamase type of ESBLs
mg h/L	milligram hour per litre
mg	milligram
mg/dL	milligram per decilitre
mg/kg	milligram per kilogram
mg/L	milligram per litre
min	minute
mL	millilitre
mL/d	millilitre per day
mL/h	millilitre per hour
mL/kg	milliliter per kilogram
mL/min	millilitre per minute
mL/min/1.73 m ²	millilitre per minute per 1.73 square metre
mm	millimetre
mM	millimolar
mm ³	cubic millilitre
mmHg	millimeter of mercury
mmol/L	millimol per litre
Mra	murein a
MRI	magnetic resonance imaging
MSD	Merck Sharp & Dohme
Mur	muramyl ligase
Na ₂ HPO ₄	disodium hydrogen phosphate
nm	nanometre
NMC	NMC type of ESBLs
NO	nitric oxide
NYHA	New York Heart Association

สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ (ต่อ)

O ₂	oxygen
°C	degree Celsius
OXA	oxacillinase type of ESBLs
PaCO ₂	partial pressure arterial of carbondioxide
PAMPS	pathogen-associated molecular patterns
PaO ₂	partial pressure of arterial oxygen
PBPs	penicillin binding proteins
PER	homology with known TEM and SHV type of ESBLs
pH	potential of hydrogen ion
PO ₂	partial pressure of oxygen
PTFE	polytetrafluoroethylene
QC	quality control
r ²	coefficient of determination
ROS	reactive oxygen species
SAH	subarachnoid hemorrhage
SCVO ₂	central venous oxygen saturation
SD	standard deviation
SDH	subdural hematoma
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic pyruvate transaminase
SHV	sulphydral variable type of ESBLs
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SMART	study for monitoring antimicrobial resistant trend
SME	<i>Serratia marcescens</i> enzymes type of ESBLs
SOFA	sequential organ failure assessment
spp.	species
SVO ₂	mixed venous oxygen saturation
T>MIC	time above minimum inhibitory concentration
T _{1/2}	half life
TEM	temoniera in Greece type of ESBLs
TLC	total leucocyte count

สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ (ต่อ)

TM, ®	trade name
t_{\max}	time to maximum plasma concentration
Torr	mmHg
UDP	uridine diphosphate
UDP-GlcNAc	uridine diphosphate-acetylglucosamine
UDP-MurNAc	uridine diphosphate-acetylmuramyl-penta-peptide
UTI	urinary tract infection
UV	ultraviolet
V_d	volume of distribution
VEB	homology with PER-1 and PER-2 type of ESBLs
VRE	vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>
WBC	white blood cell
λ	lambda
λ_z	terminal eliminate rate constant
$\mu\text{g/mL}$	microgram per millilitre
μL	microlitre
∞	infinity
μm	micrometre or micron

บทที่ 1

บทนำ

1.1 บทนำ

โรคพิษปัสสาวะ (urosepsis) เป็นภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) หรือกลุ่มอาการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) ที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) (Kalra & Raizada, 2009) ผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะเสียชีวิตด้วย sepsis shock คิดเป็นร้อยละ 20-40 (Grabe et al., 2015) สาเหตุส่วนใหญ่มาจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ อีกทั้งโรคพิษปัสสาวะกระตุ้นการตอบสนองผ่านระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้มีการหลั่งสารสื่อกลางการอักเสบ (inflammatory mediators) เป็นจำนวนมากเกิดความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic disorders) นำไปสู่ภาวะในร่างกายน้ำท่วมและเสียชีวิตได้ หากไม่ได้รับการวินิจฉัย และรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมอย่างทันที่ (Dreger, Degener, Ahmad-Nejad, Wobker, & Roth, 2015) แต่เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียสามารถสร้างเอนไซม์ทำลายยาปฏิชีวนะได้ ทำให้เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาปฏิชีวนะ และทำให้การรักษาโรคพิษปัสสาวะไม่ได้ผล

เอนไซม์ extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) ส่วนใหญ่สร้างจากเชื้อแบคทีเรีย Enterobacteriaceae พบการระบาดมากขึ้นในทวีปเอเชีย (Morrissey et al., 2013) เนื่องจากมีการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 มากขึ้น (Dreger et al. 2015) ทำให้เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactams หลายชนิด ได้แก่ ยากลุ่ม penicillins cephalosporins และ monobactams แต่เอนไซม์ชนิดนี้สามารถยับยั้งด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems และ cephamycins ได้ (Peterson & Robert, 2005)

Ertapenem เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactams ชนิด carbapenems ใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และเชื้อแบคทีเรียที่ไม่อาศัยก๊าซออกซิเจน (anaerobe bacteria) รวมถึงเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ข้อดีของการใช้ยานี้ คือ ยาทนต่อเอนไซม์ renal dehydropeptidase I (DHP I) ทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิตนานกว่ายา β -lactams ชนิดอื่น (Keating & Perry, 2006)

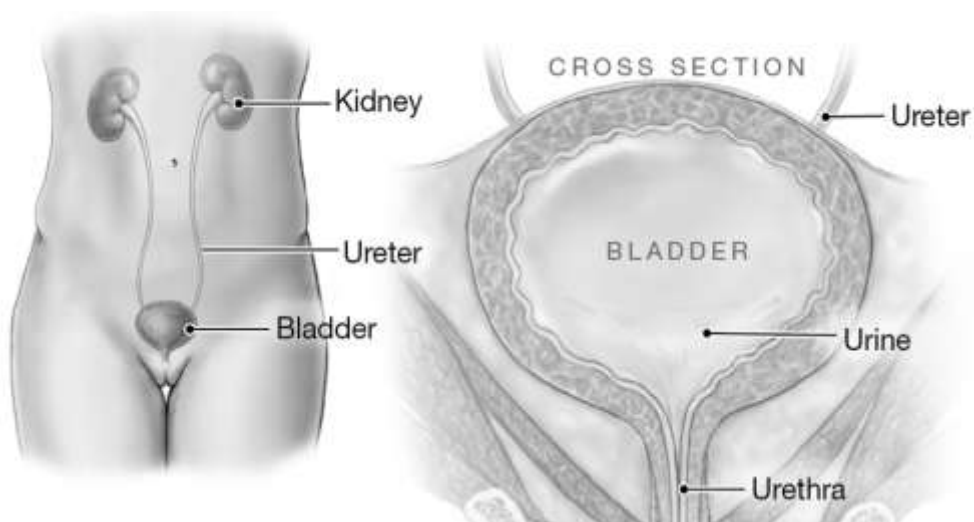
เนื่องจากผู้ป่วยโรคพิษปัสสาวะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาการใช้ยากลุ่ม β -lactams ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ทำให้ปริมาตรการกระจายตัว และการกำจัดของยาเปลี่ยนแปลงไป และอาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง (Onufrak, Forrest & Gonzalez, 2016) ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs เพื่อเป็นประโยชน์ในการศึกษาประสิทธิภาพของยาต่อไปในอนาคต

1.2 การทบทวนวรรณกรรม

1.2.1 โรคพิษปัสสาวะ (urosepsis)

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งตรวจพบอาการทาง SIRS มากกว่าหรือเท่ากับ 2 อาการ ได้แก่ อุณหภูมิร่างกายน้อยกว่าหรือเท่ากับ 36°C หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 38°C อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 90 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ครั้งต่อนาที หรือแรงดันย่อยของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (partial pressure of arterial carbon dioxide: PaCO_2) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 mmHg และจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 4,000 เซลล์ต่อลบ.ซม. หรือมากกว่า 12,000 เซลล์ต่อลบ.ซม. หรือตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด band form มากกว่า 10 % (Kalra & Raizada, 2009)

กายวิภาคของทางเดินปัสสาวะประกอบด้วยไต (kidney) ท่อไต (ureter) กระเพาะปัสสาวะ (bladder) และท่อปัสสาวะ (urethra) (รูปที่ 1) รวมถึงอวัยวะสืบพันธุ์เพศชาย ส่วนใหญ่โรคพิษปัสสาวะเป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (complicated UTI) เป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของโครงสร้างและหน้าที่ของระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบประสาท หรือระบบภูมิคุ้มกัน (ตารางที่ 1) (Dreger et al., 2015) ความรุนแรงของโรคพิษปัสสาวะขึ้นอยู่กับระยะของภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ได้แก่ ระยะ sepsis ซึ่งตรวจพบอาการทาง SIRS มากกว่าหรือเท่ากับ 2 อาการ และระยะ sepsis shock เป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ แม้ได้รับการให้สารน้ำ (fluid therapy) อย่างเพียงพอ และตรวจพบภาวะเลือดเป็นกรด ทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น และเกิดความล้มเหลวของอวัยวะภายในร่างกายจนถึงขั้นเสียชีวิต หากไม่ได้รับการวินิจฉัย และรักษาอย่างทันที่ (Singer et al., 2016)



รูปที่ 1 กายวิภาคของระบบทางเดินปัสสาวะ (Torpy et al., 2012)

ตารางที่ 1

ความผิดปกติทางโครงสร้างและการทำงานของทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์
(genitourinary tract) (Dreger et al., 2015)

การทำหน้าที่ (functions)	โครงสร้าง/โรค (structures/diseases)
การอุดตันของระบบทางเดินปัสสาวะ (obstruction)	
- การอุดตันที่มีมาแต่กำเนิด (congenital urinary obstruction)	ท่อไต ท่อปัสสาวะ หนังหุ้มปลายองคชาตตีบ (phimosis) ท่อไตเลื่อนลอย (ureterocele) โรค polycystic kidney
- การอุดตันที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired urinary obstruction)	โรคนิ่ว (calculi) ต่อมลูกหมากโต (prostatic hypertrophy) ก้อนเนื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ การบาดเจ็บ (trauma) การตั้งครรภ์ (pregnancy) การบำบัดด้วยรังสี (radiation therapy)
การใส่เครื่องมือทางการแพทย์ (instrumentation)	การใส่สายสวนปัสสาวะ (urethral catheter) สายคาท่อไต (ureteric stent) สาย nephrostomy tube เป็นต้น
การถ่ายปัสสาวะบกพร่อง (impaired voiding)	โรคกระเพาะปัสสาวะทำงานผิดปกติจากระบบประสาท (neurogenic bladder) โรคกระเพาะปัสสาวะหย่อน (cystocele) โรคปัสสาวะไหลย้อน (vesicoureteral reflux; VUR)
ความผิดปกติของเมแทบอลิซึม (metabolic disorders)	โรคเบาหวาน (diabetes) ภาวะเลือดคั่งสารไนโตรเจน (azotemia) โรคนิ่วในไต (nephrocalcinosis)
ภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiencies)	ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia)

1.2.1.1 อุบัติการณ์ของโรคพิษปัสสาวะ (incidence of urosepsis)

ผลการสำรวจผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อในทวีปอเมริกาเหนือ อเมริกาใต้ และยุโรป พบว่าร้อยละ 20.8 มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่พบได้ทั้งการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) และการติดเชื้อจากชุมชน (community acquired infection) (Levy et al., 2010) ส่วนใหญ่มาจากการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ และความผิดปกติทางพยาธิสภาพของทางเดินปัสสาวะ เช่น กรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) นิ่วปัสสาวะ (urinary stones) เนื้องอกในระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น (Hofmann, 1990; Wagenlehner et al., 2013)

1.2.1.2 สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของโรคพิษปัสสาวะ (cause and risk factors of urosepsis)

สาเหตุของโรคพิษปัสสาวะมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แบคทีเรียแกรมบวก และเชื้อราที่พบบ้างเล็กน้อย (Kalra & Raizada, 2009) ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิด uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Proteus mirabilis* แบคทีเรียแกรมบวกชนิด *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* และ group B *Streptococcus* (GBS) เชื้อราชนิด *Candida* spp. (Flores-Mireles et al., 2015) นอกจากนี้โรคพิษปัสสาวะยังสามารถมาจากปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ป่วยตั้งครรภ์ (pregnancy) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวาน (diabetes) ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ยาสเตียรอยด์ (steroid drugs) และยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) ผู้ป่วยผ่าตัดหรือผู้ป่วยได้รับการสวมเครื่องมือทางการแพทย์เหนี่ยวนำให้เชื้อแบคทีเรียสามารถเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายขึ้น รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดครอบคลุมเชื้อชนิดกว้างเป็นเวลานาน (Dreger et al., 2015) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการสวมสายสวนปัสสาวะ (indwelling urinary catheters) และผู้ป่วยที่ได้รับการศัลยกรรมระบบทางเดินปัสสาวะ (urologic interventions) เช่น การผ่าตัดนิ่วในไตทางผิวหนัง (percutaneous kidney stone surgery) การตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมาก (prostate biopsies) การส่องกล้องตรวจทางเดินปัสสาวะ (endoscopic urethral stricture treatment) การผ่าตัดต่อมลูกหมากโดยวิธีส่องกล้อง (transurethral prostate resections) เป็นต้น (Tandogdu et al., 2016)

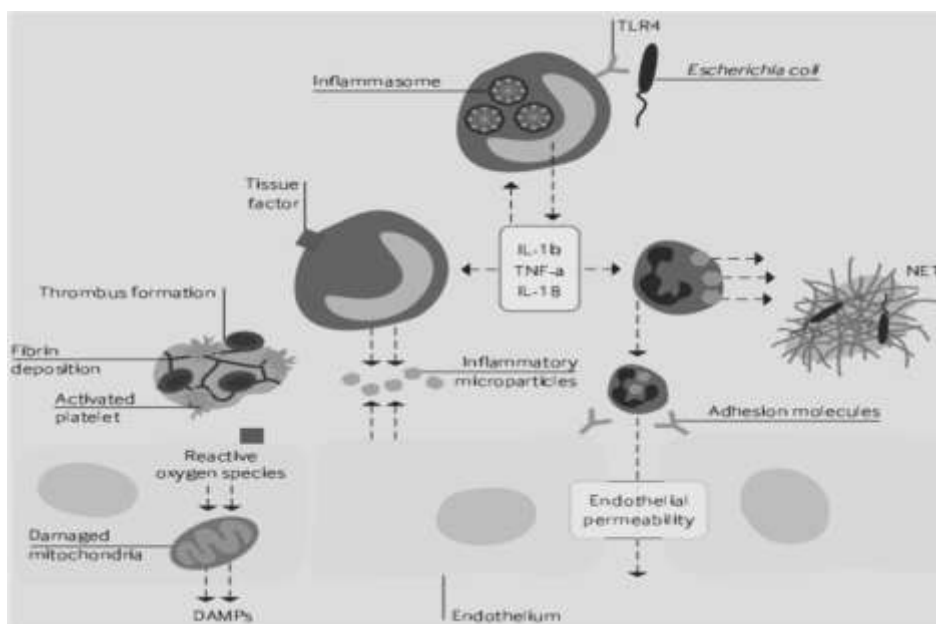
1.2.1.3 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (pathophysiology of sepsis)

เมื่อชิ้นส่วนหรือสารพิษจากเชื้อรา แบคทีเรีย หรือเชื้อไวรัสรวมเรียกว่า pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) บุกรุกเข้าสู่ร่างกาย กระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immune response) ผ่านตัวรับบนผิวเซลล์แมคโครฟาจที่เรียกว่า toll-like receptors (TLRs) โดยสารพิษในแบคทีเรียแกรมลบ (เชื้อแบคทีเรียชนิด *E. coli* และ *Klebsiella* spp.) คือ สารพิษจากผนังเซลล์แบคทีเรียชั้นนอกที่ปลดปล่อยเมื่อเซลล์แบคทีเรียแตกหรือสลายตัว (endotoxin) เรียกว่า lipopolysaccharide (LPS) ที่จำเพาะต่อตัวรับ TLR 4 ส่วนสารพิษในแบคทีเรียแกรมบวก (เชื้อแบคทีเรียชนิด *S. aureus* และ *S. pyogenes*) ประกอบด้วยโครงสร้างของผนังเซลล์ (cell wall structure) ได้แก่ peptidoglycan, lipoproteins, lipoteichoic acid และ phenol soluble modulins ที่จำเพาะต่อตัวรับ TLR 2 และสารพิษที่สร้างและขับออกมาจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (exotoxin) ได้แก่ superantigen (SAg) กระตุ้นให้เกิดการทำงานของเซลล์ T lymphocyte ผ่าน major histocompatibility complex (MHC) class II บนผิวเซลล์แมคโครฟาจ (Bochud & Calandra, 2003) สารพิษจากเชื้อแบคทีเรีย

เหล่านี้ทำให้เซลล์แมโครฟาจหลั่ง pro-inflammatory cytokines เช่น interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) เป็นต้น เหนี่ยวนำให้เซลล์นิวโทรฟิล (neutrophil) หลั่ง neutrophil extracellular trap (NET) เพื่อกำจัดเชื้อโรคหรือเชื้อแบคทีเรีย เหล่านี้กระตุ้นสมองส่วน hypothalamus ทำให้เกิดอาการไข้ อัตราการหายใจเร็วขึ้น (tachypnea) อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น (tachycardia) และกระตุ้นการทำงานของ tissue factors และเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (endothelial cell) ให้หลั่ง inflammatory microparticles ออกมากระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่อง เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดยังกระตุ้นการหลั่งของ adhesion molecule, platelet activated factor (PAF) และ nitric oxide (NO) ตลอดเวลาเพื่อสนับสนุนการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว และส่งผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำ หากเกิดการกระตุ้นปัจจัยเหล่านี้เป็นเวลานานทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของเยื่อบุหลอดเลือด (endothelial dysfunction) เช่น คุณสมบัติการเป็นเยื่อเลือกผ่านของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น หลอดเลือดบวม หลอดเลือดฝอยรั่วซึม (capillary leakage) เป็นต้น ในขณะที่เดียวกันกระบวนการแข็งตัวของเลือดถูกกระตุ้นให้เกิดการสร้างลิ่มเลือด (thrombus) เกล็ดเลือด (platelet) และการสะสมของไฟบริน (fibrin) เหนี่ยวนำให้เกิดความบกพร่องของการไหลเวียนโลหิตในหลอดเลือดฝอย (microcirculatory insufficiency) กระบวนการทั้งหมดที่กล่าวข้างต้นส่งผลให้ร่างกายเกิดการสร้างอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species: ROS) อย่างต่อเนื่อง ทำให้เกิดความเสียหายแก่ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) เนื้อเยื่อถูกทำลาย (necrosis) เกิดการสร้างเซลล์ที่ถูกทำลายหรือเซลล์ตาย (danger-associated molecular patterns: DAMPs) กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเป็นวัฏจักร จนทำให้เนื้อเยื่อขาดก๊าซออกซิเจน (tissue hypoxia) ทำให้ร่างกายเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการเผาผลาญ (metabolic acidosis) อวัยวะภายในร่างกายล้มเหลว (organ dysfunction) จนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ยกตัวอย่างพยาธิสรีรวิทยาของภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *Escherichia coli* (รูปที่ 2) (Gotts & Matthay, 2016)

1.2.1.4 อาการและอาการแสดงของโรคพิษปัสสาวะ (sign and symptoms of urosepsis)

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยพิษปัสสาวะเป็นอาการทาง SIRS ได้แก่ อาการไข้ (fever) อาการซึม หรือการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว (altered mental status) หัวใจเต้นเร็ว อัตราการหายใจเร็ว หรือตรวจพบภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน และตรวจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่าหรือน้อยกว่าเกณฑ์ปกติ เป็นต้น ร่วมกับอาการแสดงทาง UTI เช่น อาการปวดสีข้าง (flank pain) อาการกดเจ็บ (tenderness) บริเวณท้องและหลัง ปัสสาวะลำบาก (dysuria) ปัสสาวะมาก (polyuria) ปัสสาวะมีกลิ่นหรือมีสี ปัสสาวะคั่ง (urinary retention) อาการปวดบริเวณอัมตะ เป็นต้น (Kalra & Raizada, 2009)



รูปที่ 2 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (Gotts & Matthay, 2016)

1.2.1.5 การวินิจฉัยโรคพิษปัสสาวะ (diagnosis of urosepsis)

1.2.1.5.1 การวินิจฉัยอาการภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis diagnosis)

การวินิจฉัยอาการภาวะพิษเหตุติดเชื้อเป็นการตรวจอาการทาง SIRS ที่พบมากกว่าหรือเท่ากับ 2 อาการ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นในหัวข้อที่ 1.2.1 และอาจตรวจพบผู้ป่วยมีอาการซึม หรือหมดสติ ตรวจพบภาวะน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 140 mg/dL (7.7 mmol/L) ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน (Kalra & Raizada, 2009) จึงได้มีการนำ Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score (ตารางที่ 2) มาใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินความรุนแรงของโรค การดำเนินของโรค การพยากรณ์โรค และความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยหนักภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากเข้ารับการรักษา เกณฑ์ APACHE II score ประกอบด้วย 12 ตัวแปร ได้แก่ อุณหภูมิกาย ค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (mean arterial pressure: MAP) อัตราการเต้นของหัวใจ ความอิ่มตัวของออกซิเจน ความเป็นกรด-ด่างในเม็ดเลือดแดง ค่าโซเดียม โพแทสเซียม ครีเอตินีน ความเข้มข้นของเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด อายุ ประวัติโรคเรื้อรัง รวมถึงการประเมินการตอบสนองต่อระบบประสาทโดยใช้เกณฑ์ Glasgow coma score (GCS) (ตารางที่ 3) ผลรวมของคะแนนทั้งหมดบ่งบอกถึงความเสี่ยงของผู้ป่วยในการเสียชีวิต โดยคะแนน 25 คะแนน สัมพันธ์กับการเสียชีวิต 50% หากคะแนนมากกว่า 35 คะแนน สัมพันธ์กับการเสียชีวิต 80% (Rapsang and Shyam, 2014) แต่ทั้งนี้เพียง APACHE II score ไม่สามารถบ่งบอกถึงความล้มเหลวของอวัยวะในผู้ป่วยได้ ดังนั้นกลุ่ม sepsis-3 international consensus จึงแนะนำให้มีการใช้ Sequential (sepsis-related) organ failure assessment (SOFA) score (ตารางที่ 4)

มาใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินความล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ ของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit; ICU) ได้แก่ การประเมินระบบหายใจ ตรวจค่าอัตราส่วนระหว่าง partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) และ fraction of inspired oxygen (FiO₂) การแข็งตัวของเลือด (platelet count) ระบบไหลเวียนโลหิต ตรวจค่าความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ย การทำงานของตับ ตรวจ bilirubin level การทำงานของไต ค่าครีเอตินีน (creatinine) และปริมาณปัสสาวะต่อวัน (urine output) และระบบประสาท โดยใช้เกณฑ์ GCS หากคะแนนรวมทั้งหมดของ SOFA score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน แสดงว่าโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยคิดเป็น 10% แต่ถ้าหากผู้ป่วยยังคงมีภาวะความดันโลหิตต่ำ แม้ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ และตรวจพบ serum lactate มากกว่า 18 mg/dL (> 2 mmol/L) ทำให้ผู้ป่วยพัฒนาอาการเป็น septic shock จึงจำเป็นต้องนำเกณฑ์ “quick” SOFA (qSOFA) score มาใช้ในการประเมินผู้ป่วย sepsis ในห้องฉุกเฉิน หรือหอผู้ป่วยวิกฤตอย่างรวดเร็ว โดย qSOFA score ประกอบด้วย การประเมินระบบประสาทเพื่อประเมินสภาพจิตใจ (mental status) โดยใช้เกณฑ์ GCS อัตราการหายใจเร็วมากกว่า 22 ครั้งต่อนาที และระบบไหลเวียนโลหิตที่ตรวจพบความดันโลหิตตัวบน (systolic-blood pressure; SBP) ≤ 100 mmHg (Singer et al., 2016)

1.2.1.5.2 การวินิจฉัยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ (genitourinary tract infection diagnosis)

1) การซักประวัติ (medical history taking)

ในเบื้องต้นแพทย์ต้องศึกษาประวัติการเจ็บป่วยของผู้ป่วย ได้แก่ การกลับเป็นซ้ำของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (recurrent urinary tract infection) หมายถึง การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 2 ครั้ง ภายใน 6 เดือน หรือ 3 ครั้ง ภายใน 1 ปี เช่น กระเพาะปัสสาวะอักเสบ มักพบในผู้ป่วยหญิงพบอาการปัสสาวะบ่อย (urinary frequency) ปัสสาวะแสบขัด (dysuria) ปวดหน่วงบริเวณท้องน้อย ปัสสาวะมีเลือดปน (hematuria) ภาวะไตและกรวยไตอักเสบ พบอาการไข้ หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเอว ปัสสาวะมีเลือดปน ความดันไม่คงที่ในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ภาวะต่อมลูกหมากอักเสบเฉียบพลัน (acute prostatitis) มักพบในผู้ชายอายุน้อยกว่า 50 ปี พบอาการไขว้สูง ปัสสาวะแสบขัด ปัสสาวะมีหนอง และปวดบริเวณฝีเย็บ (perineal) หรือทวารหนัก (rectal) (สัจจะ และ เพณินาท์, 2558) ประวัติการติดเชื้อดื้อต่อยา ประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะก่อนหน้า รวมถึงประวัติการตรวจทางจุลชีววิทยา และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกถึงโรคพิษปัสสาวะ (Kalra & Raizada, 2009)

2) การตรวจปัสสาวะ (urinalysis)

การตรวจปัสสาวะจำเป็นต้องทำในผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะทุกราย ตรวจพบปัสสาวะมีหนอง (pyuria) พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ 10 cell/mL หรือ 3 cell/HPF การใช้แถบตรวจปัสสาวะ (dipstick) ในผู้ป่วยที่มีการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะ เพื่อตรวจหาเอนไซม์

leukocyte esterase จากเม็ดเลือดขาว และการตรวจไนโตรที่ที่มีความจำเพาะต่อการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่มีสาเหตุมาจากเชื้อแบคทีเรียตระกูล Enterobacteriaceae ปัสสาวะที่นำมาตรวจนั้นต้องส่งตรวจทันที เพราะอาจทำให้เชื้อแบคทีเรียแบ่งตัวเพิ่มจำนวน ทำให้แปลผลผิดพลาด หรือหากไม่สามารถตรวจปัสสาวะได้ทันทีให้เก็บตัวอย่างปัสสาวะไว้ที่อุณหภูมิ 4°C (สัจจะ และ เพณณินาท์, 2558)

3) การตรวจลักษณะทางกายภาพ (physical examination)

การตรวจลักษณะทางกายภาพเป็นเทคนิคการตรวจเพื่อหาตำแหน่งของการเกิดโรคในระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ ได้แก่ ภาวะต่อมลูกหมากอักเสบเฉียบพลัน ตรวจพบจุดกดเจ็บและลักษณะผิดปกติทางกายภาพของต่อมลูกหมากผ่านการตรวจทางทวารหนักด้วยนิ้ว (digital rectal examination) หากคลำพบก้อนเคลื่อนที่ได้ (fluctuating mass) แสดงว่าผู้ป่วยเป็นฝีในต่อมลูกหมาก (prostate abscess) การคลำบริเวณอัณฑะ พบอาการเจ็บ บวม และอุ่น แสดงว่าผู้ป่วยเป็นอัณฑะอักเสบ (epididymorchitis) และหากพบว่าผู้ป่วยสวมสายสวนปัสสาวะให้บันทึกไว้ เนื่องจากอาจเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (Dreger et al., 2015)

4) การถ่ายภาพรังสี (image studies)

การถ่ายภาพรังสีเป็นเทคนิคที่นิยมใช้ในผู้ป่วยพิษปัสสาวะเพื่อค้นหาและยืนยันตำแหน่งของความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ วิธีที่นิยมที่สุดเป็นการถ่ายภาพรังสีด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) โดยเฉพาะในระยะแรกของผู้ป่วยที่ตรวจพบการติดเชื้อกับอาการปวดสะโพกอย่างรุนแรง มีอาการไข้ ใช้ในการประเมินโครงสร้างของไต ท่อไต และต่อมลูกหมาก เช่น ผู้ป่วยที่กรวยไตอักเสบเฉียบพลัน (acute pyelonephritis) เนื้อไตมีหนอง (emphysematous pyelonephritis) ฝีในไต (renal abscess) หนองบริเวณรอบไต (perirenal abscess) เป็นต้น แต่การถ่ายภาพรังสีที่แม่นยำที่สุดและจำเป็นต้องทำในผู้ป่วยพิษปัสสาวะทุกราย ได้แก่ การถ่ายภาพรังสีด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ (computerized tomography; CT scan) และการถ่ายภาพรังสีด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) สามารถตรวจวินิจฉัยโรค bacterial interstitial nephritis, perinephric abscesses, renal papillary necrosis, emphysematous pyelonephritis และ micro-abscesses ในไตได้ (Kalra & Raizada, 2009) การถ่ายภาพรังสีควรพิจารณาทำในผู้ป่วยที่ยังมีอาการแม้ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมภายในเวลา 48-72 ชั่วโมง ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิต ผู้ป่วยมีประวัติการผ่าตัดทางเดินปัสสาวะหรือคาดว่ามีความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตและกรวยไตอักเสบกลับเป็นซ้ำตั้งแต่สองครั้งขึ้นไป เพื่อหาความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ (Takhar & Moran, 2014)

5) การตรวจทางจุลชีววิทยา (microbiology laboratory)

การตรวจทางจุลชีววิทยาเป็นการตรวจหาสาเหตุของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคพิษปัสสาวะ โดยการนำสารคัดหลั่งจากบริเวณที่ติดเชื้อ เช่น เลือด ปัสสาวะ หนอง น้ำไขสันหลัง เป็นต้น มาเพาะเลี้ยงเชื้อบนอาหารเลี้ยงเชื้อ และสังเกตการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียโดยการเพาะเชื้อแบคทีเรียจากเลือดและปัสสาวะจำเป็นต้องทำในผู้ป่วยพิษปัสสาวะทุกรายก่อนพิจารณาการเลือกจ่ายยาปฏิชีวนะ และสามารถทดสอบการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียได้ด้วยขึ้นอยู่กับประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะของผู้ป่วยแต่ละราย (Kalra & Raizada, 2009; Dreger et al., 2015) การเพาะเชื้อในปัสสาวะพบปริมาณเชื้อแบคทีเรีย $\geq 10^5$ cfu/mL ในปัสสาวะช่วงกลาง แต่ในผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจากการสวมสายสวนปัสสาวะ (catheter-associated urinary tract infections: CAUTIs) พบปริมาณเชื้อแบคทีเรีย $\geq 10^3$ cfu/mL ในปัสสาวะหรือ $\geq 10^2$ cfu/mL ในผู้ป่วยที่มีเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะโดยไม่มีอาการ (asymptomatic bacteriuria) ได้แก่ ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมลูกหมากผ่านทางท่อปัสสาวะ (transurethral resection of the prostate: TURP) และผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่องมือในทางเดินปัสสาวะ การตรวจทางจุลชีววิทยาควรทำในผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่กลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน ผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนหรือมีประวัติการติดเชื้อที่ดื้อต่อยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีภาวะไตและกรวยไตอักเสบต้องได้รับการตรวจปัสสาวะและเพาะเชื้อในปัสสาวะทุกราย (สัจจะ และ เพณินาท์, 2558)

ตารางที่ 2

เกณฑ์ *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II score* (Rapsang & Shyam, 2014)

Physiologic variables	A: Acute physiological (12 variables)								
	High abnormal range			Normal range			Low abnormal range		
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature rectal (°C)	≥41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.0
Mean arterial pressure (MAP)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart rate (ventricular response)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory rate per minute-non ventilated or ventilated	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygen: A-a DO ₂ or PaO ₂ (Torr)									
FiO ₂ ≥ 0.5 record A-a DO ₂	≥500	350-499	200-349		≤ 200				
FiO ₂ < 0.5 record only PaO ₂					PO ₂ > 70	61-70		55-60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum HCO ₃ (mmol/L) only if no ABGs	≥52	41-51.9		32-40.9	23-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Serum sodium (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum potassium (mmol/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		≤2.5
Serum creatinine (μmol/L)	≥350	200-340	150-190		60-140		< 60		
Hematocrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤20
White blood cell count (×1,000 mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow coma score = 15 minus actual									

ตารางที่ 2 (ต่อ)

B: Age points		C: Chronic health points		APACHE scores	
Age (years)	Points	History	Points for electric surgery	Points for emergency surgery	Sum of A+B+C
≤44	0	Liver: biopsy-proven cirrhosis and documented portal hypertension or prior episodes of hepatic failure	2	5	A: APS
45-54	2	Cardiovascular: New York heart association (NYHA) class IV	2	5	B: Age point scores
55-64	3	Respiratory: e.g. severe COPD, hypercapnia, home O ₂	2	5	
65-74	5	Immunocompromised	2	5	C: Chronic health point
≥75	6	Renal: chronic dialysis	2	5	scores

*A-a DO₂ : Alveolar arterial oxygen tension difference; PaO₂: (Torr) arterial oxygen tension; FiO₂ (%): fractional concentration of inspired oxygen; HCO₃: bicarbonate; ABGs: arterial blood gas; COPD: chronic obstructive pulmonary disease. To compute predicted death rates group of acutely ill patients, the individual risk of hospital death is calculated with the following equation; the individual risks are then summed up and the value is divided by the total number of patients. $R/I-R = -3.517 + (APACHE\ II\ score \times 0.146) + (0.603, \text{ only if post-emergency surgery}) \div (\text{diagnosis category weight})$, where R is the estimated risk of hospital death.

ตารางที่ 3

เกณฑ์ Glasgow coma score (GCS) (Rapsang & Shyam, 2014)

Variables	Responses	Scores
Eye response	No eye opening	1
	Eye opening to pain	2
	Eye opening to verbal command	3
	Eye open spontaneously	4
Verbal response	No verbal response	1
	Incomprehensible sounds	2
	Inappropriate word	3
	Confused	4
	Oriented	5
Motor response	No motor response	1
	Extension to pain	2
	Flexion to pain	3
	Withdrawal from pain	4
	Localizing pain	5
	Obeys command	6

คะแนน

13-15

9-12

3-8

การแปลผล

การบาดเจ็บทางศีรษะแบบไม่รุนแรง

การบาดเจ็บทางศีรษะแบบปานกลาง

การบาดเจ็บทางศีรษะแบบรุนแรง

ตารางที่ 4

เกณฑ์ Sequential organ failure assessment (SOFA) score (Singer et al., 2016)

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration; PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) with respiratory support	< 100 (13.3) with respiratory support
Coagulation; platelet×10 ³ /μL	≥ 150	< 150	< 100	<50	<20
Liver; bilirubin (μmol/L or mg/dL)	< 20 or 1.2	20-32 or 1.2-1.9	33-101 or 2.0-5.9	102-204 or 6.0-11.9	> 204 or 12.0
Cardiovascular; catecholamine dose in μg/kg/min for at least 1 hour	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP < 70 mm Hg	Dopamine < 5 or dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1-1.5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine 0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine > 0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow coma scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine (μmol/L or mg/dL)	< 110 or 1.2	110-170 or 1.2-1.9	171-299 or 2.0-3.4	300-440 or 3.5-4.9	> 440 or 5.0
Urine output (mL/d)				< 500	> 200

1.2.1.6 การรักษาโรคพิษปัสสาวะ (treatment of urosepsis)

การรักษาผู้ป่วยพิษปัสสาวะ เป็นการรักษาเช่นเดียวกันกับผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและถูกต้อง โดยการรักษาที่ละขั้นตอนตามหลัก early goal-directed therapy (EGDT) ได้แก่ การควบคุมแหล่งติดเชื้อและการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ การรักษาภาวะช็อกเพื่อให้ผู้ป่วยกลับสู่สภาพเดิม (resuscitation) และการรักษาเพิ่มเติม (adjunctive therapy)

1.2.1.6.1 การควบคุมแหล่งติดเชื้อและการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ

การควบคุมแหล่งติดเชื้อ เป็นวิธีการเบื้องต้นเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการติดเชื้อ โดยการผ่าตัดเอาสิ่งติดเชื้อหรือสิ่งแปลกปลอมออก เช่น การเจาะเอาของเหลวที่สะสมบริเวณติดเชื้อ (drainage) การผ่าตัดเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อหรือการผ่าตัดเพื่อรักษาความผิดปกติของลักษณะทางกายภาพของระบบทางเดินปัสสาวะ รวมถึงการนำเอาวัสดุทางการแพทย์ออกจากบริเวณที่ติดเชื้อ เช่น สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง สายสวนท่อปัสสาวะ เป็นต้น

การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ แพทย์ควรเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมคำนึงถึงประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะของผู้ป่วยพิษปัสสาวะแต่ละราย หลังจากเพาะเชื้อและทราบเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุ การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย การได้รับยาปฏิชีวนะโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันทีภายในเวลา 1 ชั่วโมง เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยพิษปัสสาวะ (Kumar et al., 2006) หากเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสมส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยา และเพิ่มอัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้น ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาผู้ป่วยพิษปัสสาวะเบื้องต้นจะเลือกใช้ยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 และ 4 กลุ่ม fluoroquinolones, piperacillins ร่วมกับ beta-lactamase inhibitors (BLIs), aminoglycoside และ carbapenems (ตารางที่ 5, 6) (Wagenlehner et al., 2013)

ตารางที่ 5

การรักษาโรคพิษปัสสาวะด้วยยาปฏิชีวนะฤทธิ์ครอบคลุมกว้าง (empirical therapy)

(Dreger et al., 2015)

Bacteria	Nosocomial acquired	Community-acquired
<i>E. coli</i> *	Fluoroquinilone group 2/3 ร่วมกับ	Aminopenicillin/ BLIs
<i>P. mirabilis</i>	Cephalosporin group 3a/3b/4	Fluoroquinilone group 2/3
<i>Pseudomonas</i> spp.	Aminopenicillin/ BLIs ในผู้ป่วยที่สวมสายสวนท่อปัสสาวะ	Cephalosporin group 3a
Enterobacteriaceae	Carbapenem group 1	Carbapenem group 2

ตารางที่ 6

การรักษาโรคพิษปัสสาวะด้วยยาปฏิชีวนะจำเพาะเมื่อทราบชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุ (documented therapy) (Dreger et al., 2015)

Bacteria	Monotherapy	Combination therapy
<i>E. coli</i> *	Aminopenicillin/BLIs	
<i>K. pneumoniae</i>	Acylaminopenicillin/BLIs	
<i>P. mirabilis</i>	Cephalosporin group 3a/3b/4 Fluoroquinolone group 2/3 Carbapenems	
EBSL forming <i>E. coli</i>	Carbapenems	- Carbapenems ร่วมกับ fosfomycin
<i>K. pneumoniae</i>		- Carbapenems ร่วมกับ tigecycline
<i>P. mirabilis</i>		- Colistin ร่วมกับ fosfomycin
<i>Citrobacter freundii</i>	Carbapenems	
<i>Enterobacter</i> spp.	Cephalosporin group 4	
<i>Serratia marcescens</i>	Fluoroquinolone group 2/3	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenem group 1	- Carbapenem group 1 ร่วมกับ fluoroquinolone group 2/3 หรือ tigecycline - Colistin + tigecycline

ตารางที่ 6 (ต่อ)

Bacteria	Monotherapy	Combination therapy
<i>P.aeruginosa</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Cephalosporin group 3b/4 ร่วมกับ fluoroquinolone group 2/3 หรือ fosfomycin หรือ aminoglycoside - Acylaminopenicillin/BLI ร่วมกับ fluoroquinolone group 2/3 หรือ fosfomycin หรือ aminoglycoside - Carbapenem group 1 ร่วมกับ fluoroquinolone group 2/3 หรือ fosfomycins หรือ aminoglycosides
<i>Enterococcus faecalis</i>	<p>Aminopenicillin (high dose)</p> <p>Acylaminopenicillin (high dose)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aminopenicillin ร่วมกับ aminoglycoside - Acylaminopenicillin ร่วมกับ aminoglycoside หากเกิดอาการแพ้ penicillins ใช้ glycopeptide ร่วมกับ aminoglycoside
<i>Enterococcus faecium</i>	Glycopeptide, Daptomycin, Linezolid	Glycopeptide ร่วมกับ aminoglycosides
<i>Vancomycin-resistant enterococci</i> ; โดยเฉพาะใน <i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	Linezolid, Daptomycin, Tigecycline	

*ปรับขนาดยาในกรณี *E. coli* resistance

หมายเหตุ: ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางตับและไต

1.2.1.6.2 การรักษาผู้ชีพเพื่อกลับสู่สภาวะเดิม (resuscitation)

การรักษาผู้ชีพเพื่อกลับสู่สภาวะเดิม เป็นการรักษาการไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วยภาวะพิษเหตุติดเชื้อให้กลับสู่ภาวะปกติ โดยการให้สารน้ำ (fluid therapy) แก่ผู้ป่วยในกรณีที่ขาดสารน้ำ โดยสารน้ำที่ให้เป็นชนิด crystalloid คือ normal saline solution ปริมาตร 500 mL ภายในเวลา 5-30 นาทีหรือปริมาตร 30 mL/kg ภายใน 3 ชั่วโมงแรกในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำหรือ serum lactate ≥ 36 mg/dL (≥ 4 mmol/L) และประเมินการตอบสนองการให้สารน้ำเป็นระยะๆ โดยพิจารณาจากค่า central venous pressure (CVP) ค่า mean arterial pressure (MAP) ค่า central venous oxygen saturation ($S_{cv}O_2$) ค่า mixed venous oxygen saturation (S_vO_2) ค่า % hematocrit และค่า urine output ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติตามเกณฑ์ EGDT (ตารางที่ 7) แต่ถ้าหากผู้ป่วยยังคงมีความดันโลหิตต่ำ แม้ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ (MAP < 65 mmHg) ผู้ป่วยต้องได้รับการประเมินสัญญาณชีพ (vital signs) และค่าต่างๆ ตามเกณฑ์ EGDT รวมถึงการถ่ายภาพรังสีเพื่อตรวจระบบหัวใจและหลอดเลือด เพื่อค้นหาความผิดปกติ และประเมินการตอบสนองการให้สารน้ำด้วย fluid challenge test ซึ่งเป็นการทดลองให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยและดูการตอบสนองของผู้ป่วย โดยประเมินค่า CVP ให้เป็นปกติเท่ากับ 8-12 mmHg เพื่อป้องกันการได้รับสารน้ำมากเกินไป หรือการทำ passive leg raise test เป็นการยกขาสูง 45° เหนือหน้าอกค้างไว้ 1 นาที ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้ขาดสารน้ำเกิดจากความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต หลังจากนั้นจึงวัดค่าต่างๆ ตามเกณฑ์ EGDT หากผลการประเมิน passive leg raise test ผิดปกติ ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นความดันโลหิต (vasopressor therapy) ได้แก่ ยา norepinephrine, vasopressin, epinephrine ผ่านทางสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางทันที (Dreger et al., 2015)

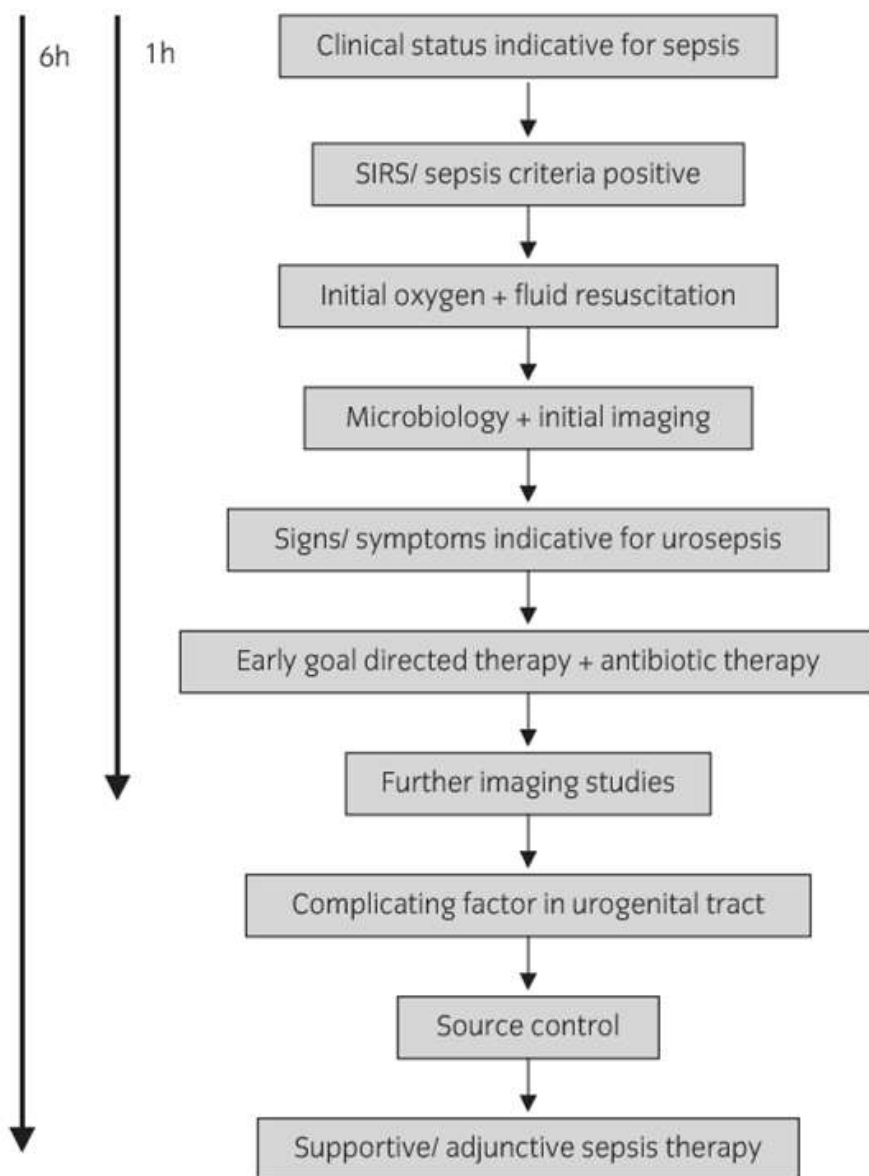
ตารางที่ 7

เกณฑ์วินิจฉัยตามหลักการ EGDT (Dreger et al., 2015)

Variable	Target
Central venous pressure (CVP)	8-12 mm Hg
Mean arterial pressure (MAP)	65-90 mm Hg
Central venous oxygen saturation ($S_{cv}O_2$)	$\geq 70\%$
Mixed venous oxygen saturation (S_vO_2)	$\geq 65\%$
Hematocrit (%)	$\geq 30\%$
Urine output (mL/h)	>40 mL/h

1.2.1.6.3 การรักษาเพิ่มเติม (adjunctive therapy)

การรักษาเพิ่มเติม เป็นรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยยังคงมีปริมาตรเลือดที่ออกจากหัวใจ หรือค่า cardiac output ต่ำในขณะที่ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ ซึ่งพิจารณาได้จากค่าความดันช่วงล่างน้อยกว่า 80 mmHg ค่า MAP <65 mmHg หรือค่า serum lactate ≥ 36 mg/dL (4 mmol/L) ผู้ป่วยต้องได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต (vasopressor therapy) หรือยากระตุ้นแรงบีบหัวใจ (inotrope therapy) เพื่อรักษาสมดุลของระบบไหลเวียนโลหิตให้เป็นปกติ ในผู้ป่วยเบาหวานต้องได้รับ insulin เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ (140–180 mg/dL) การถ่ายเลือด (blood transfusion) ให้แก่ผู้ป่วยเพื่อให้ปริมาณ hematocrit $\geq 30\%$ หรือ hemoglobin >10 g/dL จำเป็นต่อการเพิ่มการขนส่งก๊าซออกซิเจนในผู้ป่วย รวมถึงผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจเป็นเวลานานต้องใช้แรงดันน้อยกว่า 30 cmH₂O เพื่อป้องกันการบาดเจ็บของปอด และจัดผู้ป่วยให้อยู่ในท่านอนเอนศีรษะทำมุม 30 ถึง 45 องศา (semirecumbent) หรือการให้ยากลุ่มสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ adrenal insufficiency และการได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต (Daniels, Nutbeam, & Berry, 2017) ซึ่ง Surviving Sepsis Campaign Guidelines ได้สรุปเป็นแผนผังการรักษาผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อโดยภายใน 1 ชั่วโมงแรกต้องวินิจฉัยอาการทาง SIRS ต่อมาเริ่มการให้ก๊าซออกซิเจน และการรักษาภูิชีพเพื่อกลับสู่สภาพเดิม รวมถึงการตรวจทางจุลชีววิทยา การถ่ายภาพรังสี อาการที่บ่งบอกพิษปัสสาวะการให้ยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมง และควบคุมตามหลัก EGDT รวมถึงการควบคุมแหล่งติดเชื้อ และการรักษาเพิ่มเติมให้เสร็จสิ้นภายใน 6 ชั่วโมง (Wagenlehner et al., 2013) (รูปที่ 3)



รูปที่ 3. แผนผังการรักษาผู้ป่วยพิษปัสสาวะ (Wagenlehner et al., 2013)

1.2.2 เอนไซม์ extended spectrum β -lactamses (ESBLs)

เอนไซม์ extended spectrum β -lactamses (ESBLs) เป็นอนุพันธุ์ของเอนไซม์ β -lactamases มีคุณสมบัติต่อต้านยาปฏิชีวนะในกลุ่ม β -lactams อย่างกว้างขวาง ได้แก่ ยากลุ่ม penicillins, cephalosporins และ monobactams เอนไซม์ชนิดนี้ผลิตจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบตระกูล Enterobacteriaceae เป็นส่วนมาก เอนไซม์ ESBLs เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) กับพันธะเอไมด์ (amide bond) ของวงแหวน β -lactams ของยาปล่อยก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) ทำให้วงแหวน β -lactams แตกออกทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ แต่เอนไซม์ชนิดนี้ไม่สามารถทำลายยากลุ่ม carbapenems และ cephalosporins รุ่นที่ 2 ได้แก่ cefoxitin และ cefotetan รวมถึง beta lactamase inhibitors ได้แก่ clavulanate, sulbactam, tazobactam เอนไซม์ ESBLs อาศัยพลาสมิด (plasmids) ในการถ่ายทอดยีนต่อต้านยาจากแบคทีเรียตัวหนึ่งไปสู่แบคทีเรียอีกตัวหนึ่งซึ่งเป็น species เดียวกันหรือใกล้เคียงกัน หรืออาศัยโครโมโซมในการถ่ายทอดยีนต่อต้านยา ทำให้เชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs สามารถต่อต้านยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นได้ ได้แก่ ยากลุ่ม aminoglycosides, trimethoprim/sulfamethoxazole, sulphonamides, tetracyclines และ chloramphenicol ทำให้เกิดการดื้อยาหลายขนาน (multiple drug resistance) (Peterson & Bonomo, 2005) รวมถึงการแพร่กระจายของเอนไซม์ carbapenems-resistant Enterobacteriaceae (CRE) เช่นกัน (Codjoe & Donkor, 2017)

การจัดกลุ่มของเอนไซม์ ESBLs ที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae จัดอยู่ในกลุ่ม 2be ตามการจำแนกของ Bush-Jacoby-Mederos ส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียต่อต้านยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillins cephalosporines รุ่นที่ 1,2,3 และ aztreonam นอกจากนี้ยังสามารถจำแนกได้ตามวิธีของ Ambler โดยแบ่งตามชนิดของกรดอะมิโนประกอบด้วย 4 กลุ่ม ได้แก่ A, B, C และ D โดยกลุ่ม A, C และ D เป็นเอนไซม์ชนิด serine active site (serine proteases) ส่วนกลุ่ม B เป็นเอนไซม์ชนิด metallo- β -lactamases มี zinc active site และวิธีของ Bush-Jacoby-Mederos จำแนกตามลักษณะการทำงานของเอนไซม์แต่ละชนิด (functional group) ซึ่งเอนไซม์ ESBLs สร้างจากเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae จัดอยู่ในกลุ่ม A ตามวิธีของ Ambler และกลุ่ม 2b,2be ตามวิธีของ Bush-Jacoby-Mederos (Kocsis & Szabo, 2013) (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8

เอนไซม์ β -lactamases ที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae*

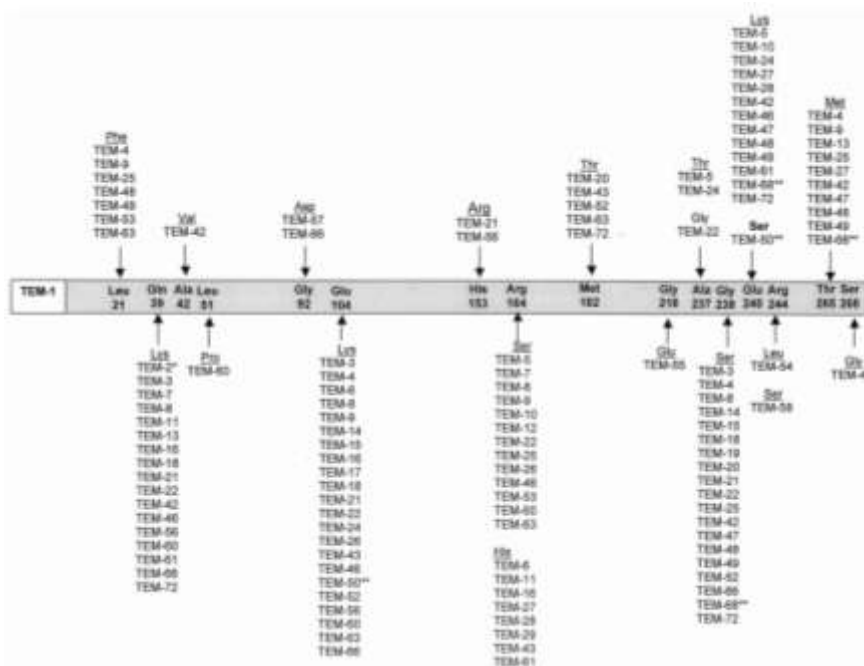
(Kocsis & Szabo, 2013)

Bush-Jacoby Medieros classification	Ambler classification	Distinctive substrate	Inhibitor	Representative enzymes
1	C	Cephalosporins	Cefepime	AmpC
2b	A	Penicillins, early cephalosporins	β -lactamase inhibitors	TEM-1, TEM-2, TEM-13, SHV-1
2be	A	Extended cephalosporins and aztreonam	β -lactamase inhibitors	TEM-3, SHV-2, PER, VEB, CTX M-15
2d	D	Cloxacillin	β -lactamase inhibitors	OXA-1, OXA-10
2de	D	Extended cephalosporins	β -lactamase inhibitors	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carbapenems	β -lactamase inhibitors	OXA-23, OXA-48
2f	A	Carbapenems	β -lactamase inhibitors	KPC, IMI, SME, NMC
3a	B	Carbapenems	EDTA	MBL

1.2.2.1 ชนิดของเอนไซม์ ESBLs (type of ESBLs)

1) ชนิด temoneira (TEM) หรือยีน bla_{TEM}

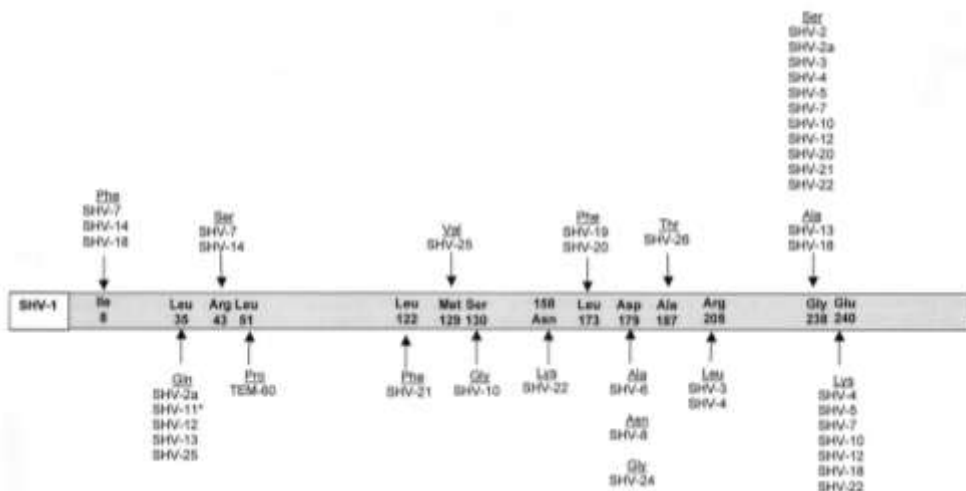
เอนไซม์ชนิด TEM พบมากในแบคทีเรียชนิด *E. coli* รวมถึงชนิดอื่นในตระกูล *Enterobacteriaceae* เอนไซม์ชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่ม 2be ตามวิธี Bush-Jacoby-Medieros และกลุ่ม A ตามวิธี Ambler ต้นกำเนิดของเอนไซม์ ESBLs เริ่มจากการกลายพันธุ์ของสายพันธุ์ TEM-1 ส่งผลต่ออตัยปฏิบัติของเอนไซม์ penicillins และ cephalosporins รุ่นแรก และต่อมามีการแทนที่ของกรดอะมิโนบริเวณตำแหน่งต่างๆ เพิ่มมากขึ้น จนทำให้เกิดเป็น TEM สายพันธุ์ใหม่ขึ้นมากมาย และส่งผลให้เอนไซม์สายพันธุ์นี้มีความสามารถในการทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactams หลายชนิด TEM-3 เป็นเอนไซม์สายพันธุ์แรกที่จัดเป็น ESBLs เกิดจากการแทนที่ของกลูตามีน (glutamine: Glu) ด้วยไลซีน (Lysine: Lys) ในตำแหน่งที่ 39 และชนิดอื่นขึ้นอยู่กับการกลายพันธุ์เฉพาะตำแหน่งของลำดับกรดอะมิโน (รูปที่ 4) (Bradford, 2001)



รูปที่ 4. การแทนที่ของกรดอะมิโนบริเวณตำแหน่งต่างๆ ภายในยีนของเอนไซม์ ESBLs ชนิด TEM; *TEM-2 ไม่ใช่เอนไซม์ ESBLs แต่เกิดจากการกลายพันธุ์จาก TEM-1; ** TEM-50, TEM-68 เป็นทั้งเอนไซม์ ESBLs และเป็นเอนไซม์ inhibitor-resistant (IRT) หมายถึง เอนไซม์ ต่อดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม BLIs แต่ไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins (Bradford, 2001)

2) ชนิด sulfhydryl variable (SHV) หรือยีน bla_{SHV}

เอนไซม์ชนิด SHV พบครั้งแรกในแบคทีเรียชนิด *K. pneumoniae* และพบในแบคทีเรียชนิดได้แก่ *E. coli*, *Citrobacter diversus* และ *P.aeruginosa* เอนไซม์ชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่ม 2be ตามวิธี Bush-Jacoby-Medieros และกลุ่ม A ตามวิธี Ambler ส่วนมากเกิดจากการแทนที่ของไกลซีน (glycine: Gly) ด้วยเซอรีน (Serine: Ser) ในตำแหน่งที่ 238 ส่งผลต่อดื้อยา ceftazidime ต่อมาเกิด SHV-5 เกิดจากการแทนที่ของไลซีน (lycine: Lys) ด้วยกลูตาเมต (Glutamate: Glu) ในตำแหน่งที่ 240 ส่งผลต่อดื้อยา cefotaxime และยังพบว่าการแทนที่ Gly238Ser และGlu240Lys เหมือนกับที่พบในเอนไซม์ชนิด TEM และชนิดอื่นขึ้นอยู่กับ การกลายพันธุ์เฉพาะตำแหน่งของลำดับกรดอะมิโน (รูปที่ 5) (Bradford, 2001)



รูปที่ 5. การแทนที่ของกรดอะมิโนบริเวณตำแหน่งต่างๆ ภายในยีนของเอนไซม์ ESBLs ชนิด SHV; *SHV-11 ไม่ใช่เอนไซม์ ESBLs แต่เกิดจากการกลายพันธุ์จาก SHV-1 (Bradford, 2001)

3) ชนิด cefotaximase-Munich (CTX-M) และ Toho

เอนไซม์ชนิด CTX-M เป็นเอนไซม์ชนิด non-antipseudomonas เอนไซม์ชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่ม 2be ตามวิธี Bush-Jacoby-Medieros และกลุ่ม A ตามวิธี Ambler สาเหตุมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะ cephalosporins กลุ่มที่ 3 มากขึ้น ได้แก่ ceftriazone, cefotaxime, ceftazidime พบมากในแบคทีเรียชนิด *Salmonella enterica* , *E. coli* รวมถึงชนิดอื่นในตระกูล Enterobacteriaceae และยังพบในแบคทีเรียชนิด *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter diversus*, *Proteus vulgaris* และ *Serratia fonticola* ซึ่งส่งผลต่อยา cephalosporins กลุ่มที่ 3 และยังสามารถทำลายยา cefotaxime ได้มากกว่า ceftazidime เริ่มจากการกลายพันธุ์ของสายพันธุ์ CTX-M-1 หรือ MEN-1 และชนิดอื่น (ตารางที่ 9) ส่วนชนิด Toho จัดเป็นกลุ่ม CTM-M ชนิดหนึ่งที่มีชื่อมาจากมหาวิทยาลัย Toho ในประเทศญี่ปุ่น เอนไซม์ชนิดนี้ไม่มีความเกี่ยวข้องกันกับชนิด TEM และ SHV โดยลักษณะสำคัญในการต่ออายุของเอนไซม์ชนิด CTX-M คือพบเซอร์อินในตำแหน่งที่ 237 (Bradford, 2001)

ตารางที่ 9

ลักษณะของเอนไซม์ ESBLs ชนิด CTX-M (Bradford, 2001)

CTX-M type	Alternative name	Country of origin	Bacterial specials
CTX-M-1	MEN-1	Germany, Italy	<i>E. coli</i>
CTX-M-2		Argentina	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium
CTX-M-3		Poland	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>E. coli</i>
CTX-M-4		Russia	<i>S. enterica</i>
CTX-M-5	CTX-M-3	Latvia	<i>S. enterica</i>
CTX-M-6		Greece	<i>S. enterica</i>
CTX-M-7	CTX-M-5	Greece	<i>S. enterica</i>
CTX-M-8		Brazil	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i>
CTX-M-9		Spain	<i>E. coli</i>
CTX-M-10		Spain	<i>E. coli</i>
Toho-1		Japan	<i>E. coli</i>
Toho-2		Japan	<i>E. coli</i>

4) ชนิด oxacillinases (OXA)

เอนไซม์ชนิด OXA พบมากในเชื้อแบคทีเรีย *P. aeruginosa* และพบได้บ้างใน *E. coli* และ *K. pneumoniae* เอนไซม์ชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่ม 2d ตามวิธี Bush-Jacoby-Medieros และกลุ่ม D ตามวิธี Ambler ตั้ต่อยาในกลุ่ม β -lactams หลายชนิด ได้แก่ ampicillin, cephalothin, oxacillin, cloxacillin เป็นต้น เริ่มจากการกลายพันธุ์ของสายพันธุ์ OXA-10 และชนิดอื่นขึ้นอยู่กับการกลายพันธุ์เฉพาะตำแหน่งของลำดับกรดอะมิโน (ตารางที่ 10) (Bradford, 2001)

5) ชนิด *Pseudomonas extended resistance* (PER)

เอนไซม์ชนิด PER พบครั้งแรกในแบคทีเรีย *P. aeruginosa* และยังพบใน *S. enterica* serovar Typhimurium และ *A. bunmanii* ตั้ต่อยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins และ aztreonam ชนิด PER-1 พบในประเทศตุรกี และ PER-2 พบมากในทวีปอเมริกาใต้ (Bradford, 2001)

6) ชนิด vietnamese extended-spectrum beta-lactamase (VEB)

เอนไซม์ชนิด VEB พบครั้งแรกในแบคทีเรีย *E. coli* ในผู้ป่วยเวียดนาม และมีการพบในแบคทีเรีย *P. aeruginosa* ในประเทศไทยด้วย เอนไซม์ชนิดนี้มีความเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ชนิด PER ส่งผลต่อต่อยากลุ่ม penicillins, cephalosporins และ aztreonams

นอกจากนี้ยังพบเอนไซม์ ESBLs ชนิดอื่น เช่น ชนิด SFO gene ใน *Serratia fonticola* ส่งผลต่อยา imipenem ชนิด GES-1 ในแบคทีเรีย *P. mirabilis* และ *K. pneumoniae* ส่งผลต่อยากลุ่ม penicillins และ cephalosporins เป็นต้น (Bradford, 2001) ตารางที่ 10

ลักษณะของเอนไซม์ ESBLs ชนิด OXA (Bradford, 2001)

OXA type	Deviation	Amino acid substitutions vs. OXA-10	Country of origin	Bacterial specials
OXA-11	OXA-10	Asn143Ser, Gly157Asp	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>
OXA-13	OXA-10	Ile10Thr, Gly20Ser, Asp55N, Asn73Ser, Thr107Ser, Tyr174Phe, Glu229Gly, Ser245Asn, Glu259Ala	France	<i>P. aeruginosa</i>
OXA-14	OXA-10	Gly157Asp	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>
OXA-15	OXA-2	NA ^a	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>
OXA-16	OXA-10	Ala124Thr, Gly157Asp	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>
OXA-17	OXA-10	Asn73Ser	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>
OXA-18	OXA-9, OXA-12	NA ^a	France	<i>P. aeruginosa</i>
OXA-19	OXA-10	Ile10Thr, Gly20Ser, Asp55N, Thr107Ser, Gly157Asp, Tyr174Phe, Glu229Gly, Ser245Asn, Glu259Ala	France	<i>P. aeruginosa</i>
OXA-28	OXA-10	Ile10Thr, Gly20Ser, Thr107Ser, Trp154Gly, Gly157Asp, Tyr174Phe, Glu229Gly, Ser245Asn, Glu259Ala	France	<i>P. aeruginosa</i>

^aNA, not applicable; these enzymes do not originate from OXA-10

1.2.2.2 ความชุกของแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs (prevalence of ESBLs-producing Enterobacteriaceae)

ความชุกของเอนไซม์ ESBLs ยังคงมีแนวโน้มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาลทั่วโลก เนื่องจากอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม cephalosporins กลุ่มที่ 3 อย่างไม่สมเหตุสมผลมีมากขึ้น จากการศึกษาความชุกของเอนไซม์ ESBLs ที่ผลิตจากเชื้อแบคทีเรียชนิด *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* และ *P. mirabilis* ในผู้ป่วยติดเชื้ทางเดินปัสสาวะโดยกลุ่ม Study for Monitoring Antimicrobial Resistant trends (SMART) ช่วงปีคริสต์ศักราช 2002-2011 แสดงให้เห็นว่า ทวีปเอเชียมีความชุกของเอนไซม์ ESBLs มากที่สุดเมื่อเทียบกับทวีปอื่น ๆ (Morrissey et al., 2013) ปัจจุบันพบว่าเชื้อแบคทีเรียมีการสร้างเอนไซม์ ESBLs มากขึ้น เช่นเดียวกันกับในประเทศไทยที่มีรายงานการพบเชื้อแบคทีเรียชนิด *E. coli* และ *K.*

pneumoniae สร้างเอนไซม์ ESBLs คิดเป็นร้อยละ 53.6 และ 53.4 ตามลำดับ (Jitsurong S and Yodsawat J. 2006) รายงานความชุกของเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs ในโรงพยาบาล นาน และโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดน่าน ระหว่างปี พ.ศ. 2547-2553 ใน *E. coli* คิดเป็นร้อยละ 21.9 และใน *K. pneumoniae* คิดเป็นร้อยละ 22.7 (เดชพิภทร์ และคณะ, 2554) เช่นเดียวกันกับโรงพยาบาลเชียงคำ จังหวัดพะเยาได้รายงานความชุกของเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2555 คิดเป็นร้อยละ 30.37 และ 22.7 ตามลำดับ และพบว่าเชื้อแบคทีเรียทั้งสองชนิดมีความไวต่อยา imipenem, fosfomycin และ amikacin (ชัยพร, 2555) และการศึกษาชนิดของเอนไซม์ ESBLs ในแบคทีเรีย *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่มีการระบาดในโรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ ได้แก่ ชนิด TEM-1, CTX-M-14, CTX-M-15 และ CTX-M-55 (Kiratisin et al., 2008) และการศึกษาในโรงพยาบาล ศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น พบเอนไซม์ชนิด TEM-1, SHV, CTX-M-9 และ VEB (Chanawong et al., 2007) นอกจากนี้เอนไซม์ ESBLs ยังพบการระบาดในเชื้อ *Salmonella* spp. ที่แยกได้จากตัวอย่างอุจจาระของไก่ สุกร และโคในพื้นที่จังหวัดพัทลุงอีกด้วย (ศุภรัตน์และคณะ, 2557)

1.2.2.3 ปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs (risk factors for infection with ESBLs-producing bacteria)

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs พบในผู้ป่วยที่มีติดเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs และผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียที่เชื้ออยู่ในระยะการเพิ่มจำนวนของเชื้อแบคทีเรีย (colonization) ได้แก่ ผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยที่นอนรักษาในโรงพยาบาลหรือสถานพยาบาลเป็นเวลานาน ผู้ป่วยที่ได้รับการสวนเครื่องมือทางการแพทย์ เช่น ท่อช่วยหายใจ สายสวนปัสสาวะ สายสวนหลอดเลือดแดง สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous line) เป็นต้น รวมถึงผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน (ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอนไซม์ ESBLs ส่วนมากพบในหอผู้ป่วยหนัก และสามารถพบได้ในหอผู้ป่วยศัลยกรรม (surgical wards) โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดบริเวณช่องท้อง (Rupp & Fey, 2003) นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบว่าเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs มีการสะสมอยู่ในสิ่งแวดล้อม เช่น พื้นดิน แหล่งน้ำ ฟาร์ม สัตว์บก สัตว์เลี้ยง เป็นต้น จึงทำให้เชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ชนิดนี้สามารถปนเปื้อนในอาหารและน้ำดื่มส่งผลกระทบต่อมายังมนุษย์ทางการรับประทาน การสัมผัส และการสูดดมได้ (Carattoliti, 2008)

1.2.2.4 การตรวจหาเอนไซม์ ESBLs (ESBLs detection)

การตรวจหาเอนไซม์ ESBLs ยึดตามหลักสถาบันห้องปฏิบัติการทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์ (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) เป็นการตรวจเพื่อค้นหา (screening test) และการตรวจเพื่อยืนยัน (confirming test) และการศึกษาการสร้างเอนไซม์ ESBLs ระดับฟีโนไทป์ (phenotype detection method) รวมถึงการศึกษาในระดับจีโนไทป์ (genotype detection method) เพื่อระบุชนิดหรือสายพันธุ์ของเอนไซม์ ESBLs

1.2.2.4.1 การตรวจเพื่อค้นหา (screening test)

1) Disk diffusion methods

Disk diffusion methods เป็นการทดสอบการสร้างเอนไซม์ ESBLs จากเชื้อแบคทีเรียชนิด *Klebsiella* spp., *E. coli* และ *Proteus* spp. เป็นการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียที่มีต่อยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ได้แก่ cefotaxime, ceftriaxone, ceftazime, cefpodoxime และยา aztreonam โดยการนำเชื้อแบคทีเรียที่สงสัยว่าจะสร้างเอนไซม์ ESBLs มาเพาะบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Mueller Minton agar นำแผ่นยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 วางบนอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย บ่มที่อุณหภูมิ 35 °C เป็นเวลา 18 ชั่วโมง เชื้อแบคทีเรียจะถูกยับยั้งการเจริญเติบโต โดยสังเกตจากการเกิดวงใสรอบแผ่นยา (inhibition zone) (รูปที่ 6) และแปลผลโดยเปรียบเทียบค่าเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone กับค่ามาตรฐาน (ตารางที่ 11) ถ้าเชื้อแบคทีเรียให้เส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone น้อยกว่าค่ามาตรฐานที่กำหนดอย่างน้อยหนึ่งชนิดของยาที่นำมาทดสอบ ให้ถือว่าเชื้อแบคทีเรียชนิดนั้นสร้างเอนไซม์ ESBLs และต้องทำการตรวจเพื่อยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBLs ต่อไป (Peterson & Bonomo, 2005)



รูปที่ 6 การวัด inhibition zone ของวิธีทดสอบ disk diffusion methods (DiPiro et al, 2014)

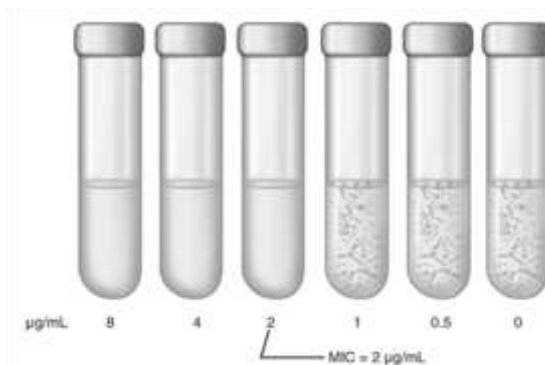
ตารางที่ 11

การแปลผลการทดสอบของยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 (CLSI, 2008)

Disk diffusion	MIC
Cefpodoxime ≤ 22 mm	≥ 2 $\mu\text{g/mL}$
Ceftazidime ≤ 22 mm	≥ 2 $\mu\text{g/mL}$
Ceftriaxone ≤ 25 mm	≥ 2 $\mu\text{g/mL}$
Cefotaxime ≤ 27 mm	≥ 2 $\mu\text{g/mL}$
Aztronam ≤ 27 mm	≥ 2 $\mu\text{g/mL}$

2) Broth dilution methods

Broth dilution methods เป็นการหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (minimum inhibitory concentration: MIC) โดยการเจือจางยาแบบสองเท่า ตามลำดับ (two-fold serial dilutions) ในอาหารเหลว แล้วเพาะเชื้อแบคทีเรียที่อุณหภูมิ 35 °C เป็นเวลา 18 ชั่วโมง สังเกตค่า MIC ที่ได้ (รูปที่ 7) เปรียบเทียบกับค่า MIC มาตรฐานของยานั้น ๆ (ตารางที่ 11) ถ้าเชื้อแบคทีเรียให้ค่า MIC มากกว่าที่กำหนดอย่างน้อย 1 ชนิดของยาที่นำมาทดสอบ ให้ถือว่าเชื้อแบคทีเรียชนิดนั้นสร้างเอนไซม์ ESBLs และต้องทำการตรวจเพื่อยืนยันการสร้างเอนไซม์ ESBLs ต่อไป (Harada et al., 2018)



รูปที่ 7 การหาค่า MIC ด้วย broth dilution methods (Ryan, 2018)

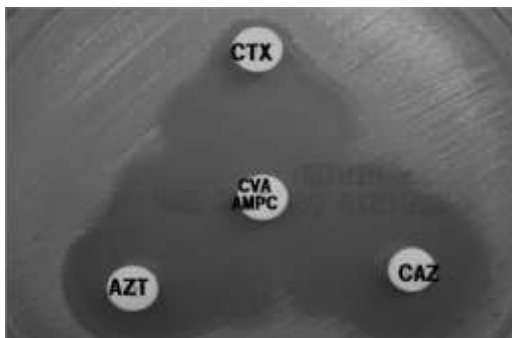
1.2.2.4.2 การตรวจเพื่อยืนยัน (confirming test)

การตรวจเพื่อยืนยันเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs เป็นการทดสอบยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ได้แก่ ceftazidime และ cefotaxime ร่วมกับ clavulanate ซึ่งเป็น BLIs เพื่อทดสอบการเสริมฤทธิ์กันของยาปฏิชีวนะทั้งสอง โดยใช้วิธี double-disk synergy test

(DDST), combined-disk test, dilution test, Epsilon-meter-test (E-test) และ automated systems (Harada et al. 2018)

1) Double-disk synergy test (DDST)

DDST เป็นการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียที่เรียต่อยา amoxicillin-clavulanate (CVA/AMPC) กับยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 โดยนำเชื้อแบคทีเรียมาเพาะบนอาหารเลี้ยงเชื้อ วางแผ่นยาบริเวณตรงกลาง CVA/AMPC (20/10 µg) และวางยาที่ต้องการทดสอบรอบแผ่นยา CVA/AMPC ระยะห่าง 30 mm ได้แก่ ยา ceftriaxone (30 µg), ceftazidime (30 µg), cefotaxime (30 µg), cefpodoxime (10 µg) และหรือ aztreonem (30 µg) บ่มเชื้อแบคทีเรียที่อุณหภูมิ 35 °C เป็นเวลา 18 ชั่วโมง การแปลผลสังเกตจากวงใสรอบแผ่นยาที่เชื้อแบคทีเรียถูกยับยั้ง โดยแผ่นยาที่ใกล้เคียงกับ CVA/AMPC จะเกิดวงขยายมากกว่าแผ่นยาที่ทดสอบ (CTX, AZT, CAZ) แสดงว่าเชื้อสร้างเอนไซม์ ESBLs (รูปที่ 8) (Drieux et al., 2008; Dhara et al., 2012)



รูปที่ 8 ผลบวกของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs จากการทดสอบด้วยวิธี double-disk synergy test ซึ่งแผ่นยา amoxicillin and clavulanate (CVA/AMPC) อยู่ตรงกลาง และวางรอบด้วยแผ่นยา cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ) และ aztreonam (AZT) (Dhara et al., 2012)

2) Combined-disk test

Combined-disk test เป็นการทดสอบเช่นเดียวกันกับ double-disk synergy test เพียงแต่ใช้แผ่นยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ได้แก่ cefotaxime, ceftazidime และ cefpodoxime อย่างเดียว กับแผ่นยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ที่เติม clavulanate ได้แก่ cefotaxime (30 µg ร่วมกับ 10 µg clavulanate) ceftazidime (30 µg ร่วมกับ 10 µg clavulanate) และ cefpodoxime (10 µg ร่วมกับ 1 µg clavulanate) การแปลผลโดยวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของวงใสรอบแผ่นยาที่ผสมระหว่างยา clavulanate กับยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 เปรียบเทียบกับแผ่นยาที่มียาในกลุ่ม

cephalosporins รุ่นที่ 3 อย่างเดียว เส้นผ่านศูนย์กลางของวงใสที่เติม clavulanate มากกว่ายาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 อย่างเดียวมากกว่าหรือเท่ากับ 5 mm แสดงว่าเชื้อสร้างเอนไซม์ ESBLs (รูปที่ 9) (Dhara et al., 2012)



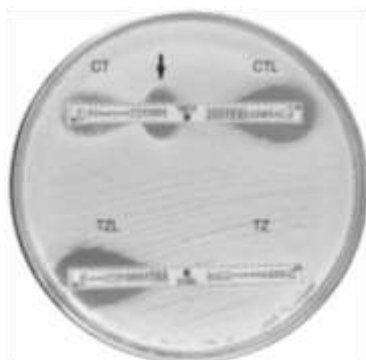
รูปที่ 9 ผลบวกของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs จากการทดสอบด้วยวิธี combined-disk test แสดงให้เห็นเส้นผ่านศูนย์กลางของวงใสของแผ่นยาผสมระหว่าง cefotaxime (CTX) กับ clavulanate (CTX/CVA) มากกว่าหรือเท่ากับ 5 mm เมื่อเทียบกับแผ่นยา CTX อย่างเดียว และแผ่นยาผสมระหว่าง ceftaxidime (CAZ) กับ clavulanate (CAZ/CVA) มากกว่าหรือเท่ากับ 5 mm เมื่อเทียบกับแผ่นยา CAZ อย่างเดียว (Harada et al., 2008)

3) Broth dilution test

Broth dilution test เป็นการนำเชื้อแบคทีเรียที่สงสัยมาเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดเหลวที่ไล่ตามระดับความเข้มข้นของยาดำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้ (minimum inhibitory concentration; MIC) ของยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 เปรียบเทียบกับ MIC ของยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ที่เติม clavulanate ให้ความเข้มข้น 4 µg/mL สังเกตอาหารเหลวมีสีขุ่น และให้ค่า MIC ที่เติม clavulanate ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่า MIC ที่ไม่ได้เติม clavulanate แสดงว่าเชื้อสร้างเอนไซม์ ESBLs (Wayne, 2009)

4) Epsilometer-test (E-test)

E-test เป็นการนำวิธี combined-disk test มาประยุกต์ใช้ร่วมกับวิธี dilution test โดยแผ่นยาที่ทดสอบมีลักษณะเป็นแถบยา (strip) ที่มีสองด้าน ด้านหนึ่งเป็น MIC ของยาดำไล่ระดับความเข้มข้นของยาที่ผสมระหว่าง clavulanate กับยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ส่วนอีกด้านหนึ่งเป็น MIC ของยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 อย่างเดียว แถบยาด้านที่เติมยา clavulanate เกิดเป็นวงรีใส (inhibition ellipse) โดยค่า MIC ที่เติมยา clavulanate มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่า MIC ที่ไม่เติมยา clavulanate แสดงว่าเชื้อสร้างเอนไซม์ ESBLs (รูปที่ 10) (Akpaka & Swanton, 2008)



รูปที่ 10 ผลบวกของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs จากการทดสอบด้วยวิธี E-test ค่า MIC ของยา cefotaxime อย่างเดี่ยว (CT) มากกว่า 16 mg/L, MIC ของยา cefotaxime ที่ผสม clavulanate 0.064 mg/L (เกิด phantom zone ที่แสดงการเสริมฤทธิ์กันของยา) และ MIC ของยา ceftaxidime (TZ) อย่างเดี่ยว มากกว่า 32 $\mu\text{g/L}$, MIC ของยา ceftaxidime ที่ผสม clavulanate (TZL) 0.25 $\mu\text{g/mL}$ เชื้อสร้างเอนไซม์ ESBLs โดยค่า MIC ของแถบยาที่เติมยา clavulanate มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่า MIC ที่ไม่เติมยา clavulanate (Harada et al., 2008)

5) Automated systems

Automated systems เป็นชุดทดสอบความไวของยาปฏิชีวนะอัตโนมัติ (automated system) ได้แก่ VITEK 2, Phoenix และ Microscan เป็นการเพาะเชื้อแบคทีเรียบนแผ่นพลาสติกที่มีร่องบรรจุยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 อย่างเดี่ยว และยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ผสมกับยา clavulanate บ่มลงในหลุม และอาศัยตู้บ่มการ์ดจำเพาะอ่านผลเปรียบเทียบความขุ่นของเชื้อแบคทีเรียในแต่ละร่องของยาปฏิชีวนะที่มีและไม่มียา clavulanate ค่า MIC จะถูกวิเคราะห์และแปลผลโดยระบบของคอมพิวเตอร์ (Peterson & Bonomo, 2005)

1.2.2.4.3 การศึกษาระดับจีโนไทป์ (genotype detection method)

การศึกษาระดับจีโนไทป์ (genotype detection method) เป็นการศึกษา ยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ ESBLs และสามารถระบุสายพันธุ์ของเอนไซม์ ESBLs ได้ เพื่อควบคุมการระบาดของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs วิธีที่ใช้ ได้แก่ วิธี DNA probes เป็นวิธีการที่จำเพาะต่อเอนไซม์ ESBLs สายพันธุ์ TEM หรือ SHV วิธี Polymerase chain reaction (PCR) เป็นวิธีการที่ใช้ oligonucleotide primer ที่จำเพาะต่อเอนไซม์ ESBLs แต่ละสายพันธุ์ วิธี oligotyping เป็นวิธีการที่จำเพาะต่อการแยกแยะระหว่างเอนไซม์ ESBLs สายพันธุ์ TEM-1 และ TEM-2 โดยใช้ oligonucleotide probe ซึ่งจำเพาะต่อการกลายพันธุ์ (point mutation) ของยีน β -lactamase ชนิด TEM (*bla*_{TEM} gene) วิธีนี้ไม่สามารถแยกเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์

ESBLs ชนิด TEM และ SHV ได้ วิธี Polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP) เป็นวิธีการจำเพาะต่อเอนไซม์ ESBLs สายพันธุ์ SHV ที่มีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 238 จากกรดอะมิโนไกลซีน (glycine) เป็นเซอรัรีน (serine) อาศัยเอนไซม์ *NheI* เป็นเอนไซม์ตัด DNA ในตำแหน่งที่มีลำดับเบสจำเพาะ วิธี Polymerase chain reaction–single–strand conformational polymorphism (PCR–SSCP) เป็นวิธีการจำเพาะต่อเอนไซม์ ESBLs สายพันธุ์ SHV เช่นเดียวกับวิธี PCR–RFLP โดยใช้ oligonucleotide primer ซึ่งจำเพาะต่อการกลายพันธุ์ของยีน *beta–lactamase* ชนิด SHV (*bla_{SHV}* gene) อาศัยเอนไซม์ *PstI* เป็นเอนไซม์ตัด DNA ในตำแหน่งที่มีลำดับเบสจำเพาะ วิธี ligase chain reaction (LCR) เป็นวิธีการจำเพาะต่อเอนไซม์ ESBLs สายพันธุ์ SHV อาศัย thermostable ligase, oligonucleotide primer แล้ววิเคราะห์ด้วยเอนไซม์ NADPH–alkaline phosphatase และวิธี nucleotide sequencing เป็นวิธีการที่เหมาะสมต่อการตรวจหาเอนไซม์ ESBLs ในทุกสายพันธุ์ แต่เป็นวิธีที่ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการวิเคราะห์ผล (Bradford, 2001)

1.2.2.5 ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรียสร้างเอนไซม์ ESBLs

(antibiotic treatment for infection with ESBLs– producing bacteria)

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อจากแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ต้องเลือกใช้อย่างเหมาะสม เนื่องจากเอนไซม์สามารถถ่ายถอดยีนติดต่อยาปฏิชีวนะอื่นผ่านพลาสมิดได้ ส่งผลติดต่อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นได้ ได้แก่ ยากลุ่ม aminoglycosides, trimethoprim, sulphonamides, tetracyclines, chloramphenicol เป็นต้น เอนไซม์ ESBLs มีความไวต่อยากลุ่ม carbapenems และ cephamycin และยาชนิดอื่นๆ (ตารางที่ 12) นอกจากนี้การป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs อย่างเหมาะสม สามารถลดจำนวนความชุกของแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ชนิดนี้ได้ เช่น การล้างมือทุกครั้งเมื่อสัมผัสหรือใช้อุปกรณ์ส่วนตัวร่วมกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ชนิดนี้ การจัดการแยกผู้ป่วยกลุ่มนี้ไว้ต่างหากรวมถึงการพิจารณาการสวมอุปกรณ์การแพทย์เท่าที่จำเป็นทำความสะอาดบริเวณที่ติดเชื้อ เป็นต้น (Bradford, 2001)

ตารางที่ 12

ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs (ARHAI & DARC, 2012; Gubta & Bhadelia, 2014)

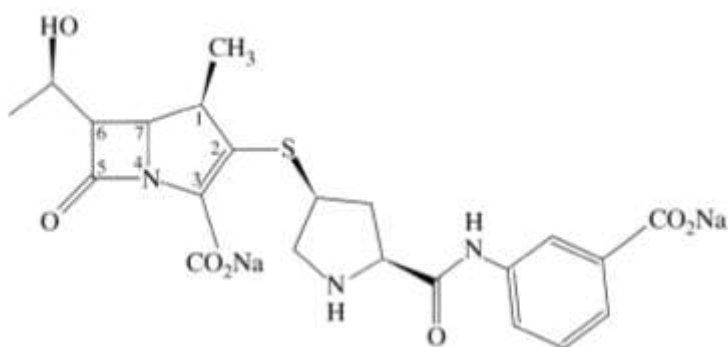
Antibiotics	Treatment	Advantages	Contraindications
Nitrofurantoin	Uncomplicated UTI	Suitable for Enterobacteriaceae	Renal deficiency
Fosfomycin	Uncomplicated UTI	Used in severe sepsis in Spain	-
Gentamicin	Outpatient therapy	-	Severe renal failure
Temocillin	UTI and other infection causing ESBLs and Amp C	Multi-resistant ESBLs	Penicillin allergy, not sensitivity to <i>Bacteroides</i> and <i>Pseudomonas</i> spp.
Ertapenem	Infection causing ESBLs	Convenience, Sensitivity to Enterobacteriaceae producing ESBLs	Penicillin allergy, not sensitivity to <i>Pseudomonas</i> spp.
Meropenem	Severe infection by unknown pathogens	Sensitivity to ESBLs include <i>Pseudomonas</i> spp.	Penicillin allergy
Imipenem+ cilastin	Severe infection	Sensitivity to ESBLs include <i>Pseudomonas</i> spp.	Penicillin allergy, renal impairment and CNS disorder
Doripenem	Severe infection by unknown pathogens	Sensitivity to ESBLs include <i>Pseudomonas</i> spp.	Penicillin allergy
Tigecycline	Intraabdominal and skin infection	Sensitivity to ESBLs	Age ≤ 12 years, not sensitivity to <i>Proteus</i> and <i>Pseudomonas</i> spp.
Colistin sulphate	Bacteremia, pneumonia, UTI causing gram negative and resistant other antibiotic	Sensitivity to ESBLs and <i>Acinetobacter</i> spp.	Not sensitivity to gram-positive, anaerobe, <i>Proteus</i> and <i>Serratia</i> spp.

1.2.3 ยา ertapenem

ยา ertapenem หรือ ertapenem sodium มีชื่อทางการค้าว่า Invanz[®] อนุมัติให้มีการใช้ครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี คริสตศักราช 2001 เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactams ชนิด carbapenems ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียชนิดกว้างทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ แบคทีเรียที่อาศัยก๊าซออกซิเจน (aerobic bacteria) และแบคทีเรียที่ไม่อาศัยก๊าซออกซิเจน (anaerobic bacteria) รวมถึงเชื้อแบคทีเรียวงศ์ Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs และ AmpC β -lactamases แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียชนิด *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. (Keating & Perry, 2006) อย่างไรก็ตามยา ertapenem ถูกทำลายได้ด้วยเชื้อแบคทีเรียชนิดที่สร้างเอนไซม์ metallo- β -lactamases (Curran, Simson & Perry, 2003)

1.2.3.1 โครงสร้างทางเคมี (chemical structure)

ยา ertapenem มีสูตรทางเคมีเป็น $C_{22}H_{24}N_3O_7SNa$ น้ำหนักโมเลกุล 497.516 dalton ประกอบด้วยโครงสร้างวงแหวน β -lactam เชื่อมต่อโครงสร้าง pyrroline ที่มี 1 β -methyl ตรงตำแหน่ง C-1 ทำให้ยาที่มีคุณสมบัติป้องกันการทำลายยาจากเอนไซม์ renal dehydropeptidase I (DHP I) ที่สร้างจากไต ส่งผลให้ยาออกฤทธิ์นานกว่ายาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ชนิดอื่น และพันธะคู่ตรงตำแหน่ง C-2 และ C-3 โครงสร้าง trans- α -1-hydroxyethyl ตรงตำแหน่ง C-6 ตั้งเฉียงกับโครงสร้างวงแหวน β -lactam ทำให้ยาทนต่อการทำลายยาของเอนไซม์ β -lactamases ที่สร้างขึ้นจากแบคทีเรีย และกลุ่ม benzoic acid group ที่เชื่อมกับโครงสร้าง pyrrolidine เพิ่มน้ำหนักและความมีขั้วของโมเลกุลยา (รูปที่ 11)



รูปที่ 11 โครงสร้างของยา ertapenem (Livermore, Sefton & Scott, 2003)

1.2.3.2 ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย (antibacterial activity) (Keating & Perry, 2006)

แบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative bacteria)

ยา ertapenem มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียแกรมลบในตระกูล Enterobacteriaceae ได้แก่ *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp. และ *Serratia marcescens* ค่าความเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุดสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (minimum inhibitory concentration: MIC) ของ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs มีค่า MIC₉₀ อยู่ในช่วง 0.016–0.5 mg/L เชื้อ *M. morganii* มีค่า MIC₉₀ เท่ากับ 0.06 mg/L และ *P. mirabilis* มีค่า MIC₉₀ ≤ 0.016–0.06 mg/L เชื้อ *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) มีค่า MIC₉₀ เท่ากับ 0.12 mg/L และ *Moraxella catarrhalis* มีค่า MIC₉₀ ≤ 0.016 mg/L (Curran et al., 2003)

แบคทีเรียแกรมบวก (gram-positive bacteria)

ยา ertapenem มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ *S. aureus* ที่มีความไวต่อ ยา methicillin/oxacillin (MSSA), coagulase-negative staphylococci ที่มีความไวต่อ ยา oxacillin, *S. pneumonia* ที่มีความไวต่อยาในกลุ่ม penicillins, *S. agalactiae* และ *S. pyogenes* โดยมี MIC₉₀ ≤ 0.5 mg/L และมีฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรีย multidrug resistant *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยา clindamycins, tetracyclines หรือ fluoroquinolones โดยมีค่า MIC₉₀ 2 mg/L แต่มีฤทธิ์ไม่ค่อยดีต่อแบคทีเรีย *Enterococcus faecalis* โดยมีค่า MIC₉₀ มากกว่า 16–32 mg/L และ *E. faecium* โดยมีค่า MIC₉₀ ≥ 16 ถึง ≥ 32 mg/L อย่างไรก็ตามยา ertapenem ไม่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* และ *Enterococcus* spp. ที่ดื้อต่อยา methicillin ได้

แบคทีเรียที่ไม่อาศัยออกซิเจน (anaerobic bacteria)

ยา ertapenem มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียที่ไม่อาศัยออกซิเจน ได้แก่ *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*) โดยมีค่า MIC₉₀ ≤ 2 mg/L, ชนิด *Clostridium* spp. ได้แก่ *C. clostridioforme* และ *C. perfringens*, *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp. โดยมีค่า MIC₉₀ ≤ 1 mg/L, *Porphyromonas* spp. โดยมีค่า MIC₉₀ ≤ 0.0015–0.12 mg/L และ *Lactobacillus* spp. โดยมีค่า MIC₉₀ > 16–32 mg/L

ความสามารถในการยับยั้งแบคทีเรียหลังจากระดับยาลดลง (post-antibiotic effect: PAE)

ยา ertapenem มี PAE ต่อแบคทีเรีย *S. pneumoniae*, MSSA, *E. cloacae* เป็นเวลา 2.4, 1.5 และ 0.3 ชั่วโมง แต่ไม่มี PAE ต่อแบคทีเรียชนิด *H. influenzae*

1.2.3.3. กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ยา ertapenem ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย (inhibit cell wall synthesis) โดยยาจับกับ penicillin binding proteins (PBPs) ตรงตำแหน่ง active site serine residue ที่มีบทบาทสำคัญในการเชื่อมสายเปปไทด์ (peptide cross-linking) ของสาย peptidoglycan ซึ่งเป็นโครงสร้างหลักในการเพิ่มความแข็งแรง และรักษาสถิตของผนังเซลล์เชื้อแบคทีเรีย ทำให้สาย peptidoglycan ไม่แข็งแรง และผนังเซลล์เชื้อแบคทีเรียแตกสลาย (autolysis) (Papp-Wallace et al., 2011) ในแบคทีเรีย *E. coli* ยา ertapenem จำเพาะต่อ PBP 2 และ PBP 3 (Curran et al., 2003)

1.2.3.4 กลไกการดื้อยา ertapenem (ertapenem resistance)

การสร้างเอนไซม์ทำลายยา (production of β -lactamases)

เอนไซม์ดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems เรียกว่า carbapenemases ได้แก่ ชนิดที่ถ่ายทอดยีนดื้อยาทางโครโมโซม เช่น NMC-A, SME-1, SME-2, SME-3, IMI-1 ที่พบในแบคทีเรีย *Enterobacter cloacae* และ *Serratia marcescens* เอนไซม์ carbapenemases ที่ถ่ายทอดยีนทางพลาสมิด เช่น KPC-1 ที่พบในแบคทีเรีย *K. pneumoniae* และ GES-2 ที่พบในแบคทีเรีย *P. aeruginosa* โดยเฉพาะเอนไซม์ metallo- β -lactamases , ESBLs และ Amp-C β -lactamase ที่สร้างจากแบคทีเรียวงศ์ Enterobacteriaceae สามารถทำลายยา ertapenem ได้

การสูญเสียหรือการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของ porin ในแบคทีเรียแกรมลบ

porin เป็นช่องทางให้สารต่าง ๆ ผ่านเข้าเซลล์แบคทีเรียแกรมลบ หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า outer membrane protein (OMP) เป็นส่วนสำคัญในการนำยาปฏิชีวนะเข้าสู่เชื้อแบคทีเรีย เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ของ OMP ทำให้ยาเข้าสู่เชื้อแบคทีเรียได้ลดลง โดยเฉพาะสารที่ละลายน้ำได้ดี (hydrophilic compound) เช่น การบกพร่องของ 39-kDa porin ในเอนไซม์ IMP-1 ESBLs ที่แยกจากแบคทีเรีย *K. pneumoniae* ทำให้เชื้อแบคทีเรียดื้อยา ertapenem

การเปลี่ยนแปลงของ penicillin binding proteins (PBPs)

การเปลี่ยนแปลงของ PBPs ทำให้ยาปฏิชีวนะไม่สามารถเข้าจับ PBPs ได้ เช่น *Staphylococcus* spp และ *Enterococcus* spp. ที่ดื้อยา methicillin/oxacillin ส่งผลให้แบคทีเรียดื้อยา ertapenem เนื่องจากค่า MIC₉₀ \geq 16 mg/L

การเพิ่ม efflux pump

efflux pump เป็นโปรตีนที่แทรกอยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้ยาปฏิชีวนะถูกขับออกมากขึ้น พบมากในแบคทีเรียชนิด *P. aeruginosa* จึงจำเป็นต้องนำยาปฏิชีวนะกลุ่ม polymyxins, fosfomycin และ tigecycline มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ertapenem (Zhou, et al., 2013; Meletis, 2016; Curran et al., 2003)

1.2.3.5 ขนาดยาและการบริหารยา (dose and administrations)

ขนาดยา ertapenem ที่ใช้ คือ 1 กรัมวันละครั้ง บริหารยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular: IM) ซึ่งให้ร่วมกับ 1 % lidocaine in saline เป็นเวลา 7 วัน และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) อย่างต่อเนื่องภายในเวลา 30 นาที เป็นเวลา 3-14 วัน ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (renal insufficiency) โดยมีค่า $CL_{CR} > 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา หากผู้ป่วยมีค่า $CL_{CR} \leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ หรือภาวะไตวายขั้นสุดท้าย (end-stage renal insufficiency) ต้องลดขนาดยา ertapenem เป็น 500 mg/day และในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต (haemodialysis) ขนาดยา 500 mg/day และให้ภายใน 6 ชั่วโมงก่อนการฟอกไต (Curran et al., 2003; Keating & Perry, 2006)

1.2.3.6 เกล็ดจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

1) การดูดซึมยา (absorption)

การดูดซึมของยาขึ้นอยู่กับวิธีการบริหารยา เมื่อบริหารโดยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทำให้ยาสามารถดูดซึมผ่านหลอดเลือดฝอยบริเวณชั้นกล้ามเนื้อให้ค่า bioavailability ประมาณ 90% ส่วนการบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นการบริหารยาสู่หลอดเลือดโดยตรงทันที เพื่อรักษาระดับยาในเลือดให้คงที่อย่างต่อเนื่อง โดยไม่ผ่านกระบวนการทำลายยาบริเวณตับ

2) การกระจายของยา (distribution)

ยา ertapenem มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดสูง โดยเฉพาะโปรตีนอัลบูมิน 95% ที่ความเข้มข้นของยาภายในเลือดที่น้อยกว่า 100 $\mu\text{g/ml}$ และ 85% ที่ความเข้มข้นของยาภายในเลือดที่น้อยกว่า 300 $\mu\text{g/ml}$ ค่าการกระจายตัวของยาเฉลี่ยที่สภาวะคงตัว (steady state) ประมาณ 8 L ยา ertapenem สามารถกระจายได้ดีไปยังเนื้อเยื่อปอด และผิวหนังแผลพุพอง (skin blister fluid) และยังสามารถผ่านออกทางน้ำนมได้อีกด้วย อีกทั้งการศึกษาทดลองในหนูพบว่า ยาสามารถผ่านรกได้ แต่ไม่มีข้อมูลการศึกษาทดลองในมนุษย์ ยาชนิดนี้ไม่มีการสะสมของยาในสภาวะคงตัว

3) การแปรรูปยา (metabolism)

ยา ertapenem ไม่ผ่านการแปรสภาพโดยเอนไซม์ตับ cytochrome P450 (CYP) ชนิด CYP1A2, CYP2C19, CYP2C6, CYP2E1 หรือ CYP3A4 และไม่ขนส่งผ่านตัวรับ P-glycoprotein

4) การกำจัดยา (elimination)

ยา ertapenem ถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ DHP-I ในไตเปลี่ยนแปลงยาให้อยู่ในรูป ring-opened derivative แล้วกำจัดออกทางปัสสาวะ

และขับออกทางอุจจาระเพียงเล็กน้อย โดยยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 4 ชั่วโมง และค่าเฉลี่ยของการกำจัดยาเป็น 1.7 L/h (Keating & Perry, 2006)

1.2.3.7 การใช้ทางคลินิก (clinic uses)

- 1) การติดเชื้อแทรกซ้อนในช่องท้อง (complicated intra-abdominal infection: cIAI)
- 2) การติดเชื้อแทรกซ้อนที่ผิวหนังและโครงสร้างผิวหนัง (complicated skin and skin structure infection: cSSSI)
- 3) โรคปอดอักเสบชุมชน (community-acquired pneumonia: CAP)
- 4) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อน (cUTI)
- 5) การติดเชื้อในอุ้งเชิงกรานเฉียบพลัน (acute pelvic infection disease: PID)
- 6) การติดเชื้อที่มสาเหตุมาจากเชื้อแบคทีเรียวงศ์ Enterobacteriaceae รวมถึงเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs
- 7) การติดเชื้อหลายชนิด (mixed anaerobic infections)
- 8) การติดเชื้อชนิดแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจนหลายชนิด (Keating & Perry, 2006)

1.2.3.8 อาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug effects)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการท้องเสีย วิงเวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะแทรกซ้อนจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำ (infused vein complications) จากการบริหารยา เช่น การติดเชื้อจากสายสวน การเลื่อนหลุดของสายสวน การเกิดแผลบริเวณสายสวน สายสวนอุดตันจากลิ่มเลือด เป็นต้น ระดับเอนไซม์ alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST) และ alkaline phosphatase (ALP) เพิ่มขึ้น (Keating & Perry, 2006) อาการชักจากการใช้ยาสามารถเกิดขึ้นได้เนื่องจากโครงสร้างยา ertapenem มีโครงสร้างคล้ายกับ gamma amino butyric acid (GABA) ส่งผลกระตุ้น GABA_A receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งเป็น ion channel ทำให้เพิ่มปริมาณของสารสื่อประสาทกระตุ้นการทำงานของเซลล์ประสาท อาการชักจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่พยาธิสภาพทางสมอง ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการชัก และผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องทางไต (Miller et al., 2011)

1.2.3.9 ข้อควรระวัง (precautions)

ควรระวังการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร เนื่องจากยาสามารถผ่านทางน้ำนมได้ (pregnancy category B) ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ผู้ป่วยลำไส้ใหญ่อักเสบ (colitis) ที่มีการติดเชื้อซ้ำ (superinfection) สาเหตุมาจากเชื้อ *Clostridium difficile* ทำให้เกิดอาการท้องเสียระดับปานกลางจนถึงขั้นรุนแรงจำเป็นต้องรักษาอาการท้องเสียด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ได้แก่ ยา metronidazole ชนิดรับประทาน หรือยา vancomycin (ในกรณีที่ใช้ยา

metronidazole ไม่ได้) และต้องให้สารน้ำ อิเล็กโทรไลต์ และโปรตีนเสริมในผู้ป่วยลำไส้ใหญ่ อักเสบอย่างเหมาะสม รวมถึงผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพทางสมองมาก่อน เช่น อาการชัก ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยากันชักอย่างต่อเนื่อง และลดขนาดยาหรือหยุดการใช้ยาเมื่อจำเป็น (Keating & Perry, 2006)

1.2.3.10 ข้อห้ามใช้ (contraindications)

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) ซึ่งส่วนใหญ่ พบในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม β -lactams โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่แพ้ยาระดับรุนแรง แบบ anaphylaxis shock และผู้ป่วยที่แพ้ยาข้ามกลุ่มของยาในกลุ่ม β -lactams (cross-hypersensitivity) ดังนั้นควรถามถึงประวัติการแพ้ยาก่อนเริ่มใช้ยาชนิดนี้ (Keating & Perry, 2006)

1.2.3.11 อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions)

1) Probenecid

Probenecid เป็นยารักษาโรคเก๊าท์ ทำให้ร่างกายขับกรดยูริก (uricosuric agent) ออกทางปัสสาวะมากขึ้น ออกฤทธิ์ยับยั้งการขับของ organic anion ออกทางไตส่วนต้น และลด การดูดซึมกลับทางท่อไต (tubular reabsorption) เมื่อให้ร่วมกับยา ertapenem ทำให้การกำจัดยา ertapenem ลดลง ยา probenecid ส่งผลยับยั้งการขับออกของยา ertapenem ส่งผลให้ glomerular filtration rate ของยา ertapenem ลดลง ทำให้ renal clearance ของยา ertapenem ลดลงประมาณ 50% ส่งผลให้ความเข้มข้นของยา ertapenem เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactams ชนิดอื่น ๆ (Keating & Perry, 2006)

2) Tacrolimus

ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่าย อวัยวะ (organ transplantation) เพื่อลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย รักษาโรคภูมิแพ้ ผิวหนังรุนแรง (severe atopic dermatitis) ผื่นลูกตาอักเสברุนแรงชนิด refractory (severe refractory uveitis) หลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ยา tacrolimus ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ peptidyl-prolyl isomerase ส่งผลยับยั้งการทำงานของ T-lymphocyte และการถอดรหัสของ IL-2 ยามีคุณสมบัติในการจับกับโปรตีนประมาณ 99% จึงทำให้เมื่อใช้ร่วมกับยา ertapenem ส่งผลให้ความเข้มข้นของยา tacrolimus ลดลง ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด (Bora et al. 2012)

3) Valproic acid

ยารักษาโรคทางประสาท ได้แก่ โรคลมชัก (epilepsies) ปวดศีรษะจากไมเกรน (migrainous headache) โรจิตเภท (schizophrenic disorder) อาการชัก (seizures) acute manic episode ยา valproic acid ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase หากได้รับร่วมกับยา ertapenem ทำให้ความเข้มข้นของยา valproic

acid ในเลือดลดลง เนื่องจากยา ertapenem มีคุณสมบัติจับกับโปรตีนสูงกว่ายา valproic acid ทำให้ไม่สามารถควบคุมอาการชัก เกิดอาการ acute seizure ได้ (Park et al., 2012) และควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยโรคตับและไต (Keating & Perry, 2006)

1.2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem

Majumdar และคณะได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 16 คนหลังได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ 30 นาที วันละครั้ง พบค่าระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) เท่ากับ $12.9 \pm 3.2 \mu\text{g/mL}$ ค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลา (area under the concentration-time curve; $AUC_{0 \rightarrow \infty}$) เท่ากับ $33.2 \pm 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ค่าปริมาตรกระจายตัวที่สภาวะคงตัว (volume of distribution at steady state; V_{ss}) เท่ากับ $123.1 \pm 37.2 \text{ L}$ และค่าการกำจัดยา (clearance; CL) เท่ากับ 513.6 mL/min (Majumdar et al. 2002)

Brink และคณะได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ 30 นาที วันละครั้ง ในผู้ป่วย severe sepsis จำนวน 8 คน พบค่า C_{max} เท่ากับ $29.5 \mu\text{g/mL}$ ค่า $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ เท่ากับ $103.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ค่า CL เท่ากับ 161 mL/min ค่า V_{ss} เท่ากับ 54.3 L (Brink et al., 2008)

Dailly และคณะได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ 30 นาที วันละครั้ง ในผู้ป่วย burns จำนวน 8 คน พบค่า $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ เท่ากับ $84.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ค่า CL เท่ากับ 279.4 mL/min ค่า V_{ss} เท่ากับ 120.6 L (Dailly et al., 2008)

จากการศึกษาของ Teng และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษา retrospective clinical study ในผู้ป่วย 44 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา ertapenem ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ 30 นาที วันละครั้ง ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย UTI ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ESBLs producing gram negative bacteria 39 ราย ในผู้ป่วย 13 รายมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs พบว่าผู้ป่วย 12 ราย รอดชีวิตและออกจากโรงพยาบาลได้คิดเป็น 94% (Teng, Chen, & Chan, 2007)

จากการศึกษาของ Breilh และคณะซึ่งเป็นการศึกษา prospective study ในผู้ป่วย sepsis จาก intraabdominal infection 20 ราย ที่ต้องอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยครึ่งหนึ่งบริหารยา ertapenem โดยวิธี IV bolus ในขนาด 1 กรัม วันละครั้ง อีกครึ่งหนึ่งให้ 1 กรัม loading ต่อด้วยขนาดเดียวกันบริหารโดย IV continuous infusion ในเวลา 24 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่บริหารโดยวิธี IV bolus มีค่า C_{max} เท่ากับ 98.9 mg/L และค่า C_{min} เท่ากับ 2.5 mg/L ส่วนกลุ่มที่บริหารยาโดย IV continuous infusion พบความเข้มข้นเท่ากับ 15.9 mg/L ค่า total clearance ในกลุ่มที่บริหารโดยวิธี bolus มีค่าเท่ากับ 2.2 L/h ส่วนกลุ่มที่บริหารยาโดย continuous infusion ค่า total clearance เท่ากับ 2.5 L/h V_d ของกลุ่มที่บริหารโดยวิธี bolus

เท่ากับ 15.4 ลิตร กลุ่มที่บริหารโดยวิธี continuous มีค่าเท่ากับ 21.0 ลิตร ผู้ป่วยในกลุ่มที่ให้ยา bolus มี $T > MIC$ 70–100% ส่วนกลุ่มที่ให้ยา continuous มี $T > MIC$ เท่ากับ 100% ทุกราย ผู้ป่วยทั้งหมดมีผลการรักษาเท่ากันหลังให้ยาทั้ง 2 วิธี (Breilh et al., 2011)

การศึกษาของ Lee และคณะซึ่งเป็นการศึกษา retrospective clinical study ในประเทศไต้หวันโดยมีผู้ป่วย 244 รายที่มี bacteremia จากเชื้อแบคทีเรียชนิด *E. coli* หรือ *K. pneumoniae* ที่ผลิต ESBLs โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ertapenem, imipenem หรือ meropenem ขนาดมาตรฐาน พบว่า 30-day mortality rate ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ertapenem และ imipenem/meropenem (17.6% และ 16.4% ตามลำดับ $P = 1.0$) (Lee et al., 2011) การศึกษานี้เป็นการศึกษา clinical study แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา ertapenem รักษาผู้ป่วย bacteremia ได้ผลที่ดีเทียบเท่า imipenem/meropenem (Lee et al., 2011)

การศึกษาการใช้ยา ertapenem ในผู้ป่วยวัณโรคที่ดื้อยาหลายชนิด (multidrug resistant) จำนวน 18 คน ทำการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 2010–2013 ได้รับยา ertapenem ขนาด 1 g ภายใน 30 นาที เก็บตัวอย่าง plasma มาวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 12 คนเท่านั้นที่เก็บตัวอย่างในการศึกษาได้ครบ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ดื้อต่อยา Isoniazid รองลงมาเป็น ยา rifampicin และ streptomycin ค่าเฉลี่ยของค่าพารามิเตอร์ที่ศึกษา ได้แก่ AUC_{0-24h} เป็น 544.9 mg•h/L, ค่า C_{max} 127.5 mg/L, ค่า $T_{1/2}$ 2.4 h., ค่า V_d 7.3 L และค่า CL 2.1 L/h. ความปลอดภัยจากการใช้ยาส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยมีเพียงเล็กน้อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดหัว และมีผื่นคัน เป็นต้น แต่มีผู้ป่วย 3 ราย ที่ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากโรค Crohn's disease, ภาวะ sepsis และการเพิ่มค่าเอนไซม์ในตับของผู้ป่วย (อาการดีขึ้นเมื่อหยุดใช้ยา ertapenem) (Rijin et al., 2016)

การศึกษาประสิทธิภาพของยา ertapenem ในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนที่มีสาเหตุมาจากเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs โดยมีผู้ป่วยเด็กทั้งหมดจำนวน 77 คน พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่มาจากเชื้อแบคทีเรียชนิด *E. coli*. รองลงมาเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* และเชื้อ *E. cloacae* และพบว่าเชื้อดื้อต่อยา ampicillin และ ceftriaxone คิดเป็น 97%, ยา trimethoprim-sulfamethoxazole คิดเป็น 59.7% แต่ไม่พบว่าดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ค่าเฉลี่ยการนอนโรงพยาบาลคิดเป็น 8.9 ± 1.6 วัน (4–11 วัน) ดังนั้นจึงถือว่ายา ertapenem สามารถใช้รักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะแบบซับซ้อนได้ดี (Karaaslan et al., 2015) แต่ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วย urosepsis มีการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิต การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนอัลบูมิน มีความเสื่อมของตับ และไต อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ได้ และอาจทำให้ลดประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วย urosepsis

1.3 วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ Extended spectrum β -lactamases (ESBLs)

บทที่ 2

วิธีการวิจัย

2.1 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (analytical method validation)

การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ เพื่อยืนยันว่าวิธีการทดสอบมีความเหมาะสมต่อสารที่ต้องการวิเคราะห์โดยยึดตาม Guidance for industry: Bioanalytical Method Validation, 2001 (FDA, 2001) ดังนี้

1) ความจำเพาะของวิธีทดสอบ (specificity/Selectivity) เพื่อทดสอบความจำเพาะของวิธีวิเคราะห์โดยทำการวิเคราะห์ blank sample 6 ตัวอย่าง ผลการวิเคราะห์ต้องตรวจไม่พบผลรบกวน (interference) ต่อยาที่ใช้ในการศึกษา และ internal standard ที่ใช้ในการศึกษาซึ่ง ได้แก่ ertapenem sodium และ imipenem ตามลำดับ

2) ขีดจำกัดต่ำสุดของการวัดเชิงปริมาณ (lower limit of quantification/LLOQ) เพื่อตรวจหาความเข้มข้นต่ำสุดที่ตรวจวัดได้โดยทำการสกัด และวิเคราะห์ตัวอย่างสารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสมาที่ระดับความเข้มข้นที่ LLOQ (0.25 µg/mL) จำนวน 5 ตัวอย่าง และค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (coefficient of variation: CV) ไม่ควรเกิน 20% และค่าความถูกต้อง (accuracy) ควรอยู่ระหว่าง 80-120%

3) ความสัมพันธ์อย่างเป็นเส้นตรง (linearity) เพื่อหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างการตอบสนองของสารมาตรฐาน ertapenem sodium กับความเข้มข้นของ ertapenem sodium โดยใช้ regression equation และคำนวณค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (coefficient of determination: r^2) ควรมีค่ามากกว่า 0.99 โดยทำการสกัด และวิเคราะห์ตัวอย่าง ertapenem sodium ในพลาสมาที่ระดับความเข้มข้น 128, 64, 32, 16, 4 และ 0.25 µg/mL ค่าความเข้มข้นของ ertapenem sodium ที่วัดได้ไม่ควรเบี่ยงเบนจากความเข้มข้นที่เติมลงไปเกิน 15% ยกเว้นที่ความเข้มข้นระดับ LLOQ ไม่ควรเกิน 20%

4) ความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (accuracy) ทำโดยการสกัด และวิเคราะห์สารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสมาที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ ได้แก่ 1, 50 และ 100 µg/mL ซึ่งอยู่ในช่วงความเข้มข้นของ standard calibration curve ความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่าง คำนวณค่า %accuracy โดยเปรียบเทียบความเข้มข้นของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่วัดได้กับความเข้มข้นของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่เติมลงไปคูณด้วย 100 ค่าความถูกต้อง (accuracy) ควรอยู่ระหว่าง 85-115%

$$\text{Accuracy (\%)} = \frac{\text{Calculated concentration}}{\text{Actual concentration}} \times 100$$

5) ความเที่ยงตรงของวิธีการวิเคราะห์ (precision) ทำโดยการสกัด และวิเคราะห์สารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสมาที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ ได้แก่ 1, 50 และ 100 µg/mL ซึ่งความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่าง ภายในรอบการวิเคราะห์เดียวกัน (within-run precision) และระหว่างรอบดำเนินการวิเคราะห์ (between-run precision) %CV ไม่ควรเกิน 15%

$$CV (\%) = \frac{\text{Standard deviation (SD)}}{\text{Mean value}} \times 100$$

6) การคืนกลับของวิธีการวิเคราะห์ (recovery) ทำโดยการสกัด และวิเคราะห์สารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสมาที่ระดับความเข้มข้น 3 ระดับ ได้แก่ 1, 50 และ 100 µg/mL ซึ่งความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่าง และวิเคราะห์สารมาตรฐาน ertapenem sodium ใน 10 mM phosphate pH 6.5 โดยผ่านกระบวนการสกัดที่เหมือนกับการสกัดสารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสมา คำนวณค่า %recovery ของสารมาตรฐาน ertapenem sodium โดยเปรียบเทียบผลของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่ผ่านกระบวนการสกัดกับผลของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่ไม่ผ่านกระบวนการสกัดคูณด้วย 100 (extraction/unextraction × 100) ค่า % recovery ของยาที่คำนวณได้ไม่จำเป็นต้องเท่ากับ 100% แต่ควรมีความคงที่ แม่นยำ และสามารถทำซ้ำได้

$$\text{Recovery (\%)} = \frac{\text{Response after extraction}}{\text{Response after direct injection}} \times 100$$

7) ความคงตัวของยา (stability)

7.1) Freeze-thaw stability ทำโดยการสกัด และวิเคราะห์ตัวอย่าง ertapenem sodium ในพลาสมาที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ 1 และ 100 µg/mL ซึ่งความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่าง หลังจากเก็บยาแบบ freeze-thaw ครบ 3 cycle โดย 1 cycle คือ การเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิ -80 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำออกมาละลายที่อุณหภูมิห้อง 25 °C ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากเก็บตัวอย่างครบ 3 cycle เปรียบเทียบกับความเข้มข้นของตัวอย่างที่เตรียมขึ้นใหม่ ต้องไม่พบการสลายตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสมา %accuracy อยู่ในช่วง 85-115%

7.2) Short term stability ทำโดยการสกัด และวิเคราะห์สารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสมาที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ 1 และ 100 µg/mL ซึ่งความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่าง หลังจากสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และนำมาละลายที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 3 และ 6 ชั่วโมง ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากละลายตัวอย่างที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนด กับความเข้มข้นของสาร

มาตรฐาน ertapenem sodium ที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสติก %accuracy อยู่ในช่วง 85-115%

7.3) Long-term stability ทำโดยการสกัด และวิเคราะห์สารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสติกที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ 1 และ 100 µg/mL ความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่าง หลังจากสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และนำมาละลายที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 1, 2 และ 4 เดือน ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้ หลังจากละลายตัวอย่างที่อุณหภูมิห้องตามระยะเวลาที่กำหนด กับความเข้มข้นของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสติก %accuracy อยู่ในช่วง 85-115%

7.4) Post-preparation stability ทำโดยการสกัด และวิเคราะห์สารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสติกที่ระดับความเข้มข้น 2 ระดับ คือ 1 และ 100 µg/mL ความเข้มข้นละ 3 ตัวอย่าง หลังจากสารมาตรฐาน ertapenem sodium หลังจากตั้งไว้ใน autosampler ขณะที่เครื่อง HPLC กำลังทำงานที่ควบคุมอุณหภูมิเป็น 25 °C เป็นเวลา 2, 4 และ 8 ชั่วโมง ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้หลังจากนำ extracted sample ตั้งไว้ใน autosampler กับความเข้มข้นของ extracted sample ที่เตรียมใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสติก %accuracy อยู่ในช่วง 85-115%

7.5) Stock solution stability ทำโดยการสกัด และวิเคราะห์สารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่ละลายใน 10 mM phosphate buffer, buffer 6.5 ที่ความเข้มข้น 256 µg/mL เก็บที่อุณหภูมิ-80 °C เป็นเวลา 2, 4, 6 และ 8 ชั่วโมง และสารมาตรฐาน imipenem ละลายใน 40 mM phosphate buffer, buffer 4.0 ที่ความเข้มข้น 1,000 µg/mL เก็บที่อุณหภูมิ-80 °C เป็นเวลา 1-8 ชั่วโมง ทำการเปรียบเทียบความเข้มข้นของ stock solution ที่เก็บไว้ตามระยะเวลาที่กำหนดกับความเข้มข้นของ stock solution ที่เตรียมขึ้นใหม่ ผลการเปรียบเทียบต้องไม่พบการสลายตัวของสารมาตรฐานทั้งสอง %accuracy อยู่ในช่วง 85-115%

2.2 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

2.2.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs

2.2.2 จำนวนอาสาสมัครหรือขนาดตัวอย่าง

การคำนวณตัวอย่างสามารถคำนวณได้จากสมการที่ 1 ซึ่งจำเป็นต้องทราบข้อมูลเชิงปริมาณที่ได้จากการวัด (quantitative data) ในการศึกษาเชิงพรรณนา ต้องการหาค่าเฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยการศึกษาครั้งนี้อาศัยข้อมูลค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่รายงานมาก่อนหน้านี้ในการคำนวณ โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Majumdar และคณะ พบว่า ค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือดเทียบกับเวลา (area under the

curve; $AUC_{0-\infty}$) เท่ากับ $33.2 \pm 5.5 \mu\text{g/mL/h}$ ดังนั้น แทนค่า σ เท่ากับ 5.5 และค่า $E=0.1 \times 33.2 = 3.32$

$$n = \left(\frac{Z_\alpha \sigma}{E} \right)^2 \quad \text{-----สมการที่ 1}$$

เมื่อ n = ขนาดตัวอย่าง (sample size)

Z_α = ค่าจากตารางเมื่อกำหนด Type I error 5 % ($\alpha = 0.05$) จะได้ $Z_\alpha = 1.65$

σ = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของประชากร

E = ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้คิดเป็น 10 % ของค่าเฉลี่ย
(ชนากานต์ และคณะ, 2554)

แทนค่าขนาดตัวอย่าง (n) = $[1.65 \times 5.5 / 3.32]^2 = 7.472 \sim 8$ คน

ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้จะใช้จำนวนตัวอย่างประมาณ 8 คน

2.2.3 ประชากรศึกษา

2.2.3.1 เกณฑ์การตัดเข้า (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วย urosepsis อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี พบเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs

2. การวิเคราะห์ปัสสาวะพบจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่าหรือเท่ากับ 10 cells/HPF และเพาะเชื้อจากปัสสาวะขึ้นเป็น Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs ด้วยวิธี E-test

3. ตรวจพบภาวะ SIRS คือ มีลักษณะดังต่อไปนี้ตั้งแต่ 2 อาการขึ้นไป ได้แก่ อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38°C หรือน้อยกว่า 36°C อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้งต่อนาที หรือภาวะที่เลือดเป็นด่างจากการหายใจเร็วและซับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์มากขึ้น ตรวจพบค่า PaCO_2 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 mmHg

4. ตรวจพบจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 12,000 cell/mm³ หรือน้อยกว่า 4,000 cell/mm³ หรือตรวจพบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลชนิด band form มากกว่า 10%

2.2.3.2 เกณฑ์การตัดออก (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยบำบัดทดแทนไต

2. ผู้ป่วยแพ้ยากลุ่ม β -lactams

3. ผู้ป่วยตั้งครรรภ์

2.2.3.3 เกณฑ์การหยุดการวิจัย (criteria for discontinuation)

1. อาสาสมัครเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่แพทย์คิดว่าควรให้ออกจากการวิจัย

2. อาสาสมัครไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดของการศึกษา

3. อาสาสมัครต้องการถอนตัวจากการศึกษา

4. แพทย์คาดว่าอาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยหากยังให้ยาเดิมต่อไป

เมื่อแพทย์ผู้รักษาประจำหอผู้ป่วยพบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จึงตัดสินใจว่าผู้ป่วยตรงตามเกณฑ์การคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออกจริงหรือไม่ และขอความยินยอมจากผู้ป่วยในการเข้าร่วมโครงการ โดยผู้ป่วยจะได้รับยา ertapenem และผู้ทำวิจัยดำเนินการรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าโครงการ ประกอบด้วย อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) ประวัติการเจ็บป่วย (comorbidity) ประวัติการได้รับยาร่วม (concomitant medications) เช่น ยากระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจบีบตัว (inotrope) ยากระตุ้นความดันโลหิต (vasopressor) เป็นต้น ปริมาณ fluid input และ output สัญญาณชีพ (vital signs) การซักประวัติ ตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ chest X-ray การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) ผลการเพาะเชื้อจากเลือด (hemoculture) ผลการวิเคราะห์ปัสสาวะ (urinary analysis), serum creatinine, CrCL ประเมินด้วยวิธี Cockcroft-Gault method, serum electrolyte, serum albumin, total bilirubin, direct bilirubin, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), arterial blood gas (ABS)

2.3 วิธีการดำเนินการ

2.3.1 การเก็บตัวอย่างเลือด

ผู้ป่วยจะได้รับการใส่ heparin lock บริเวณหลอดเลือดดำที่แขนทั้ง 2 ข้างโดยแขนข้างหนึ่งสำหรับบริหารยา ertapenem ขนาด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 30 นาที วันละครึ่ง ส่วนแขนอีกข้างหนึ่งสำหรับเก็บตัวอย่างเลือด โดยจะเริ่มเก็บตัวอย่างเลือดในวันที่ 3 ของการได้รับยา และในแต่ละครั้งจะเก็บเลือดประมาณ 3 mL ที่เวลาก่อนได้รับยา 5 นาที และเวลาหลังได้รับยาเป็นเวลา 30 นาที, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมงตามลำดับ

2.3.2 การตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างยา ertapenem ในพลาสมา

1) การเตรียมตัวอย่างพลาสมา

นำเลือดที่ได้จากผู้ป่วยมาแยกพลาสมาโดยนำมาปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 1,500×g เป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้นดูดเอาพลาสมาแยกไว้ในหลอดปั่นเหวี่ยง และดูดมา 500 µL เพื่อเปลี่ยนยาให้อยู่ในรูปอิสระด้วยหลอดปั่นเหวี่ยงชนิด centrifugal filter และปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 1,400×g เป็นเวลา 15 นาที ที่อุณหภูมิ 25 °C จากนั้นนำสารที่กรองได้แยกใส่ในหลอดปั่นเหวี่ยงขึ้นใหม่ และแช่แข็งไว้ที่อุณหภูมิ -80 °C จนกว่าจะทำการวิเคราะห์ เมื่อถึงเวลาวิเคราะห์นำพลาสมาที่ยาอยู่ในรูปอิสระมาละลายที่อุณหภูมิห้อง และเติมสารมาตรฐาน imipenem 25 µg/mL ในอัตราส่วน 1:1 ผสมให้เข้ากันด้วยเครื่องเขย่าสารเป็นเวลา 15 วินาที และฉีดเข้าระบบ HPLC เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณของยา ertapenem ในพลาสมา

2) สภาวะการวิเคราะห์

วิธีการวิเคราะห์ยา ertapenem ในพลาสมา ด้วยเทคนิค HPLC-UV detector ซึ่งการศึกษานี้ได้ดัดแปลงมาจากการศึกษาของ Gordien และคณะ (2006)

Column	HPLC column ชนิด Symmetry [®] C18 ความยาว 250 mm ความกว้าง 4.6 mm ขนาดอนุภาคเท่ากับ 5 μ m
Mobile phase	สารละลายผสม 2 ชนิด ได้แก่ Phase A เป็น 10 mM phosphate buffer ที่ปรับ pH ด้วย orthophosphoric acid ให้ได้ pH 6.5 และ Phase B เป็น acetonitrile
Run elution	Gradient elution

Time (min)	%A : %B
0-2	94 : 6
2-7	82 : 12
7-10	94 : 6

Run time	10 นาที
Flow rate	1 mL/min
Temperature	25 °C
Inject volume	80 μ L
Detection	UV detector ที่ความยาวคลื่น 305 nm
Monitoring	โปรแกรม Empower 2 [®]

3) การเตรียมสารละลาย

3.1) การเตรียมสารละลาย phosphate buffer

สารละลาย phosphate buffer ความเข้มข้น 10 mM phosphate buffer ต้องเตรียมใหม่ทุกครั้งในแต่ละวันของการทดลอง โดยชั่ง Na_2HPO_4 1.4196 g ละลายใน DI water ด้วยขวดปรับปริมาตรขนาด 1,000 mL และปรับด้วยกรดซัลฟิวริกให้ได้ค่า pH เท่ากับ 6.5 หลังจากนั้นนำมากรองด้วยเครื่องกรองสารที่บรรจุกระดาษกรองขนาด 0.22 μ m ผ่านเครื่องปั๊มสุญญากาศ และนำ phosphate buffer ความเข้มข้น 10 mM phosphate buffer มาไล่ฟองอากาศด้วยเครื่องเขย่าสารคลื่นเสียงความถี่เป็นเวลา 1 ชั่วโมงก่อนใช้งานทุกครั้ง

3.2) การเตรียมสารละลายมาตรฐาน

สารละลายเข้มข้น (stock solution)

สารละลายเข้มข้นของ ertapenem sodium ความเข้มข้น 256 μ g/mL โดยชั่ง ertapenem sodium 1.28 mg ละลายใน 10 mM phosphate buffer pH 6.5 ปริมาตร 5 mL และ

สารละลายเข้มข้นของ imipenem ความเข้มข้น 1000 $\mu\text{g/mL}$ โดยชั่ง ertapenem sodium 1 mg ละลายใน 40 mM phosphate buffer pH 4.0 ปริมาตร 1 mL สารละลายเข้มข้นทั้งสองเก็บรักษาที่อุณหภูมิ $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. จนกว่าจะทำการทดลอง

สารละลายมาตรฐานชั้นใช้งาน (working standard solution)

สารละลายมาตรฐานชั้นใช้งานเตรียมจากการนำสารละลายเข้มข้นของ ertapenem sodium ความเข้มข้น 256 $\mu\text{g/mL}$ นำมาเจือจางด้วยพลาสมาให้ได้ความเข้มข้น 128 $\mu\text{g/mL}$ และสารมาตรฐานของ imipenem ความเข้มข้น 1000 $\mu\text{g/mL}$ มาเจือจางด้วย 40 mM phosphate buffer pH 4.0 ให้ได้ความเข้มข้น 25 $\mu\text{g/mL}$ เพื่อใช้เป็น internal standard และสารละลายมาตรฐานทั้งสองชนิดถูกเก็บรักษาที่อุณหภูมิ $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. จนกว่าจะทำการทดลอง

สารละลายมาตรฐานการสอบเทียบ (calibration standard solution)

นำสารมาตรฐานของ ertapenem sodium ความเข้มข้น 128 $\mu\text{g/mL}$ มาละลายในพลาสมาเพื่อเตรียมเป็น calibration standard solutions ให้ได้ความเข้มข้น 64, 32, 16, 4 และ 0.25 $\mu\text{g/mL}$

2.4 วัสดุที่ใช้ในการศึกษา

2.4.1 วัสดุทางการแพทย์

- 1) ยา Ertapenem (MSD[®] LTD., Thailand)
- 2) หลอดเก็บเลือด (Vacuette[®], Thailand)
- 3) เข็มเจาะเลือดขนาด 23G (Nipro[®], Thailand)
- 4) Disposable syringe 3 mL (Nipro[®], Thailand)
- 5) Catheter ขนาด 20, 22G (Nipro[®], Thailand)
- 6) Heparin lock (Nipro[®], Thailand)
- 7) สำลี และทรานสปอร์ (Nexcare[®], USA)
- 8) แอลกอฮอล์ล้างแผล (Alsoff[®], Thailand)

2.4.2 วัสดุ และสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์ปริมาณยาในพลาสมา

2.4.2.1 สารเคมี

- 1) สารมาตรฐาน ertapenem sodium (Sigma[®], China)
- 2) สารมาตรฐาน imipenem (Merck[®], Germany)
- 3) ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้ในการวิเคราะห์ ได้แก่ acetonitrile และ methanol (HPLC grade) (Mallinckrodt Baker NJ[®], USA)
- 4) กรดซัลฟิวริก (J.T. Baker[®], USA)
- 5) Di-sodium hydrogen phosphate (Na_2HPO_4) (Merck[®], Germany)
- 6) พลาสมาจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

2.4.2.2 วัสดุ และอุปกรณ์

- 1) ปีกเกอร์ (PYREX[®], Germany)
- 2) ขวดปรับปริมาตร (Cherry[®], USA)
- 3) กระจกบอทดวง (SCHOTT[®], Germany)
- 4) กระจกกรองเมมเบรนชนิด polytetrafluoroethylene (PTFE) ขนาด 0.22 μm (Millipore[®], Australia)
- 5) หลอดปั่นเหวี่ยงขนาด 1.5, 15 mL (Corning[®], Mexico)
- 6) หลอดปั่นเหวี่ยงชนิด centrifugal filter ขนาด 10 kDa ขนาด 0.5, 15 mL (Millipore[®], USA)
- 7) เครื่องกรองสุญญากาศ (SCHOTT Duran[®], Germany)

2.5 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

- 1) เครื่องแยกสาร ชนิด high performance liquid chromatography (HPLC) รุ่น Waters[®] 2695 และเครื่องตรวจวัดสัญญาณ Dual λ absorbance detector รุ่น Waters 2487 (Waters[®], USA)
- 2) คอลัมน์ชนิด C18 ความยาว 250 mm ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 4.6 mm ขนาดอนุภาค 5 μm (Waters[®], USA)
- 3) การ์ดคอลัมน์ (Waters[®], USA)
- 4) เครื่องวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (Eutech[®], Thailand)
- 5) เครื่องกวนสารละลาย (HL instrument[®], Thailand)
- 6) เครื่องชั่งทศนิยม 5 ตำแหน่ง (Sartorius AG[®], Germany)
- 7) เครื่องเขย่าสาร (Vortex 2 genie[®], USA)
- 8) ตู้แช่แข็งอุณหภูมิ $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Panasonic[®], Japan)
- 9) ตู้แช่แข็งอุณหภูมิ $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Sanyo[®], Japan)
- 10) ตู้อบความร้อนแห้ง (Heraeus[®], Natherland)
- 11) เครื่องหมุนเหวี่ยง (Beckman coulter[®], Brazil)
- 12) เครื่องเขย่าสารคลื่นเสียงความถี่ (Telsonic AG[®], Switzerland)
- 13) เครื่องผลิตน้ำ DI (Millipore[®], USA.)
- 14) เครื่องปั๊มสุญญากาศ (GAST[®], USA)
- 15) ปิเปตขนาด 10, 20, 50, 200 และ 1,000 μL (Gilson[®], France)

2.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

2.6.1 การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic analysis)

ระดับความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมา ณ เวลาก่อน และหลังการบริหารยาในผู้ป่วยแต่ละคน นำมาสร้างเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา (concentration-time curve) และนำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้แบบจำลองแบบไม่แบ่งส่วน (non-compartmental model) ด้วยโปรแกรม winnolin version 1.2 (Scientific Consulting Inc., NC[®], USA) ซึ่งพารามิเตอร์ที่ศึกษา ได้แก่

1) ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) และเวลาที่ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (T_{max}) โดยจะอ่านค่าโดยตรงจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นยาและเวลาในผู้ป่วยแต่ละคน

2) ค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลา (area under the concentration-time curve; $AUC_{0 \rightarrow \infty}$) คำนวณโดยใช้พื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟความเข้มข้นของยากับเวลา ด้วยวิธี linear trapezoidal rule และ extrapolate ถึง infinity

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{k_e}$$

3) ค่าคงที่การกำจัดยา (k_e) เป็นสัดส่วนของปริมาณยาที่ถูกกำจัดต่อหนึ่งหน่วยเวลา มีความสัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิต

$$k_e = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$$

4) ปริมาตรกระจายตัว (volume of distribution; V_d) คือ ปริมาตรที่ต้องการให้ยากระจายตัวให้มีความเข้มข้นเท่ากับความเข้มข้นของยาในพลาสมา

$$V_d = \frac{Dose}{C_0}$$

5) ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($T_{1/2}$) คือ ระยะเวลาที่ปริมาณยาในร่างกายหรือความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลงเหลือครึ่งหนึ่งของเดิม

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$$

6) ค่าการกำจัดยา (clearance; CL) คือ ปริมาตรของพลาสมาที่ยาถูกกำจัดออกไปในหนึ่งหน่วยเวลา เป็นพารามิเตอร์ที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการกำจัดยาของร่างกาย

$$CL = k_e V_d$$

2.6.2 การวิเคราะห์ข้อมูล

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์รายงานเป็นค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
(mean \pm SD)

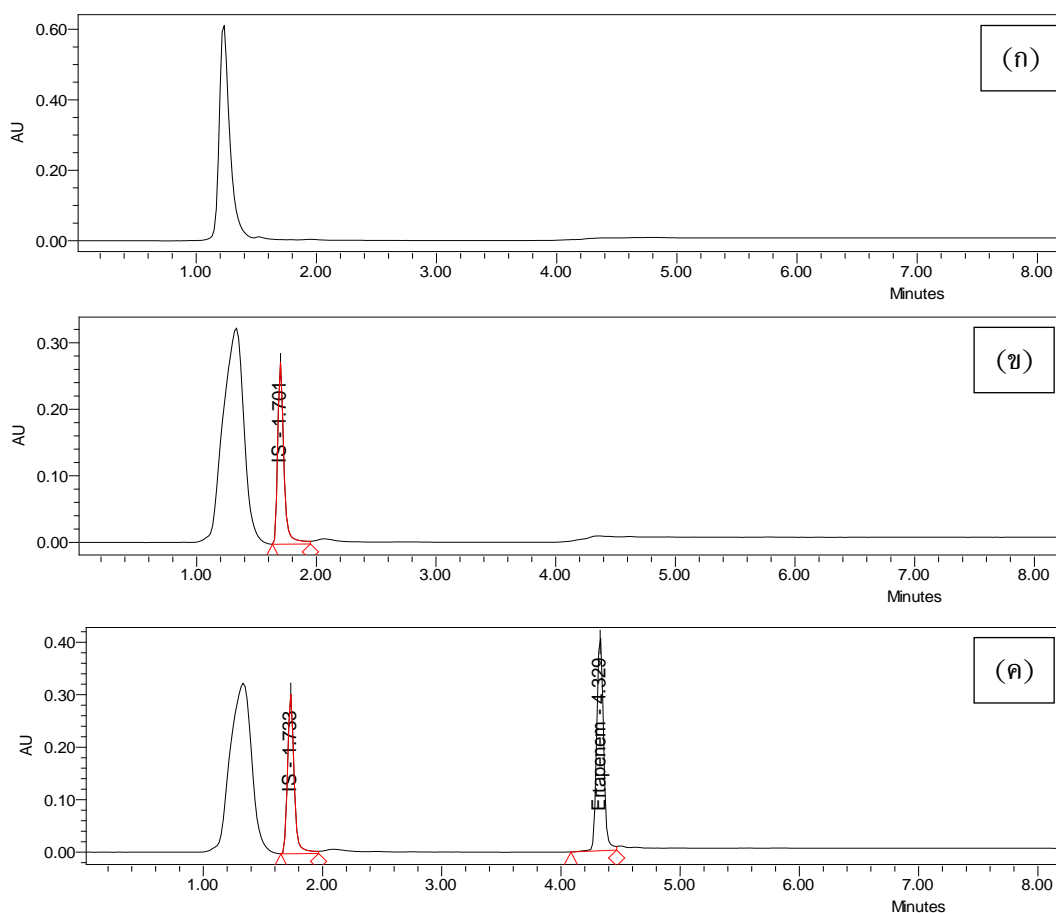
บทที่ 3

ผลการทดลอง

3.1 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (method validation)

3.1.1 ความจำเพาะของวิธีทดสอบ (specificity/selectivity)

โครมาโตแกรมของพลาสมา (รูปที่ 12ก) พบว่าไม่มีสัญญาณรบกวนต่อสารมาตรฐาน ertapenem sodium และ imipenem โครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน imipenem 12.5 $\mu\text{g/mL}$ ในพลาสมา ปรากฏที่เวลาประมาณ 1.7 นาที (รูปที่ 12ข) และโครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน ertapenem sodium 25 $\mu\text{g/mL}$ ที่เติม imipenem 12.5 $\mu\text{g/mL}$ ในพลาสมา สารมาตรฐาน ertapenem sodium ปรากฏที่เวลาประมาณ 4.3 นาที และแยกออกจาก imipenem 12.5 $\mu\text{g/mL}$ ได้อย่างชัดเจน (รูปที่ 12ค)



รูปที่ 12 โครมาโทแกรมของพลาสมา (ก) สารมาตรฐาน imipenem 12.5 $\mu\text{g/mL}$ ในพลาสมา (ข) สารมาตรฐาน ertapenem sodium 25 $\mu\text{g/mL}$ และ imipenem 12.5 $\mu\text{g/mL}$ ในพลาสมา (ค)

3.1.2 ขีดจำกัดต่ำสุดของการวัดเชิงปริมาณ (lower limit of quantification: LLOQ)

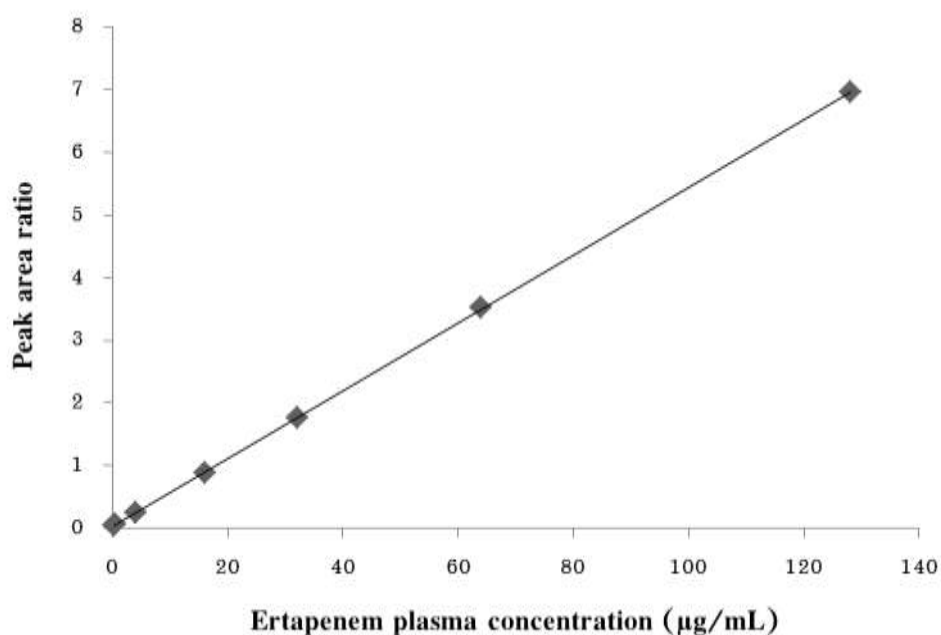
ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ถูกต้องและแม่นยำจากการทดสอบความสัมพันธ์อย่างเป็นเส้นตรงเท่ากับ 0.25 µg/mL มีค่า %CV เท่ากับ 4.06 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ %CV ≤20% (ตารางที่ 13)

3.1.3 ความสัมพันธ์อย่างเป็นเส้นตรง (linearity)

กราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ช่วงความเข้มข้น 0.25, 4, 16, 32, 64, 128 µg/mL ในพลาสมา มีความเป็นเส้นตรงที่ $y = 0.054x + 0.037$ ได้ค่าค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (coefficient of determination: r^2) เท่ากับ 0.9999 (รูปที่ 13) ความสัมพันธ์อย่างเป็นเส้นตรงอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ โดยค่า r^2 มากกว่า 0.99

เมื่อ x คือ ความเข้มข้นของสารมาตรฐาน ertapenem (µg/mL)

y คือ อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของของสารมาตรฐาน ertapenem sodium



รูปที่ 13. กราฟมาตรฐานความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นของสารมาตรฐาน ertapenem ($y = 0.054x + 0.037$, $r^2 = 0.9999$)

3.1.4 ความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (accuracy) และความเที่ยงตรงของวิธีการวิเคราะห์ (precision)

ความถูกต้องและความเที่ยงตรงของการวิเคราะห์ความเข้มข้นของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ในพลาสมา (1, 50, 100 µg/mL) ที่ intra day และ interday อยู่ในช่วง 95.32-109.30% และ 1.24-3.74% ตามลำดับ ความถูกต้องอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ในช่วง %accuracy 85-115% และความเที่ยงตรงของวิธีการวิเคราะห์อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ โดย %CV ≤ 15 ดังนั้นวิธีการวิเคราะห์มีค่าความถูกต้องและความแม่นยำที่ดี (ตารางที่ 13)

ตารางที่ 13

ความถูกต้องและความเที่ยงตรงของวิธีการวิเคราะห์ในพลาสมา

Ertapenem concentration (µg/mL)	Mean concentration	SD	%CV	%Accuracy
Intraday (n= 5)				
0.25	0.25	0.01	4.05	101.84
1	1.04	0.01	1.24	103.78
50	55.67	1.39	2.49	111.36
100	109.30	3.57	3.27	109.30
Interday (n= 5)				
1	1.03	0.01	1.24	103.26
50	48.85	1.39	2.84	97.70
100	95.31	3.74	3.74	95.32

3.1.5 การคืนกลับของวิธีการวิเคราะห์ (recovery)

การคืนกลับของสารมาตรฐาน ertapenem sodium (1, 50, 100 µg/mL) อยู่ในช่วง 102.75, 111.83 และ 102.57% ตามลำดับ %accuracy ≤ 15% ดังนั้นวิธีการสกัดสารมาตรฐาน ertapenem อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ตารางที่ 14)

ตารางที่ 14

การคืนกลับของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ใน 10 mM phosphate buffer pH 6.5

Ertapenem concentration (µg/mL)	Mean concentration	SD	%Accuracy	%CV
1	1.01	0.02	102.75	1.78
50	49.79	0.71	111.83	1.42
100	106.56	3.99	102.57	3.75

3.1.6 ความคงตัวของยา (stability)

3.1.6.1 Freeze-thaw stability

ความคงตัวแบบ freeze-thaw ของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่อุณหภูมิ -80°C ($1,100\ \mu\text{g/mL}$) เท่ากับ 104.62 และ 97.18% ตามลำดับ ซึ่งผลดังกล่าวอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ %accuracy อยู่ในช่วง 85-115% (ตารางที่ 15)

ตารางที่ 15

ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium แบบ freeze-thaw ($n=3$)

Ertapenem concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Mean concentration	SD	%Accuracy	%CV	
1	Fresh	1.03	0.01	103.47	1.27
	3 days	1.05	0.03	104.62	3.24
100	Fresh	96.71	2.40	96.71	2.48
	3 days	97.18	1.82	97.18	1.88

3.1.6.2 Post-preparation stability

ความคงตัวแบบ post-preparation ของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่เวลา 2, 4, 8 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 25°C ($1,100\ \mu\text{g/mL}$) อยู่ในช่วง 100.86-109.81% และ 100.04-105.21% ตามลำดับ ความคงตัวของสารมาตรฐานแบบ post-preparation อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ %accuracy อยู่ในช่วง 85-115% (ตารางที่ 16)

ตารางที่ 16

ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium แบบ post-preparation ($n=3$)

Ertapenem concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Mean concentration	SD	%Accuracy	%CV	
1	Fresh	1.01	0.03	100.86	3.27
	2 h	1.08	0.01	108.23	1.00
	4 h	1.10	0.04	109.81	3.52
	8 h	1.05	0.01	105.30	0.01
100	Fresh	100.13	0.11	100.13	0.10
	2 h	100.04	1.04	100.04	1.04
	4 h	101.26	1.05	101.26	1.04
	8 h	105.21	0.64	105.21	0.60

3.1.6.3 Short term stability

ความคงตัวของแบบ short term ของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่เวลา 3 และ 6 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 4°C (1,100 µg/mL) อยู่ในช่วง 100.86-103.45% และ 98.39-100.28% ตามลำดับ ความคงตัวของสารมาตรฐานแบบ short term อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้คือ %accuracy อยู่ในช่วง 85-115% (ตารางที่ 17)

ตารางที่ 17

ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium แบบ short-term (n=3)

Ertapenem concentration (µg/mL)		Mean concentration	SD	%Accuracy	%CV
1	Fresh	1.01	0.03	100.86	3.27
	3 h	1.03	0.02	103.03	2.19
	6 h	1.03	0.02	103.45	1.92
100	Fresh	100.28	0.33	100.28	0.33
	3 h	98.45	0.67	98.45	0.68
	6 h	98.39	0.43	98.39	0.44

3.1.6.4 Long term stability

ความคงตัวของแบบ long term สารมาตรฐาน ertapenem sodium ที่เวลา 1, 2, และ 4 เดือนที่อุณหภูมิ 4°C (1,100 µg/mL) อยู่ในช่วง 87.69- 98.25% และ 95.13-103.36% ตามลำดับ ความคงตัวของสารมาตรฐานแบบ long term อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้คือ %accuracy อยู่ในช่วง 85-115% (ตารางที่ 18)

ตารางที่ 18

ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem แบบ long term stability (n=3)

Ertapenem concentration (µg/mL)		Mean concentration	SD	%Accuracy	%CV
1	Fresh	0.88	0.07	87.69	7.67
	1 months	0.91	0.02	91.89	1.93
	2 months	0.98	0.05	98.25	4.70
	4 months	0.92	0.03	92.09	2.94
100	Fresh	102.76	1.72	102.76	1.67
	1 months	103.36	0.52	103.36	0.50
	2 months	95.13	1.10	95.13	1.16
	4 months	101.66	0.54	101.66	0.53

3.1.6.5 Stock solution stability

ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem sodium ความเข้มข้น 256 µg/mL และสารมาตรฐานความเข้มข้น imipenem 1000 µg/mL แบบ stock solution ซึ่งเก็บที่อุณหภูมิ -80 °C พบว่าความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem 256 µg/mL ที่เวลา 2, 4, 6 และ 8 h เมื่อเปรียบเทียบกับ ertapenem sodium stock solution ที่เตรียมใหม่มีค่า %Accuracy อยู่ในช่วง 0.14 -1.22% (ตารางที่ 19.1) และสารมาตรฐาน imipenem ความเข้มข้น 1000 µg/mL solution ซึ่งเก็บที่อุณหภูมิ -80 °C ที่เวลา 1-8 h เมื่อเปรียบเทียบกับ imipenem stock solution ที่เตรียมใหม่ อยู่ในช่วง 2.11 - 7.97% (ตารางที่ 19.2) ความคงตัวของสารมาตรฐานแบบ stock solution อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ %accuracy อยู่ในช่วง 85-115%

ตารางที่ 19.1

ความคงตัวของสารมาตรฐาน ertapenem 256 µg/mL แบบ stock solution (n=3)

Time (h)	Mean	SD	%CV	%Accuracy
Fresh	9223274.67	92882.23	1.01	
2 h	9168579.33	75486.10	0.82	99.41
4 h	9212757.33	15777.05	0.17	99.89
6 h	9171279.33	13023.49	0.14	99.44
8 h	9045428	112435.55	1.22	98.07

ตารางที่ 19.2

ความคงตัวของสารมาตรฐาน imipenem 1000 µg/mL แบบ stock solution (n=3)

Time (h)	Mean	SD	CV (%)	%Accuracy
Fresh	22,998,590.67	1,076,483.26	4.68	
1 h	21,683,584	650,861.19	3.00	94.28
2 h	22895856.33	483,510.27	2.11	99.55
3 h	21,756,618	650,296.48	2.99	94.60
4 h	22,570,364.33	846,306.80	3.75	98.14
5 h	22,290,602	1,775,868.62	7.97	96.92
6 h	22,687,196	1,084,440.96	4.78	98.65
7 h	21,909,029.67	830,034.54	3.79	95.26
8 h	22,120,206.67	982,196.30	4.44	96.18

3.2 ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วย urosepsis

3.2.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย urosepsis

ผู้ป่วย urosepsis ทั้งหมดแปดรายได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ได้แก่ แผนกอายุรกรรมชาย อายุรกรรมหญิง ศัลยกรรมประสาท ผู้ป่วย urosepsis เป็นเพศชาย 5 ราย และเพศหญิง 4 ราย อายุเฉลี่ย 71.75 ± 11.45 ปี ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยเท่ากับ $24.13 \pm 4.98 \text{ kg/m}^2$ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนเกล็ดเลือด ค่าฮีโมโกลบิน ค่าฮีมาโทคริต ค่าโปรตีนอัลบูมินในเลือด ค่าบิลิรูบิน ค่าครีเอตินีน ค่า CrCL ค่าเอนไซม์ AST, ALT, ALP และคะแนน APACHE II แสดงในตารางที่ 20 เชื้อก่อโรคที่ตรวจพบ ได้แก่ ESBL producing-*E. coli*, carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE), *P. mirabilis*, *E. coli*, ESBL producing-*K. pneumoniae*, *Enterococcus faecilis* และ *K. pneumoniae* ประวัติการเจ็บป่วย และประวัติการได้รับยาาร่วมของผู้ป่วย urosepsis แสดงในตารางที่ 21

ตารางที่ 20

ลักษณะทั่วไปและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (demographic and laboratory data)

Patient (sex)	Age (yrs)	BMI (kg/m ²)	WBC (cell/mm ³)	Platelet (cell/mm ³)	Hb (g/dL)	Hct (%)	Total albumin (g/dL)	Total bilirubin (mg/dL)	Cr (mg%)	CrCL (mL/min)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	APACHE II score
1 (M)	75	18.07	32,410	14,200	7.7	25.5	2.3	0.47	1.14	62	216	66	120	6
2 (M)	60	20.76	11,510	51,300	8.2	26.6	2.8	0.58	2.42	28	34	18	93	18
3 (M)	81	22.58	10,830	259,000	14.3	44.3	3	0.33	1.04	67	20	17	88	18
4 (F)	86	22.94	18,280	206,000	12.3	36.8	2.7	0.25	0.66	80	20	22	75	20
5 (F)	66	33.29	4,390	182,000	8.6	26.5	3.1	0.6	0.44	105	19	22	73	21
6 (M)	64	21.09	11,670	345,000	10.4	32.4	3.1	0.32	0.93	59	98	109	172	16
7 (F)	85	24.88	13,000	418,000	7.0	21.7	3.2	1.16	1.16	31	-	-	-	12
8 (F)	57	29.43	14,230	346,000	8.1	24.6	2.2	1	0.37	180	48	17	95	12
Mean	71.75	24.13	14,540	227,687.5	9.56	29.8	2.8	0.58	1.02	76.5	65	38.71	102.28	15.37
SD	11.45	4.98	8,194	143,530	2.55	7.54	0.37	0.33	0.64	48.65	72.23	35.63	34.44	5.04

- not detected

ตารางที่ 21

เชื้อก่อโรค ประวัติการเจ็บป่วยร่วม และการได้รับยาร่วมของผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดราย

Patients	Pathogens	Comorbidity	Concomitant medications
1	<i>E. coli</i> ESBL, CRE	UTI, cf epiglosttic ulcer, old CVA, Monocytosis non massive	Ganciclovir, colistin
2	<i>Proteus mirabilis</i>	UTI, Hypertension, Left basal ganglion infarction with multiple infection	Ceftriaxone
3	<i>E. coli</i> ESBL	UTI with sepsis	Levodopa, carbidopa
4	<i>E. coli</i> ESBL, CRE	UTI with sepsis	Nifedipine
5	<i>K. pneumoniae</i> ESBL	UTI with sepsis	-
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	Left dorsal ganglion hemorrhagic stroke, hypertension	Dilantin, Paracetamol, Enalapril, Moedipine, Baclofen, Omeprazole
7	<i>K. pneumoniae</i>	UTI, Bilateral hydropnephrosis, constipation	Tazocin
8	<i>E. coli</i> ESBL	Diabetes, old CVA, post cardiac arrest, popital embolectomy	-

3.2.2 การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในพลาสมาของผู้ป่วย urosepsis

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem จากการคำนวณโดยใช้โปรแกรม winnolin version 1.2 (ตารางที่ 22)

ตารางที่ 22

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean \pm SD) หลังจากผู้ป่วย urosepsis แปรรายได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 30 นาที

Pharmacokinetic parameters	Mean \pm SD
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	19.52 \pm 10.42
T_{\max} (h)	0.56 \pm 0.18
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	91.50 \pm 71.38
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	100.13 \pm 78.14
λ_z (h^{-1})	0.12 \pm 0.12
V_{ss} (L)	170.61 \pm 162.34
CL (L/h)	15.84 \pm 10.02
$T_{1/2}$ (h)	7.12 \pm 3.21

บทที่ 4

บทวิจารณ์

Urosepsis เป็นกลุ่มอาการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกายที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมอย่างรวดเร็วภายในหนึ่งชั่วโมงแรก ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย urosepsis ได้ ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย urosepsis ได้แก่ ยากลุ่ม cephalosporins (รุ่นที่ 3 และรุ่นที่ 4), ยากลุ่ม fluoroquinolones, ยากลุ่ม piperacillin ร่วมกับ beta-lactamase inhibitors, ยากลุ่ม aminoglycosides และยากลุ่ม carbapenems (Wagenlehner et al., 2013)

ประเทศไทยมีการแพร่ระบาดของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs มากขึ้น (Vanavanitkun et al., 2018) เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียสามารถถ่ายทอดยีนดื้อต่อยาปฏิชีวนะผ่านพลาสมิดส่งผลทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactams และ monobactams แต่ไม่ทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems และ cephalosporins รุ่นที่ 2 ได้แก่ cefoxitin และ cefotetan รวมถึง beta lactamase inhibitors สาเหตุของการสร้างเอนไซม์ ESBLs มาจากการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 มากขึ้นอย่างแพร่หลาย และการควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ไม่เพียงพอ (Peterson & Bonomo, 2005) ซึ่งเอนไซม์ ESBLs ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่มาจากการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) และการติดเชื้อจากการผ่าตัดภายในช่องท้อง (intra-abdominal infection) (Lee et al., 2012) นอกจากนี้ยังมีการสำรวจพบเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ ESBLs ได้ในบริเวณแปลงเพาะปลูก แม่น้ำ หรือปศุสัตว์ที่ตั้งอยู่ใกล้เคียงกับโรงพยาบาลที่มีผู้ป่วยติดเชื้อที่สร้างเอนไซม์ ESBLs (Runcharoenet et al., 2017)

Ertapenem เป็นยากลุ่ม carbapenems ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ และแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน รวมถึงเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBLs และ AmpC β -lactamase ยา ertapenem มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี (hydrophilic) มีโครงสร้าง 1- β methyl ทำให้ทนต่อการทำลายโดยเอนไซม์ DHP I ในไต และสามารถจับกับโปรตีนอัลบูมินในเลือดได้ดีประมาณ 95% ส่งผลให้ยามีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่ายาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ชนิดอื่น (Keating & Caroline, 2006) แต่มีข้อจำกัดการใช้ชนิดนี้ในผู้ป่วยกลุ่ม carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) ที่สามารถสร้างเอนไซม์ carbapenemases มาทำลายยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems ได้ (Codjoe & Donkor, 2017)

พยาธิสภาพทางหลอดเลือดในผู้ป่วย urosepsis เกิดขึ้นจากอาการทาง SIRs กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้หลั่งสารสื่อกลางการอักเสบ เหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic disorder) เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) การเพิ่มขึ้นของการซึมผ่านบริเวณหลอดเลือด (vascular permeability) ส่งผลให้หลอดเลือดฝอยฝัก

ขาด ทำให้สารน้ำในหลอดเลือดเคลื่อนออกสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์มากขึ้น ทำให้สารน้ำในหลอดเลือดลดลง ผู้ป่วยจึงต้องได้รับสารน้ำ เพื่อควบคุมระบบไหลเวียนโลหิตให้เป็นปกติ และเมื่อผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี จึงส่งผลให้ปริมาตรการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น (Blot, Pea & Lipman, 2014) ดังนั้นส่งผลให้ค่า V_{ss} เฉลี่ยของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดราย (V_{ss} เฉลี่ย 170.61 L) มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 16 รายหลังจากได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัม (V_{ss} เฉลี่ย 123.1 L) และการศึกษาในผู้ป่วย severe sepsis จำนวน 8 ราย หลังจากได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัม (V_{ss} เฉลี่ย 89.9 L) (Brink et al., 2009) อีกทั้งผู้ป่วย urosepsis ส่วนมากได้รับการสวมท่อช่วยหายใจ และได้รับสารน้ำ จึงอาจทำให้ปริมาตรการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้นได้เช่นกัน

ผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดรายพบว่ามีความโปรตีนอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) โดยค่าเฉลี่ยของโปรตีนอัลบูมินเท่ากับ 2.8 g/dL เนื่องจากผู้ป่วยมีการสังเคราะห์ของโปรตีนอัลบูมินในตับลดลง ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยวิกฤต (critically ill patients) ผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารชนิดโปรตีนไม่เพียงพอ รวมถึงผู้ป่วยสูงอายุ (Ulldemolins et al., 2011) ที่ระดับโปรตีนอัลบูมินในเซรัมลดลง 30% เมื่อเปรียบเทียบกับวัยหนุ่มสาว (Durakovic & Zitezic, 2013) เนื่องจากยา ertapenem มีคุณสมบัติจับกับโปรตีนสูง (Keating & Caroline, 2006) ภาวะโปรตีนอัลบูมินในเลือดต่ำทำให้ยา ertapenem อยู่ในรูปอิสระมากขึ้นซึ่งแสดงให้เห็นจากค่า C_{max} และ $AUC_{0-\infty}$ เฉลี่ยของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดรายเท่ากับ 19.52 $\mu\text{g/mL}$ และ 100.13 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ตามลำดับซึ่งแตกต่างจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าค่า C_{max} และ $AUC_{0-\infty}$ เฉลี่ยเท่ากับ 12.9 $\mu\text{g/mL}$ และ 33.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ตามลำดับ (Majumdar et al., 2002)

การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วย urosepsis ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุที่มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 71.75 ปี ระบบไหลเวียนโลหิตของผู้สูงอายุลดลง มีค่า cardiac output ลดลง และ peripheral vascular resistance สูงขึ้น ทำให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อ อวัยวะตับ และไตลดลง (Durakovic & Zitezic, 2013) อีกทั้งผู้ป่วย urosepsis สามารถเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของ Cr ในซีรัม/พลาสมาอย่างรวดเร็ว หรือพบอาการปัสสาวะน้อย ปัสสาวะไม่ออก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ (urinary tract obstruction) (Hsiao, Yang, Hsiao, Hung & Wang, 2015) ส่งผลกระทบกำจัดของยา ertapenem ที่มีการขับออกทางไตเป็นหลัก ทำให้การกำจัดของยาลดลง โดยค่า CL เฉลี่ยของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดรายเท่ากับ 15.84 L/h ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในผู้ป่วย severe sepsis โดยค่า CL เฉลี่ยของยา ertapenem เท่ากับ 18.97 L/h (Brink et al., 2009) ซึ่งการกำจัดของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis ลดลงเมื่อเทียบกับการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ค่า CL เฉลี่ยของยา ertapenem เท่ากับ 30.82 L/h ส่งผลให้ค่าครึ่งชีวิตของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis มากกว่าในอาสาสมัครสุขภาพดี (ประมาณ 4 ชั่วโมง) (Majumdar

et al., 2002) โดยค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis เท่ากับ 7.12 ชั่วโมง อีกทั้งผู้ป่วย urosepsis มีการเจ็บป่วยร่วมด้วย เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคอัมพฤกษ์ ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจบกพร่อง ซึ่งการเจ็บป่วยร่วมเหล่านี้สามารถเหนี่ยวนำให้เกิด diabetic nephropathy ส่งผลให้การทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตลดลง และการทำงานของไต ในผู้ป่วย urosepsis มีความบกพร่องได้ (Van Buren & Toto, 2011)

ความเข้มข้นของยา ertapenem ในเลือดที่เวลา 24 ชั่วโมงของผู้ป่วย urosepsis ส่วนใหญ่ต่ำกว่าค่า MIC_{90} 0.25-0.5 $\mu\text{g/mL}$ ซึ่งเป็นค่า MIC_{90} สำหรับเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs (Keating & Caroline, 2006) อาจทำให้เกิดระดับที่ต่ำกว่าสำหรับการรักษา (subtherapeutic level) ได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องนำไปศึกษาเภสัชพลศาสตร์ต่อไป เพื่อระบุขนาดยา และความถี่ในการให้ยาที่เหมาะสม

บทที่ 5

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

5.1 บทสรุป

พยาธิสรีรวิทยาของผู้ป่วย urosepsis ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic disorder) และภาวะโปรตีนอัลบูมินในเลือดต่ำที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ertapenem ทำให้ความเข้มข้นของยา ertapenem ในรูปอิสระสูงขึ้น ปริมาณการกระจายตัวของยา ertapenem เพิ่มขึ้น แต่การกำจัดของยา ertapenem ลดลงเนื่องจากผู้ป่วย urosepsis ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ ทำให้ยาขับออกจากร่างกายลดลงส่งผลให้ค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้น

การรักษาผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ ESBLs ควรพิจารณาเพิ่มความถี่ในการได้รับยา ertapenem ขึ้นเพื่อประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย urosepsis

5.2 ข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วย urosepsis ที่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรีย Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs มีจำนวนน้อย และค่อนข้างหายาก ควรขอความช่วยเหลือจากโรงพยาบาลอื่น ๆ ในการค้นหาผู้ป่วยเพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น เพื่อสามารถนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ เพื่อปรับขนาดยาของ ertapenem ที่เหมาะสมต่อผู้ป่วย urosepsis ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- ชนากานต์ บุญนุช, ยุวดี เกตุสัมพันธ์, สุทธิพล อุดมพันธุ์รัก, จุฬารัตน์ พูลเอี่ยม ปรีชญา พลเทพ และสมาชิก CoP วิจัย. (2554). ขนาดกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยเชิงปริมาณ. *เอกสารชุมชนนักปฏิบัติ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล*. กรุงเทพมหานคร. โรงพยาบาลศิริราช.
- ชัยพร การะเกตุ. (2555). ความชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ชนิดสร้างเอนไซม์ extended spectrum β -lactamase ที่โรงพยาบาลเชิงค้ำระหว่างปี พ.ศ. 2554-2555. *วารสารโรงพยาบาลพิจิตร*. 28(1): 21-30.
- เดชพิภทร์ อมรทิพย์วงศ์, ปวีญา มงคลวิสุทธิ, พวงมณี จิตดวงศ์ และคณะ. (2554). ความชุกของเชื้อ *K. pneumoniae* และ *E. coli* ชนิดสร้างเอนไซม์ extended spectrum β -lactamase ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลน่าน และโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดน่าน ระหว่างปี พ.ศ. 2547-2553. *วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่*. 44(3): 169-176.
- ศุภารัตน์ สุทธิมุสิก, มณฑล เลิศวรปรีชา, บุษกร อุดรภิชชาติ และกำชัย ตันติกาพงศ์. (2557). ระบาดวิทยาและลักษณะทางอณูชีวโมเลกุลของเชื้อซัลโมเนลลาที่สร้างเอนไซม์เบต้า-แลคทาเมส และเบต้า-แลคทาเมส ชนิดฤทธิ์ในการดื้อยาในกลุ่มเบตา-แลคแทม (ESBL) ที่แยกได้จากตัวอย่างอุจจาระไก่ สุกร โค-กระบือในพื้นที่จังหวัดพัทลุง. *รายงานวิจัย มหาวิทยาลัยทักษิณ*.
- สัจจะ อิศรางกูล ณ อยุธยา และ เพณณินาท์ โอเบอร์ดอร์เฟอร์. 2558. *การใช้ยาปฏิชีวนะที่ถูกต้องและเหมาะสม (Antibiotic Smart Use 2015)*. เชียงใหม่. พงษ์สวัสดิ์การพิมพ์.
- Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2012). *Basic Immunology Functions and Disorders of The Immune System*. 4th ed. (40). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
- Akpaka, P. E., & Swanton W. H. (2008). Phenotypic Detection and Occurrence of Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* at A Tertiary Hospital in Trinidad & Tobago. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 12(6): 516-520.
- Blot, S. I., Pea, F. & Lipman, J. (2014). The Effect of Pathophysiology on Pharmacokinetics in The Critically Ill Patient-Concepts Appraised by The Example of Antimicrobial Agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 77: 3-11.
- Bochud, P.Y., & Calandra, T. (2003). Pathogenesis of Sepsis: New Concepts and Implications for Future Treatment. *British Medical Journal*. 326(7383): 262-266.

- Bora, F., Aliosmanoglu, I., Kocak, H., Dinckan, A., Uslu, H. B. , Gunseren, F. & Suleymanlar, G. (2012). Drug Interaction between Tacrolimus and Ertapenem in Renal Transplantation Recipients. *44(10): 3029–3032.*
- Bradford, P. A. (2001). Extended-spectrum β -lactamases in The 21st Century Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clinical Microbiology Reviews. 14(4): 933–951.*
- Breilh, D., Fleureau, C. V., Gordien, J., Joanes-Boyauet, O., Texier-Maugein, J., Rapaport, S.,... Saux, M. C. (2011). Pharmacokinetics of Free Ertapenem in Critically Ill Septic Patients: Intermittent Versus Continuous Infusion. *Minerva Anestesiologica. 77(11): 1058–1062.*
- Briegel, J., Sprung, C. L., Annane, D., Singer, M., Keh, D., et al. (2009). Multicenter Comparison of Cortisol as Measured by Different Methods in Samples of Patients with Septic Shock. *Intensive Care Medicine. 35(12): 2151–2156.*
- Brink, A. J., Richards, G. A., Schillack, V., Kiem, S., & Schentag, J. (2009). Pharmacokinetics of Once-Daily Dosing of Ertapenem in Critically Ill Patients with Severe Sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents. 33(5): 432–436.*
- Brun-Brusson, C. (2000). The Epidemiology of The Systemic Inflammatory Response. *Intensive Care Medicine. 26(1): 64–74.*
- Carattoliti, A. (2008). Animal Reservoirs for Extended Spectrum β -Lactamase Producers. *Clinical Microbiology and Infection. 14(1): 117–123.*
- Cava, F., Lam, H., de Pedro, M.A. & Waldor, M.K. (2011). Emerging Knowledge of Regulatory Roles of D-amino Acids in Bacteria. *Cellular and Molecular Lifesciences. 68(5) : 817–831.*
- Chanawong, A., Lulitanond, A, Kaewkes, A, Lulitanond, V., Srigulbutr, S., & Homchampa, P. (2007). CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamases among Clinical Isolates of Enterobacteriaceae in A Thai University Hospital. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and public health. 38(3): 493–500.*
- Chen, M., Nafziger, A. N., Drusano, G. L., Ma, L. Bertino Jr, J. S. (2006). Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamic TargetA of Ertapenem in Normal Weight, Obese and Extremely Obese Adults. *Antimicrobial Agent Chemotherapy. 50: 1222–1227.*
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2015). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 25th Informational Supplement. M100–S25.

- Codjoe, F. S., & Donkor, E. S. (2017). Carbapenem Resistance: A Review. *Medical Sciences*. 6(1), 1–28.
- Cunha, B. A. (2002). Ertapenem. A Review of Its Microbiologic, Pharmacokinetic and Clinical Aspects. *Drugs of Today*. 38(3): 195–213.
- Curran, M., Simpson, D., & Perry, C. (2003). Ertapenem: A Review of Its Use in The Management of Bacterial Infections. *Drugs*. 63(17):1855–1878.
- Daniels, R., Nutbeam, T., & Berry, E. (2017). Sepsis in Adults. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/245/pdf/245.pdf>. (accessed 31/01/2018)
- Dhara, M., Disha, P., Sachin, P., Manisha, J., Seema B., & Vegad, M.M. (2012). Comparison of Various Methods for The Detection of Extended Spectrum Beta Lactamase in *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Neonatal Intensive Care Unit, ahmedabad. *National Journal of Medical Research*. 2(3): 348–353.
- DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2014). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic*. McGraw–Hill Education. 9th.
- Dreger, N. M., Degener, S., Ahmad–Nejad, P., Wobker, G., & Roth, S. (2015). Urosepsis–Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 112(49): 837–848.
- Drieux, L., Brossier, F., Sougakoff, W., & Jarlier, V. (2008). Phenotypic Detection of Extended–Spectrum Beta–Lactamase Production in Enterobacteriaceae: Review and Bench Guide. *Clinical Microbiology and Infection*. 14(1): 90–103.
- Durakovic, Z. & Vitezic, D. (2013). Pharmacodynamics and Pharmacokinetics in Elderly. *Periodicum Biologorum*. 115(4): 517–520.
- FDA. (2001). Guidance for industry bioanalytical method validation. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.html> (accessd 3/04/17)
- Flores–Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary Tract Infections: Epidemiology, Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Nature reviews Microbiology*. 13(5): 269–284.
- Gordien, J.B., Boselli, E., Fleureau, C., Allaouchiche, B., Janvier, G., Lalaude, O., Saux, M. C., & Breilh, D. (2006). Determination of Free Ertapenem in Plasma and Bronchoalveolar Lavage by High–Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection. *Journal of Chromatography B*. 830(2): 218–223.

- Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: Pathophysiology and Clinical Management. *British Medical Journal*. 353(1585): 1–20.
- Grabe, M., Bartoletti, R., Bjerklund Johansen T.E., Cai, T., Cek, M., Kove, B., ... Wullt, B. (2015). Urological infections. https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf. (accessed 31/01/ 2018)
- Gupta, K., & Bhadelia, N. (2014). Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infectious Disease Clinicals of North America*. 28(1): 49–59.
- Hammond, M. L. (2004). Ertapenem: A Group 1 Carbapenem with Distinct Antibacterial and Pharmacological Properties. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 53(2): 7–9.
- Harada, S., Ishii, Y., & Yamaguchi, K. (2008). Extended-Spectrum β -Lactamases: Implications for The Clinical Laboratory and Therapy. *Korean Journal Laboratory Medicine*. 28(6): 401–412.
- Hsiao, C. Y., Yang, H. Y., Hsiao, M. C., Hung, P. H., & Wang, M. C. (2015). Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Patients with Urinary Tract Infection. *PloS One*, 10(7), e0133835.
- Hofmann, W. (1990). Urosepsis and Uroseptic shock. *Zeitschrift für Urologie und Nephrologie*. 83(6): 317–324.
- Jitsurong, S., & Yodsawat, J. (2006). Prevalence of Extended-Spectrum Beta lactamases (ESBLs) Produced in Blood Isolates of Gram-Negative Bacteria in A Teaching Hospital in Southern Thailand. Southeast. *Asian Journal Tropical Medicine and Public Health*. 37(1): 131–135.
- Kalra, O. P., & Raizada, A. (2009). Approach to A Patient with Urosepsis. *Journal of Global Infectious diseases*. 1(1): 57–63.
- Karaaslan A., Kadayifci, E.K., Atici, S., Akkoc, G., Yakut, N., Ocal Demir, S., Soysal, A., & Bakir, M. (2015). The Clinical Efficacy and Safety of Ertapenem for The Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing Bacteria in Children. *International Journal of Nephrology*. 2015: 1–4.
- Keating, G. M., & Perry, C. M. (2006). Ertapenem A Review of Its Use in The Treatment of Bacterial Infections. *Drugs*. 65(15): 2151–2178.
- Kiratisin, P., Apisarnthanasak, A. Laesripa, C., & Saifon, P. (2008). Molecular Characterization and Epidemiology of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase

- Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Health Care-Associated Infection in Thailand, Where The CTX-M Family is Endemic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 52(8): 2818-2824.
- Kocsis, B., & Szabo, D. (2013). Antibiotic Resistance Mechanisms in Enterobacteriaceae. *Formatex*. 251-257.
- Kumar, A., Robert, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J.E., Sharma, S., ... Cheang, M. (2006). Duration of Hypotension Before Initiate of Effective Antimicrobial Therapy is The Critical Determinant of Survival in Human Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 34(6): 1589-1596.
- Lee, H. (2016). Prolonged or Continuous Infusion of IV Antibiotics as Initial Treatment Strategy. *Infection and Chemotherapy*. 48(2): 140-142.
- Lee, J. C., Lee, N. Y., Lee, H. Y., Huang, W. H., Tsui, K. C., Chang, C. M., ... Ko, W. C. (2012). Clinical Characteristics of Urosepsis Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumonia* and Their Emergence in The Community. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 45(2): 127-133.
- Lee, N. Y., Lee, C. C., Huang, W. H., Tsui, K. C., & Hsueh, P. R. (2011). Carbapenem Therapy for Bacteremia due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 70(1): 150-153.
- Levy, M. M., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., Linde-Zwirble, W. T., Marshall, J. C., Bion, J., ... Angus, D. C. (2010). The Surviving Sepsis Campaign: Results of An International Guideline-Based Performance Improvement Program Targeting Severe Sepsis. *Intensive Care Medicine*. 36(2): 222-231.
- Livermore, D. M., Sefton, A. M. & Scott, G. M. (2003). Properties and Potential of Ertapenem. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 52: 331-344.
- Majumdar, A. K., Musson, D. G., Birk, K. L., Kitchen, C. J., Holland, S., McCrea, J., ... Rogers, J. D. (2002). Pharmacokinetics of Ertapenem in Healthy Young Volunteers. . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 46(11): 3506-3511.
- Meletis, G. (2016). Carbapenem Resistance: Overview of The Problem and Future Perspectives. *Therapeutic Advances Infectious diseases*. 3(1): 15-21.
- Merck & Co., Inc. INVANZ[®] (Ertapenem for injection). (2004). USA Whitehouse Station

- Miller, A. D., Ball, A. M., Bookstaver, P. B., Dornblaser, E. K., & Bennett, C. L. (2011). Epileptogenic Potential of Carbapenem Agents: Mechanism of Action, Seizure Rates, and Clinical Considerations. *Pharmacotherapy*. 31(4): 408–423.
- Motyl, M., Mixson, L., Friedland, I. R., & Woods, G. L. (2003). Ertapenem: Parenteral Long-Acting Carbapenem. *Clinical Microbiology Newsletter*. 25(12): 73–79.
- Morrissey, I., Hackel, M., Badal, R., Bouchillon, S., Hawser, S., & Biedenbach, D. (2013). A Review of Ten Years of The Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceutical (Basel)*. 6(11): 1335–1346.
- Musson, D. G., Birk, K. L., Cairns, A. M., Marjumdar, A. K., & Roger, J. D. (2002). High-Performance Liquid Chromatographic Methods for The Determination of A New Carbapenem Antibiotic, L-749,345, in Human Plasma and Urine. *Journal of Chromatography B*. 720(1-2): 99–106.
- Musson, D. G., Majumdar, A., Birk, K., Holland, S., Wickersham, P., Li, S. X., ... Rogers, J. D. (2003). Pharmacokinetics of Intramuscularly Administered Ertapenem. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 47(5): 1732–1735.
- Nahar, A., Akom, M., Hanes, D., Briglia, A., Drachenberg, C. B. & Weinman, E. J. (2004). Pyelonephritis and Acute Renal Failure. *The American Journal of the Medical Sciences*. 328(2): 121–123.
- Nester, E.W. et al. (2009). *Microbiology: A Human Perspective*. 6th ed. McGraw-Hill.
- Onufrak, N.J., Forrest, A., & Gonzalez, D. (2016). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clinical Therapeutics*. 38(9): 1930–1947.
- Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 55(11): 4943–4960.
- Park, M. K., Lim, K. S., Kim, T. E., Han, H. K., Yi, S. J., Shin, K. H., ... Yu, K. S. (2012). Reduced Valproic Acid Serum Concentrations due to Drug Interactions with Carbapenem Antibiotics: Overview of 6 Cases. *Therapeutic Drug Monitoring*. 34(5): 599–603.
- Peterson, D.L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-Spectrum Beta-Lactamases: A Clinical Update. *Clinical microbiology reviews*. 18(4): 657–686.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Garder, P. (2001). Pharmacology 4th ed. 5(43): 696.

- Rapsang, A. G., & Shyam, A. M. (2014). Scoring Systems in The Intensive Care Unit: A Compendium. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 18(4): 220–228.
- Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 45(3): 304–377.
- Rijin, S. P. V., Altena, R. V., Akkerman, O. W., Soolingen, D. V., Laan, T. V. D., de Lange, W. C., ... Alffenaar J. W. (2016). Pharmacokinetics of Ertapenem in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 47(4): 1229–1234.
- Rittirsch, D., Flierl, M. A., & Ward, P. A. (2008). Harmful Molecular Mechanisms in Sepsis. *Nature Review Immunology*. 8(10): 776–787.
- Robert, J. A., Mcwhinny, B. C., Walliis, S. T., Hillister, T., & Lipman, J. (2010). Analysis of 12 Beta-Lactam Antibiotics in Human Plasma by HPLC with Ultraviolet Detection. *Journal of Chromatography B*. 878(22): 2039–2043.
- Runcharoen, C., Raven, K. E., Reuter, S., Kallonen, T., Paksanont, S., Thammachote, J., ... Chantratita, N. (2017). Whole Genome Sequencing of ESBL-Producing *Escherichia coli* Isolated from Patients, Farm Waste and Canals in Thailand. *Genome Medicine*. 9(81): 1–11.
- Rupp, M. E., & Fey, P. D. (2003). Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae: Considerations for Diagnosis, Prevention and Drug Treatment. *Drugs*. 63(4): 353–365.
- Ryan, K. J. (2018). Sherris Medical Microbiology Seventh Edition. McGraw-Hill Education.
- Sauermann, R., Burian, B., Burian, A., Jager, W., Hoferl, M., Stella, A., ... Zeitlinger, M. (2013). Tissue Pharmacokinetics of Ertapenem at Steady State in Diabetic Patient with Leg Infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 68(4): 895–899.
- Shah, N. J. (2015). Reversing resistance: The Next Generation Antibacterials. *Indian Journal of Pharmacology*. 47: 248–255.
- Siakwan Damoa S. (2005). Extended-Spectrum Beta Lactamases: An Overview. *Journal of Infection Prevention*. 6(6): 25–28.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D. Bauer, M., ... Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for

- Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 315(8): 801-810.
- Takhar, S. S., & Moran, G. J. (2014). Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in The Emergency Department and Outpatient Setting. *Infectious Disease Clinics of North America*. 28(1): 33-48.
- Tandogdu, Z., Johansen T. E. B., Bartoletti, R., & Wagenlehner, F. (2016). Management of The Urologic Sepsis Syndrome. *European Urology Supplements*. 15(4): 102-111.
- Teng, C. P., Chen, H. H., Chan, J., & Lye, D.C. (2007). Ertapenem for The Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacterial Infection. *International Journal Antimicrobial Agents*. 30(4): 356-359.
- The United States Pharmaceutical Convension. (2006). The United States Pharmacopeia: Dispensing information (USPDI). Aavailable at:URL:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/druginfo/uspdi/500395.htm>. (accessed 28/10/2017)
- Torpy, J. M., Schwartz, L. A., & Golub, R. M. (2012). Urinary Tract Infection. *Journal of the American Medical Association*. 307(17): 1877.
- Ulldemolins, M., Robert, J. A., Rello, J., Paterson, D.L., & Lipman, J. (2011). The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 50(2):99-110.
- Van Buren, P. N., & Toto, R. (2011). Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 18(1), 28-41.
- Vanavanitkun, R., Saikunakorn, W., Wittayatanaseth, P., Vaseenon, N., Saensen, A., & Sripipathanakul, S. (2018). Prevalence and Associated Factors of Enterobacteriaceae Producing Extended Spectrum Beta-Lactamase Carriers in Thai Rural Area, 2018. *Epidemiology and Public Health*. 66(5): 397-398.
- Varghese, J. M., Roberts, J. A., & Lipman, J. (2011). Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issue in the Criticallt Ill with Severe Sepsis and Septic shock. *Critical Care Clinics*. 27(2011): 19-34.
- Wagenlehner, F. M. E. , Lichtenstern, C., Rolfes, C., Mayer, K., Uhle, F., Weidner, W., & Weigand M. A. (2013). Diagnosis and Management for Urosepsis. *International Journal of Urology*. 20(10): 963-970.

- Wagenlehner, F. M. E., Pilatz, A., Naber, K. G., & Weidner, W. (2008). Therapeutic Challenges of Urosepsis. *European Journal of Clinical Investigation*. 38(2): 45–49.
- Wayne, P. A. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2009). CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19.
- Zamoner, W., de Freitas, F. M., Garms, D. . S. S., de Oliveira, M. G., Balbe, A. L. & Ponce, D. (2016). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibiotics in Critically Ill Acute Kidney Injury Patients. *Pharmacology Research & Perspectives*. 4(6): 208.
- Zhou, T., Zhang, X., Guo, M., Ye, J., Lu, Y., Bao, Q, & Chi, W. (2013). Phenotypic and Molecular Characteristics of Carbapenem-Non-Susceptible Enterobacteriaceae from A Teaching Hospital in Wenzhou, Southern China. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 66(2): 96–102.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ตารางที่ 23

ค่ามาตรฐานทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของตับและไต

ค่าพารามิเตอร์	ค่ามาตรฐาน
White blood cell (WBC)	$4.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$
Platelet ($/\text{mm}^3$)	$165-415 \times 10^3 / \text{mm}^3$
Hemoglobin(Hb)	13-18 g/dL
Hematocrit (Hct)	40-54%
Aspartate aminotransferase (AST)	<40 U/L
Alanine aminotransferase (ALT)	<41 U/L
Alkaline phosphatase (ALP)	40-130 U/L
Total bilirubin	0 -1.2 mg/dL
Albumin	3.5-5.2 g/dL
Creatinine	0.67 -1.17 mg%
Creatinine clearance (CrCl)	97-137 mL/min (ชาย)
	88-128 mL/min (หญิง)

อ้างอิง

ผลทางห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

National Kidney Foundation. (2017). Tests to Measure Kidney Function, Damage and Detect Abnormalities: <https://www.kidney.org/atoz/content/kidneytests>

ภาคผนวก ข
หนังสือรับรองโครงการวิจัย

AF/03-05/01.1



คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

หนังสือฉบับนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า

รหัสโครงการ: REC: 58-372-14-1
ชื่อโครงการ (ภาษาไทย): เกสัชพลศาสตร์ของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ *Enterobacteriaceae* ที่ผลิตเอนไซม์ ESBL
Pharmacodynamics of ertapenem in patients with urosepsis caused by ESBL producing *Enterobacteriaceae*

ผู้วิจัยหลัก: ศ.นพ. สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล	สังกัด: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ผู้ร่วมวิจัย: นพ.อภิภัทร์ บรรจงจิตร	สังกัด: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ผู้ร่วมวิจัย: ดร.สมชาย ศรีวิริยะจันทร์	สังกัด: ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชวิทยา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เอกสารที่รับรอง:

1. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เวอร์ชัน 2.0 ฉบับวันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2559
2. โครงการวิจัยฉบับสมบูรณ์ เวอร์ชัน 2.0 ฉบับวันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2559
3. เอกสารชี้แจงอาสาสมัคร เวอร์ชัน 2.0 ฉบับวันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2559
4. เอกสารแสดงเจตนายินยอมของอาสาสมัคร เวอร์ชัน 2.0 ฉบับวันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2559
5. แบบบันทึกข้อมูล
6. ประวัติผู้วิจัย

ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (ในการประชุมคณะกรรมการ วันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2559 วาระที่ 4.2.04) โดยยึดหลักเกณฑ์ตามประกาศ เฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (The International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP) โดยขอให้รายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัยทุก 6 เดือน

ลงชื่อ.....


(รองศาสตราจารย์นายแพทย์บุญสิน ตั้งตระกูลวนิช)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

วันที่รับรอง: 8 มีนาคม 2559

วันหมดอายุ: 7 มีนาคม 2560

ภาคผนวก ค
เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย

	Participant Information Sheet	
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่) Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)	Page 1 of 7

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย (อาสาสมัครอายุ 18 ปี ขึ้นไป)
(Participant Information Sheet)

ชื่อโครงการ เภสัชพลศาสตร์ของยาเออร์ตาพีนในผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะที่มีภาวะ
อัมพาตทั่วร่างกายจากเชื้อเอ็นเทอโรแบคทีเรียซีอีซึ่งผลิตเอนไซม์ชนิดอีเอสบีแอล

ชื่อผู้วิจัย ศ.นพ.สุเทพ จารุรัตนศิริกุล

สถานที่วิจัย โรงพยาบาลสงขลานครินทร์


ผู้ให้ทุน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ก่อนที่ท่านจะลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมร่วมวิจัย ท่านควรได้รับทราบว่

- โครงการนี้เป็นโครงการวิจัย **ไม่ใช่** การรักษาตามปกติ
- ท่าน **ไม่จำเป็นต้อง** เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ และสามารถถอนตัวออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ โดย
จะไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพการบริการหรือการรักษาพยาบาลที่ท่านพึงได้รับตามสิทธิ
- ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้แทน
ให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจดี
- นักวิจัยผู้ขอความยินยอมต้องให้ ข้อมูลและเวลาที่เพียงพอ ในการตัดสินใจอย่างอิสระ ก่อนที่ท่านจะ
เข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะได้รับเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน
สนิท แพทย์ประจำตัวของท่าน หรือแพทย์ท่านอื่น เพื่อช่วยในการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย



คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

	Participant Information Sheet	
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่)	Page 2 of 7
	Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)	

โรคติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะเป็นอย่างไร

การติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะเกิดได้จากแบคทีเรียหลายชนิด โดยโรคที่ท่านเป็นเกิดจากแบคทีเรียชนิดกรัมลบกลุ่มเอ็นเทอโรแบคทีเรียซีอีที่ผลิตเอนไซม์ชนิดอีเอสบีแอล ซึ่งสามารถทำลายยาปฏิชีวนะได้หลายชนิด การติดเชื้อนี้ในบางรายจะทำให้มีอาการอักเสบทั่วร่างกาย และ/หรือการทำงานของอวัยวะภายในเกิดความผิดปกติ ทำให้มีไข้ อาจมีความดันต่ำ หายใจเร็ว อาจเกิดภาวะช็อก หายใจล้มเหลว และอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ดังนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาที่ถูกต้องและรวดเร็ว ซึ่งประกอบไปด้วยการประเมินสัญญาณชีพและให้สารน้ำ ให้ออกซิเจนตามความเหมาะสมร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะยังเป็นปัญหาในปัจจุบัน เนื่องจากพบว่าภาวะการติดเชื้อที่มีการอักเสบทั่วร่างกายจะส่งผลกระทบต่อเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ (หมายถึงการดูดซึม การกระจาย และการขับยา) ของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีจำกัด จึงเป็นอุปสรรคของแพทย์ในการเลือกใช้ขนาดยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย

ยาเออร์ตาพีเนมเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้อย่างกว้างขวาง ซึ่งรวมถึงเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบกลุ่มเอ็นเทอโรแบคทีเรียซีอีที่ผลิตเอนไซม์ชนิดอีเอสบีแอล ซึ่งเป็นเชื้อในทางเดินปัสสาวะของท่าน โดยประสิทธิภาพของยาจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ระดับยาอยู่สูงกว่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ


เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้

ท่านมีคุณสมบัติตรงกับเกณฑ์รับเข้าของโครงการวิจัยนี้คือมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และมีการติดเชื้อแบคทีเรียกรัมลบเอ็นเทอโรแบคทีเรียซีอีที่ผลิตเอนไซม์ชนิดอีเอสบีแอล ซึ่งสามารถทำลายยาปฏิชีวนะได้หลายชนิดในทางเดินปัสสาวะร่วมกับมีอาการอักเสบทั่วร่างกาย โดยจะมีผู้เข้าร่วมการวิจัยนี้ทั้งสิ้นประมาณ 50 คน ระยะเวลาในการวิจัยประมาณ 1 ปีครึ่ง ตั้งแต่มีนาคม 2559 ถึงกรกฎาคม 2560

ข้อมูลจากการทำวิจัยจะนำไปใช้ประโยชน์อย่างไร

เป็นข้อมูลพื้นฐานทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (หมายถึงการตอบสนองต่อการรักษา) ของยาเออร์ตาพีเนมในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะที่มีภาวะการอักเสบทั่วร่างกาย การทราบข้อมูลดังกล่าวจะช่วยทำให้ทราบถึงขนาดยาเออร์ตาพีเนมที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันในอนาคต



	Participant Information Sheet	
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่)	Page 3 of 7
	Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)	

ยาที่ใช้ในโครงการนี้

ยาเออร์ตาพีนเนมเป็นยาที่ขึ้นทะเบียนกับคณะกรรมการอาหารและยาของกระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทยให้ใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อมะเร็งในทางเดินปัสสาวะ และจากบัญชียาหลักแห่งชาติระบุให้ใช้สำหรับ เชื้อเอ็นเทอโรแบคทีเรียซีอีซึ่งผลิตเอนไซม์ชนิดอีเอสบีแอล ซึ่งตรงกับกรณีการติดเชื้อที่ท่านเป็นอยู่ในขณะนี้


การศึกษานี้เกี่ยวข้องกับตัวท่านอย่างไรบ้าง

ในการศึกษานี้จะใช้เวลาเพื่อเจาะเลือดและเก็บปัสสาวะในวันที่ 3 ของการให้ยาเออร์ตาพีนเนม เป็นเวลา 1 วัน ซึ่งท่านจะต้องนอนอยู่ในโรงพยาบาลอยู่แล้ว การศึกษานี้จะเริ่มด้วยการตรวจคัดเลือผู้ป่วย แพทย์ผู้ทำการวิจัยจะซักประวัติทางการแพทย์ ตรวจร่างกาย เจาะเลือด ตรวจปัสสาวะ ฉายภาพรังสีทรวงอก เพาะเชื้อจากปัสสาวะและเลือด และการตรวจอื่นๆที่จำเป็น ซึ่งเป็นการตรวจปกติที่แพทย์จะต้องทำต่อผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ

เมื่อเริ่มการวิจัย ท่านจะถูกคาสาพลาสติกหุ้มสีเหลืองไว้ในหลอดเลือดดำที่แขนทั้งสองข้าง ข้างหนึ่งเพื่อไว้ใช้สำหรับให้ยา อีกข้างหนึ่ง ใช้สำหรับเก็บเลือดเพื่อศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ การคาสาสนี้ไว้จะทำให้ท่านเจ็บครั้งแรกเท่านั้นโดยไม่ทำให้เจ็บทุกครั้งที่เกิดเลือด สายที่คาไว้ในหลอดเลือดดำเพื่อเก็บเลือดสำหรับการศึกษานี้คาไว้ตลอดทั้งวันและถอดสายนี้ออกเมื่อเก็บเลือดครั้งสุดท้ายเสร็จ โดยพบผลแทรกซ้อนจากการใส่สายในหลอดเลือดดำน้อยมาก เช่นการอักเสบของหลอดเลือดดำ เป็นต้น ถ้าเกิดผลแทรกซ้อนนี้ผู้วิจัยจะเปลี่ยนที่คาสาพลาสติกใหม่ โดยไม่มีอันตรายร้ายแรงแต่อย่างใด หลังจากแพทย์ได้คาสาพลาสติกไว้ในหลอดเลือดดำที่แขนทั้งสองข้างของท่านแล้วท่านจะได้รับยาเออร์ตาพีนเนมวันละครั้งจนกระทั่งอาการดีขึ้นหรือมีการเปลี่ยนแปลงที่แพทย์พิจารณาหยุดยาหรือเปลี่ยนยา โดยท่านจะได้รับยาขนาด 1 กรัม ด้วยวิธีหยดยาเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที วันละครั้ง ในระหว่างนี้ท่านจะถูกเก็บเลือดครั้งละประมาณ 3 มล. (ประมาณครึ่งช้อนชา) จากสายพลาสติกที่คาไว้ในหลอดเลือดดำที่แขนอีกข้างหนึ่งที่เป็นคนละข้างกับที่ใช้ให้ยา ทั้งหมด 5 ช่วง โดยผู้วิจัยจะกระจายการเจาะเลือดให้ครอบคลุมในแต่ละช่วงเวลาดังต่อไปนี้

- ครั้งที่ 1 ก่อนได้รับยา (ถือเป็นนาฬิกาที่ 0)
- ครั้งที่ 2 ในช่วง 0-0.5 ชั่วโมงหลังได้รับยา
- ครั้งที่ 3 ในช่วง 0.5-4 ชั่วโมงหลังได้รับยา
- ครั้งที่ 4 ในช่วง 4-12 ชั่วโมงหลังได้รับยา
- ครั้งที่ 5 ในช่วง 12-24 ชั่วโมงหลังได้รับยา



	Participant Information Sheet	
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่) Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)	Page 4 of 7

และจะเก็บปัสสาวะโดยให้ท่านปัสสาวะเองหรือเก็บจากถุงเก็บปัสสาวะหากท่านที่ใส่สายสวนปัสสาวะในวันเดียวกับที่เจาะเลือด โดยให้ท่านปัสสาวะทิ้งก่อนเริ่มให้ยา หลังจากนั้นจะเก็บปัสสาวะเป็น 3 ช่วงเวลาใส่ลงในแต่ละขวดและเก็บปัสสาวะปริมาณ 10 มล. เพื่อใช้ตรวจความเข้มข้นของยาในแต่ละขวด โดยแต่ละช่วงเวลาดังต่อไปนี้

- ครั้งที่ 1 ในช่วง 0-2 ชั่วโมงหลังได้รับยาใส่ในขวดที่ 1
- ครั้งที่ 2 ในช่วง 2-8 ชั่วโมงหลังได้รับยาใส่ในขวดที่ 2
- ครั้งที่ 3 ในช่วง 8-24 ชั่วโมงหลังได้รับยาใส่ในขวดที่ 3

รวมเป็นเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมด 5 ครั้ง รวมเป็นเลือดดำทั้งหมด 15 มล. (ประมาณ 3 ซ้อนชา) และเก็บปัสสาวะทั้งหมด 30 มล.

ภายหลังครบ 1 วันของการศึกษา ท่านจะยังคงได้รับยาต่อไปจนครบตามมาตรฐานการรักษาต่อไปถ้าอาการติดเชื้อที่ท่านเป็นอยู่ไม่ดีขึ้นหรือมีการแพ้ยาเกิดขึ้นหรือมีเหตุที่แพทย์คิดว่า การเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นจะได้ประโยชน์ต่อท่านมากกว่าอาจมีการพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะอื่นที่เหมาะสมต่อไป

ในระหว่างทำการทดลองจะมีการซักประวัติ และตรวจร่างกาย รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นเพื่อดูผลการรักษาและเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นได้ ถ้าเกิดผลข้างเคียงของยาที่รุนแรงจะหยุดการทดลองทันที และท่านจะได้รับยาปฏิชีวนะอื่นและการดูแลที่เหมาะสมโดยแพทย์ในโครงการ

ประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการเข้าร่วม

- อาการต่างๆของท่านอาจจะดีขึ้นหากโรคของท่านตอบสนองต่อยาเออร์ตาพีนเม

การวิจัยนี้มีความเสี่ยงอะไรบ้าง

- การเจาะเลือดจะเก็บเลือดจากสายพลาสติกที่คาไว้ในหลอดเลือดดำ ดังนั้นท่านจะเจ็บเฉพาะตอนเจาะเลือดเพื่อคาสายพลาสติกไว้ในหลอดเลือดดำ หลังจากนั้นเวลาเก็บเลือดแต่ละครั้งทางสายพลาสติกจะไม่เจ็บ การคาสายพลาสติกไว้ในหลอดเลือดดำอาจมีเลือดออกตอนเจาะเลือด หรือรอยขีดข่วนได้ 3-4 วัน มีการอักเสบในหลอดเลือดดำ แต่โอกาสเกิดน้อย แต่ถ้าเกิดการอักเสบในหลอดเลือดดำ ผู้วิจัยจะเปลี่ยนที่คาสายใหม่ การอักเสบของหลอดเลือดดำเป็นภาวะที่ไม่อันตรายและจะหายเองได้เมื่อถอดสายพลาสติกที่คาไว้


- ยาวิจัยนี้ มีข้อมูลการวิจัยในอาสาสมัครจำนวน 1954 คน พบว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ ท้องเสีย (ร้อยละ 5.5) รองลงมา คือ เส้นเลือดที่ให้มีภาวะแทรกซ้อน (ร้อยละ 3.7) คลื่นไส้ (ร้อยละ 3.1) และปวดศีรษะ (ร้อยละ 2.2) และอาจมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติที่พบมากคือระดับเอนแอลทีซึ่งเป็น



คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Version 2 17/2/59

	Participant Information Sheet	
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่) Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)	Page 5 of 7

เอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น (6.0%) ระดับเอสทีซึ่งเป็นเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น (5.2%) ระดับเอนแอลทีเพิ่มสูงขึ้น (3.4%) และระดับเกร็ดเลือดลดต่ำลง (2.8%) ซึ่งไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรง

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบหรือคาดคิด

นอกจากความเสี่ยงที่ได้รวบรวมไว้ข้างต้นแล้ว อาจมีความเสี่ยงที่ไม่ทราบหรือที่พบได้น้อยจากการใช้ยาเออร์ตาพีนเม แพทย์ผู้วิจัยจะบอกท่านเกี่ยวกับข้อมูลใหม่ๆที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัย สิ่งที่พบ หรือเปลี่ยนแปลงของการวิจัยที่อาจมีผลต่อความต้องการของท่านในการอยู่ต่อในการศึกษาวิจัย หากกรณีนี้เกิดขึ้น ท่านควรจะพูดคุยกับแพทย์ผู้วิจัยของท่านในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมต่อไปในการศึกษาวิจัยหรือไม่ หากท่านตัดสินใจที่จะอยู่ต่อในการศึกษาวิจัย จะขอให้ท่านอ่านและลงนามในหนังสือยินยอมฉบับปรับปรุง หากมีข้อมูลใหม่ออกมาและแพทย์ผู้วิจัยคิดว่าเป็นการดีที่สุดที่จะถอนตัวท่านออกจากการศึกษาวิจัย แพทย์จะอธิบายเหตุผลแก่ท่าน ท่านอาจติดต่อกับแพทย์ผู้วิจัยได้ตลอดเวลาหลังจากการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยได้สิ้นสุดลงเพื่อค้นหาวามีข้อมูลใหม่ๆเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยนี้หรือไม่ ท่านจะได้รับข้อมูลใหม่ใดๆเป็นลายลักษณ์อักษร

ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะถูกเก็บและนำไปใช้อย่างไร


- เพื่อรักษาความลับของข้อมูล ในแบบบันทึกข้อมูลจะใช้รหัสแทนการใช้ชื่อ นามสกุล ของท่าน เพื่อให้ระบุตัวตนได้โดยง่าย นอกจากนี้ จะไม่มีการเผยแพร่ผลการวิจัยที่มีข้อมูลที่ระบุถึงตัวตนของท่าน แต่จะนำเสนอเป็นข้อมูลวิชาการในภาพรวมเท่านั้น
- อย่างไรก็ตาม ผู้ตรวจสอบมาตรฐานโครงการวิจัย และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ และคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมยา อาจขอตรวจสอบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร เพื่อให้มั่นใจว่าโครงการวิจัยมีการดำเนินการที่ถูกต้องเหมาะสม

ท่านมีสิทธิถอนตัวจากโครงการหรือไม่ และมีขั้นตอนอย่างไร

- ท่านมีสิทธิถอนตัวออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ โดยท่านสามารถแจ้งความประสงค์ของท่านต่อนักวิจัยตามที่อยู่และเบอร์โทรศัพท์ที่ให้ไว้ และลงนามยืนยันการถอนตัวจากโครงการ การถอนตัวของท่านจะไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาตามมาตรฐานปกติที่ท่านควรได้รับ



คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

	Participant Information Sheet	
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่) Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)	Page 6 of 7

กรณีที่นักวิจัยอาจขอให้ท่านออกจากโครงการวิจัย

- ผู้วิจัยอาจขอลงท่านออกจากโครงการวิจัยเพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินการวิจัย หรือในกรณีดังต่อไปนี้
 - อาสาสมัครไม่ปฏิบัติตามข้อกำหนดของการศึกษา
 - ท่านเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่แพทย์คิดว่าควรให้ออกจากโครงการวิจัย
 - ท่านต้องการถอนตัวจากการศึกษา
 - แพทย์คาดว่าอาจเกิดอันตรายต่อท่านหากยังให้ยาเติมต่อไป


ค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยมีอะไรบ้าง

- ค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด
- ค่ายาเอร์ตาพินেমท่านเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายเอง แต่อย่างไรก็ตามภาวะโรคที่ท่านเป็นอยู่คือติดเชื้อแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์เอสบีแอลอยู่เป็นข้อบ่งชี้ของการใช้ยาเอร์ตาพินেমตามบัญญัติหลักแห่งชาติ ดังนั้นยานี้จึงสามารถเบิกได้
- ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายที่ใช้ในงานวิจัย แต่ท่านอาจต้องรับภาระค่าใช้จ่ายของการรักษามาตรฐานที่ท่านได้รับอยู่เดิมตามสิทธิการรักษาที่ท่านมีก่อนจะเข้าร่วมโครงการ
- ท่านจะไม่ได้รับค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

จะเกิดอะไรขึ้น หากท่านได้รับอันตรายที่เกี่ยวข้องกับการร่วมในโครงการวิจัย

ในกรณีที่เกิดผลแทรกซ้อนระหว่างการให้เอร์ตาพินেমที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยเช่นแพ้ยาเอร์ตาพินেম แพทย์ผู้วิจัยจะประเมินระดับความรุนแรง โดยจากการศึกษาพบว่ายาเอร์ตาพินेम เป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อยและไม่รุนแรง โดยผลข้างเคียงที่พบมากคือ หงุดหงิดคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ซึ่งถ้าเกิดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ขึ้น สามารถให้การรักษามาตรฐานตามอาการได้ แต่ถ้าเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจะทำให้การหยุดยาทันทีและผู้ป่วยจะได้รับการรักษาตามความเหมาะสมต่อไปโดยแพทย์ในโครงการวิจัย ปัญหาจากการเจาะเลือดเช่นเส้นเลือดอักเสบ ทางโครงการจะเปลี่ยนบริเวณที่เจาะเลือดเป็นบริเวณอื่นและให้ยาฆ่าเชื้อตามความเหมาะสม แต่โครงการวิจัยจะไม่รับผิดชอบผลแทรกซ้อนที่ไม่ได้เกิดขึ้นจากการใช้ยานี้



	Participant Information Sheet	
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่) Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)	Page 7 of 7

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง


- ท่านสามารถสอบถามแพทย์ถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น รวมถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับในแต่ละทางเลือก หากท่านมีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัยหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัยกับตัวข้าพเจ้า ท่านสามารถติดต่อกับ นายแพทย์สุเทพ จารุรัตนศิริกุล ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-7445-1485 (ที่ทำงาน) และ 0-7428-4494 (ที่บ้าน) หรือ นายแพทย์อิภภัทร์ บรรจงจิตร หมายเลขโทรศัพท์ 085-109-4113 หากท่านได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย สามารถขอรับคำปรึกษา/แจ้งเรื่อง/ร้องเรียน ได้ที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ 0-7445-1157 หรือทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ medpsu.ec@gmail.com

อาสาสมัครโปรดให้ความสำคัญ

- ท่านจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้ 1 ชุด ท่านควรเก็บไว้กับตัวเพื่อเป็นหลักฐานและอ่านเมื่อมีข้อสงสัย
- ส่วนท้ายหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการ จะต้องมี 1) ลายมือชื่อของท่าน 2) ลายมือชื่อนักวิจัยที่ให้คำอธิบายเกี่ยวกับโครงการ และ3) วันที่ที่ลงนาม ซึ่งท่านต้องเป็นผู้ลงวันที่ด้วยตนเอง



คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

	Informed Consent Form	
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่) Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)	Page 1 of 3

**หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
(Informed Consent Form)**

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.

ข้าพเจ้า (นาย /นาง /นางสาว).....นามสกุล.....อายุ.....ปี
 (ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย หรือ ผู้แทนโดยชอบธรรม โดยเกี่ยวข้องกับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็น.....)
 อยู่บ้านเลขที่..... หมู่.....ตำบล.....อำเภอ.....
 จังหวัด..... **ขอแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย**

ในโครงการวิจัยเรื่อง เกสัชพลศาสตร์ของยาเออร์ตาพีนในผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินปัสสาวะที่มีภาวะอัสเสบทั่วร่างกายจากเชื้อเอ็นเทอโรแบคทีเรียซีอีซึ่งผลิตเอนไซม์ชนิดอีเอสบีแอล

โดยข้าพเจ้าได้อ่านเอกสารคำอธิบายโครงการวิจัยและ/หรือได้รับฟังคำอธิบายจาก นพ.อภิภัทร์ บรรจงจิตร และได้รับทราบถึงรายละเอียดของโครงการวิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์และระยะเวลาที่ทำการวิจัย ขั้นตอนและวิธีการปฏิบัติตัวที่ข้าพเจ้าหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยต้องปฏิบัติ ผลประโยชน์ที่ข้าพเจ้าหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับ ผลข้างเคียงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมโครงการ


และข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้วิจัยใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่ได้รับจากการวิจัย โดยให้นำเสนอเป็นข้อมูลโดยรวมจากการวิจัยนั้นแต่จะไม่เผยแพร่ต่อสาธารณะเป็นรายบุคคล ทั้งนี้ ข้าพเจ้าหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถถอนตัวหรืองดเข้าร่วมการวิจัยได้ทุกเมื่อ โดยจะไม่มีผลกระทบและไม่เสียสิทธิใดๆ ในการรับบริการและการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับต่อไปในอนาคต

หากข้าพเจ้ามีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัยหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัยกับตัวข้าพเจ้า ข้าพเจ้าสามารถติดต่อกับ นายแพทย์สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล ได้ที่ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-7445-1485 (เวลาราชการ) และ 0-7428-4494 หรือ นายแพทย์อภิภัทร์ บรรจงจิตร หมายเลขโทรศัพท์ 085-109-4113 (ตลอด 24 ชั่วโมง)

หากได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย ข้าพเจ้าสามารถขอรับคำปรึกษา/แจ้งเรื่อง/ร้องเรียน ได้ที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์



**คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์**

	Informed Consent Form
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่) Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)

Page 2 of 3

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ 0-7445-1157 หรือทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์
 medpsu.ec@gmail.com

ข้าพเจ้า เข้าใจข้อความในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย และหนังสือแสดงเจตนายินยอมนี้โดยตลอด
 แล้ว จึงได้ลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ลายมือชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อผู้อธิบาย/ ผู้ขอความยินยอม

.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

กรณีที่ผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยมีอาจให้ความยินยอมได้ด้วยตนเอง ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้น
 แล้วมีความเข้าใจในสิทธิและหน้าที่ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกประการและยินยอมให้บุคคลที่อยู่ในภาวะมี
 อาจให้ความยินยอมได้ด้วยตนเองเข้าร่วมการวิจัยได้ จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน

ลายมือชื่อผู้แทนโดยชอบธรรม

.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อผู้อธิบาย/ ผู้ขอความยินยอม

.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อพยาน


.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....



คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

	Informed Consent Form
	หมายเลขโครงการวิจัย (สำหรับเจ้าหน้าที่) Version/date (สำหรับเจ้าหน้าที่)

กรณีอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัย ไม่สามารถอ่านหนังสือได้

ผู้ที่อ่านข้อความทั้งหมดแทนอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัย คือจึง

ได้ลงลายมือชื่อไว้ในฐานะพยาน ว่าอาสาสมัครเข้าใจเกี่ยวกับโครงการ

ลงชื่อ วันที่.....

(.....)

(ว/ตด/ปปปป)

พยาน (ผู้อ่านข้อความให้อาสาสมัครฟัง)

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่าน เขียนหนังสือได้ แต่มีผู้อ่านข้อความในแบบคำยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดี

ข้าพเจ้าจึงพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือขวาของข้าพเจ้าในแบบคำยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

พิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือขวา ของ นาย/นาง/นางสาว.....(อาสาสมัครผู้ร่วมวิจัย)

ลงชื่อ วันที่.....

(.....)

(ว/ตด/ปปปป)

พยานคนที่ 1

ลงชื่อ วันที่.....

(.....)

(ว/ตด/ปปปป)

พยานคนที่ 2

หมายเหตุ

(1) พยานต้องไม่ใช่แพทย์ผู้รักษา

(2) ผู้ให้ข้อมูลหรือผู้อ่านข้อความต้องไม่เป็นแพทย์ผู้รักษาเพื่อป้องกันการเข้าร่วมโครงการด้วย

ความเกรงใจ

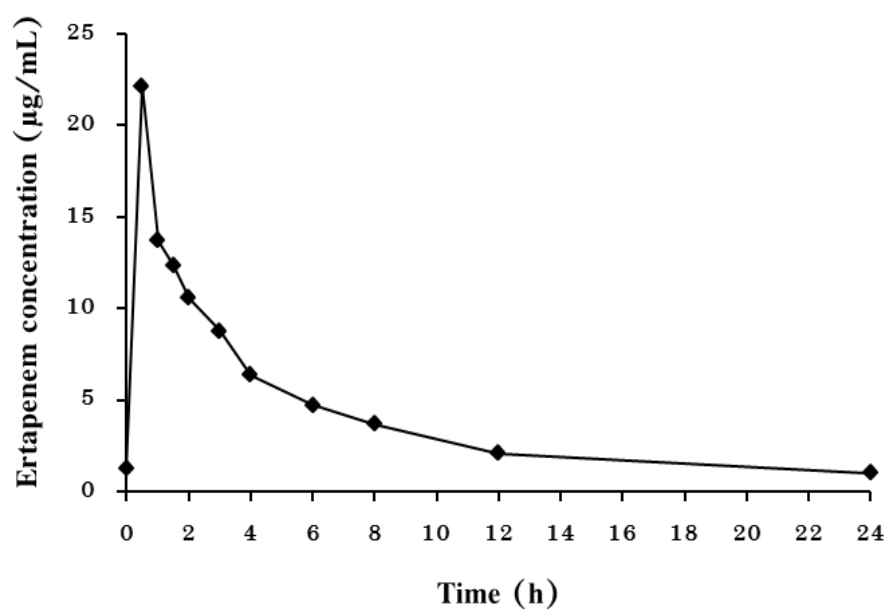


คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

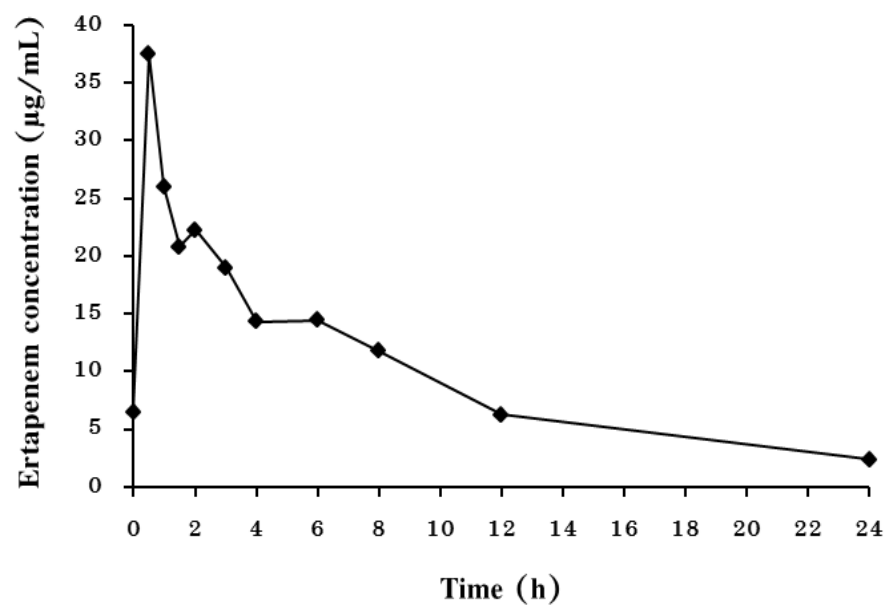
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ภาคผนวก ง

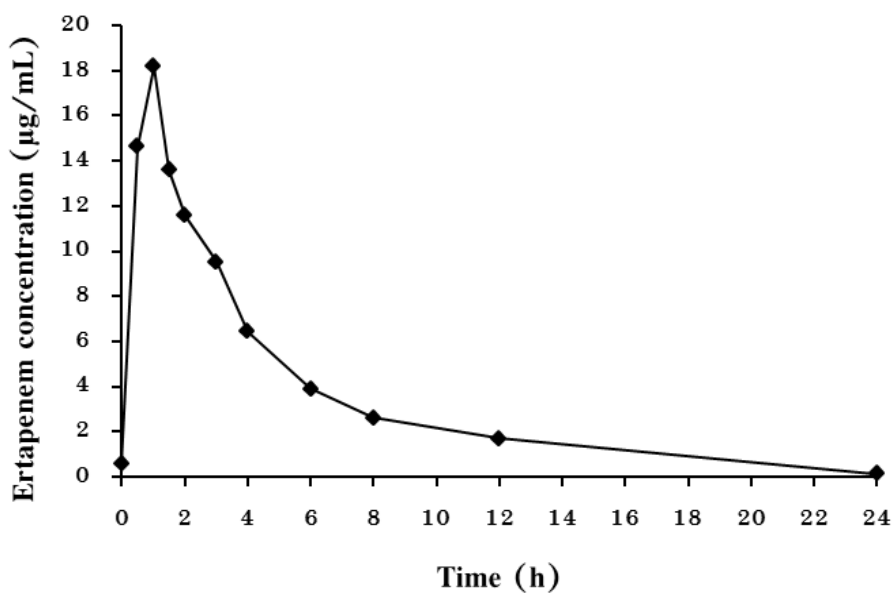
กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis



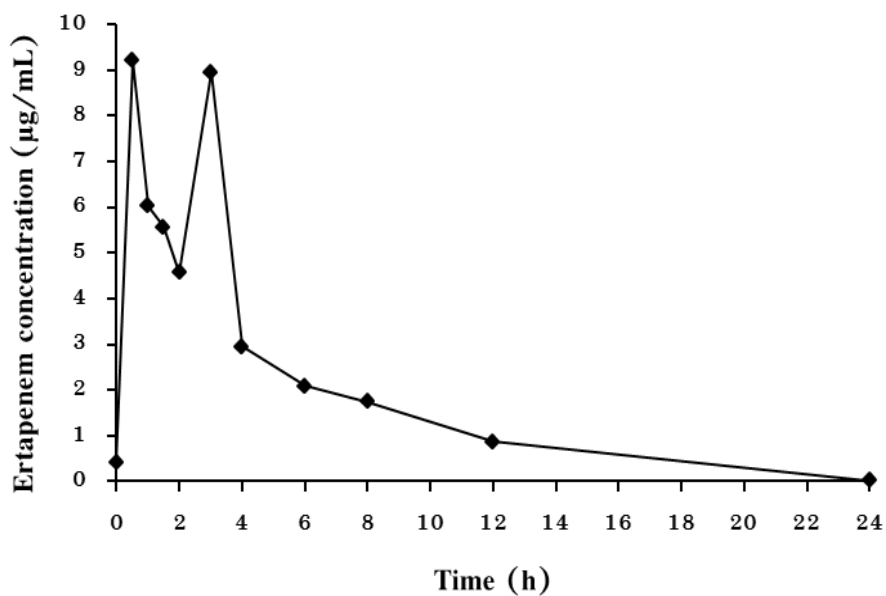
รูปที่ 14. กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis รายที่ 1



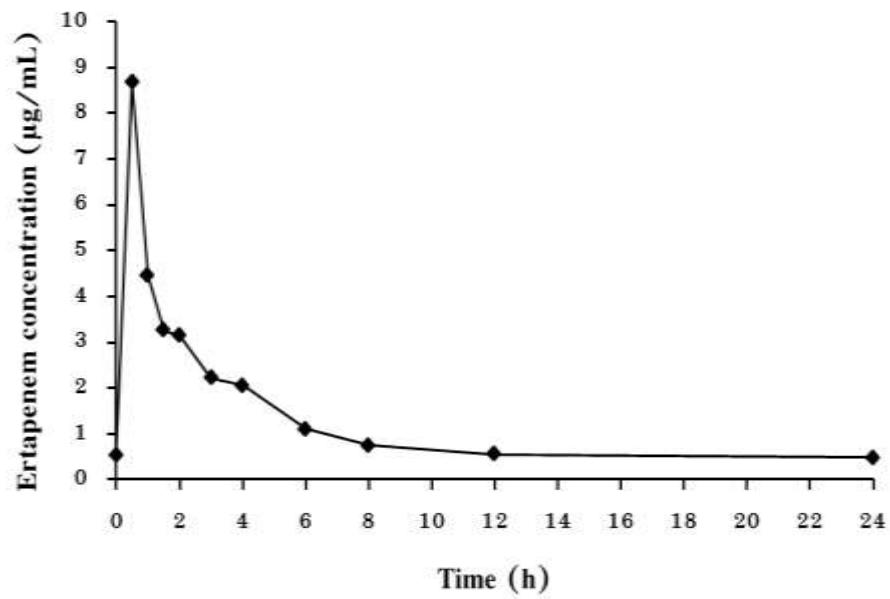
รูปที่ 15. กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis รายที่ 2



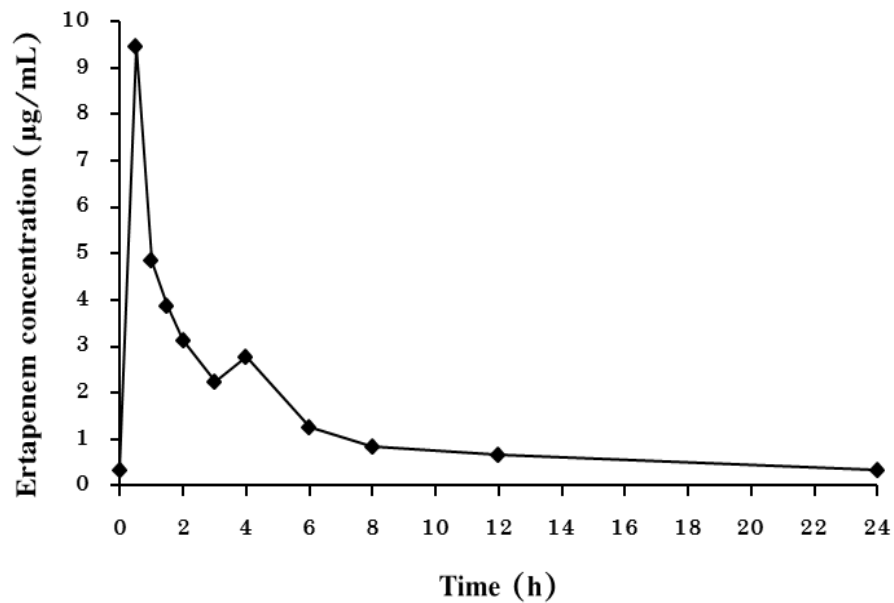
รูปที่ 16. กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis รายที่ 3



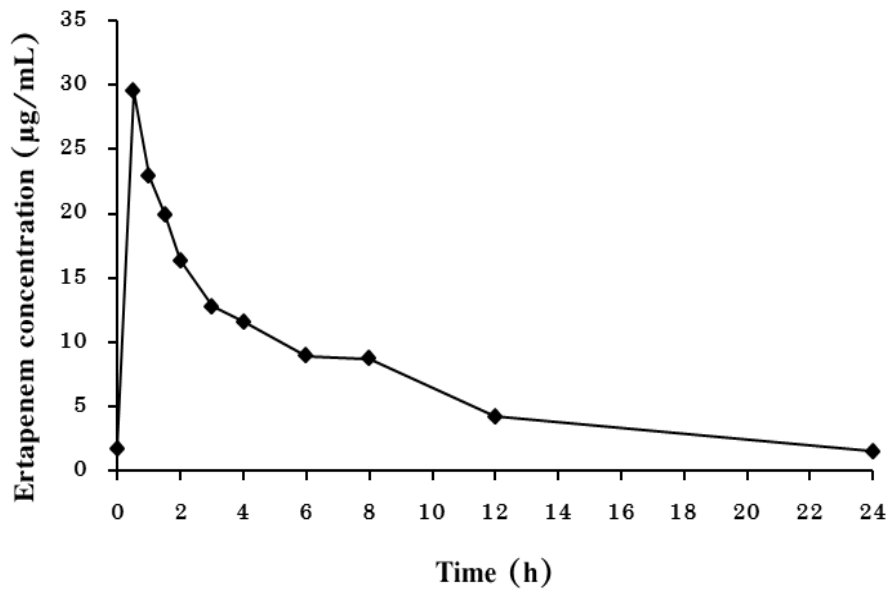
รูปที่ 17. กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis รายที่ 4



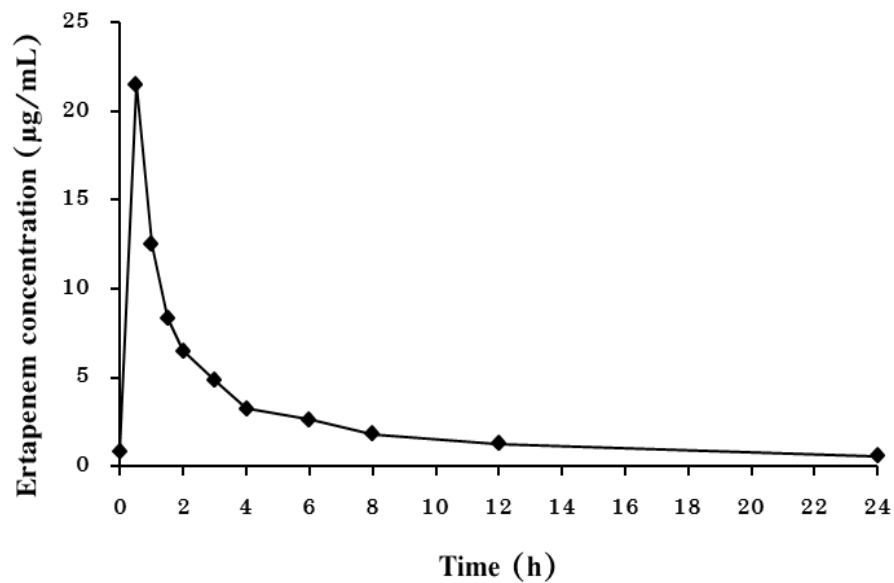
รูปที่ 18. กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis รายที่ 5



รูปที่ 19. กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis รายที่ 6



รูปที่ 20. กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis รายที่ 7



รูปที่ 21. กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมากับเวลาที่เก็บเลือดในผู้ป่วย urosepsis รายที่ 8

ภาคผนวก จ

ตารางที่ 24

ความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมาที่เก็บเลือดในผู้ป่วยแต่ละราย หลังจากได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ภายในเวลา 30 นาที

ผู้ป่วย	ความเข้มข้นของยา ertapenem ในพลาสมาที่เวลาเก็บเลือดต่าง ๆ ในผู้ป่วยแต่ละราย (ชั่วโมง)											
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	
urosepsis												
1	1.24	22.15	13.71	12.36	10.58	8.76	6.38	4.72	3.70	2.07	1.00	
2	6.50	37.46	26.01	20.80	22.27	19.00	14.33	14.43	11.75	6.28	2.34	
3	0.55	14.62	18.19	13.60	11.57	9.53	6.43	3.89	2.61	1.70	<LLOQ	
4	0.42	9.21	6.03	5.57	4.57	8.96	2.95	2.09	1.74	0.87	<LLOQ	
5	0.52	8.66	4.46	3.27	3.14	2.22	2.06	1.10	0.75	0.55	0.48	
6	0.33	9.46	4.83	3.87	3.12	2.24	2.78	1.26	0.83	0.65	0.34	
7	1.73	29.53	22.92	19.91	16.37	12.80	11.56	8.91	8.72	4.20	1.49	
8	0.82	21.50	12.50	8.34	6.49	4.84	3.24	2.61	1.83	1.28	0.59	
Mean	1.51	19.07	13.58	10.97	9.76	8.54	6.22	4.88	3.99	2.20	1.04	
SD	2.07	10.56	8.29	6.88	6.86	5.63	4.52	4.61	4.05	2.02	0.76	

ภาคผนวก จ

ตารางที่ 25

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วย urosepsis ทั้งแปดรายหลังจากได้รับยา ertapenem ขนาด 1 กรัมต่อวันทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องภายในเวลา 30 นาที

ผู้ป่วย urosepsis	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์							
	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg•h /mL)	AUC _{0-∞} (µg•h /mL)	λ _z (h ⁻¹)	T _{1/2} (h)	V _d (L)	CL (L/h)
1	22.15	0.5	93.78	104.79	0.09	7.66	105.40	9.50
2	37.46	0.5	229.35	252.67	0.10	6.90	39.40	4.00
3	18.19	1.00	81.19	81.87	0.19	3.64	64.10	12.20
4	9.21	0.5	43.80	43.87	0.29	2.41	79.30	22.80
5	8.66	0.5	27.72	32.68	0.10	7.17	316.40	30.60
6	9.46	0.5	30.16	36.30	0.06	12.52	497.50	27.50
7	29.53	0.5	165.55	179.88	0.10	6.66	53.50	5.60
8	21.5	0.5	60.43	68.94	0.07	10.00	209.30	14.50
Mean	19.52	0.56	91.50	100.13	0.12	7.12	170.61	15.84
SD	10.42	0.18	71.38	78.14	0.12	3.21	162.34	10.02

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล	นางสาวเนตรฤทัย แก้วประทุม	
รหัสประจำตัวนักศึกษา	5810220043	
วุฒิการศึกษา		
วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
แพทย์แผนไทยบัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2556

ทุนการศึกษา (ที่ได้รับระหว่างการศึกษา)

ปีการศึกษา 2560 ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย จากบัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

เนตรฤทัย แก้วประทุม, สมชาย ศรีวิริยะจันทร์, สุเทพ จารุรัตน์ศิริกุล. 2558. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์เบื้องต้นของยา ertapenem ในผู้ป่วย urosepsis จากเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ผลิตเอนไซม์ Extended spectrum β -lactamases (ESBL). การประชุมวิชาการบัณฑิตศึกษาระดับชาติ และนานาชาติครั้งที่ 8 เรื่อง "ประเทศไทย 4.0 นวัตกรรมสร้างสรรค์สู่การพัฒนาที่ยั่งยืน". มหาวิทยาลัยศิลปากร. กรุงเทพมหานคร, 28-29 มิถุนายน 2558: 93-101.