

เปรียบเทียบการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยเด็กไทย  
ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

นางสาว จุฑามาศ รุติพรรณกุล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-333-969-8

ลิขสิทธิ์ของ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 19256802

ONCE DAILY VERSUS EVERY 12 HOURS DOSING OF AMIKACIN IN THAI CHILDREN  
AT QUEEN SIRIKIT NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH



Miss Jutamat Titipankul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Science

Chulalongkorn University

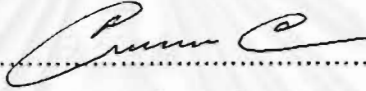
Academic Year 1999

ISBN 974-333-969-8

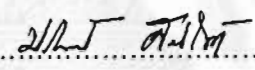
หัวข้อวิทยานิพนธ์      เปรียบเทียบการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยเด็กไทย  
ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี  
โดย                              นางสาว จุฑามาศ รัฐิพิพรรณกุล  
ภาควิชา                            เภสัชกรรม  
อาจารย์ที่ปรึกษา            ผู้ช่วยศาสตราจารย์วันชัย ตริยะประเสริฐ  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม      นายแพทย์นริศ วารณะวัฒน์

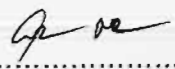
---


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

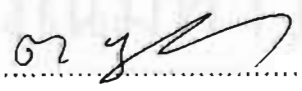
  
.....คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร. สุนิพนธ์ ภูมมางกูร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
.....ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ประภาพักตร์ ศิลปโชติ)

  
.....อาจารย์ที่ปรึกษา  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ วันชัย ตริยะประเสริฐ)

  
.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(นายแพทย์นริศ วารณะวัฒน์)

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

จุฬามาศ รัฐิพิพรรณกุล : เปรียบเทียบการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยเด็กไทย  
ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (ONCE DAILY VERSUS EVERY 12 HOURS DOSING OF  
AMIKACIN IN THAI CHILDREN AT QUEEN SIRIKIT NATIONAL INSTITUTE OF CHILD  
HEALTH) อ. ที่ ปรีกษา : ผศ. วันชัย ตริยะประเสริฐ, อ. ที่ปรีกษาร่วม : น.พ. นริศ วารณะวัฒน์ ;  
101 หน้า. ISBN 974-333-969-8.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบระดับยาอะมิกาซินในเลือด ประสิทธิภาพและพิษต่อไตของ  
การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็ก ทำการศึกษา ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหา  
ราชินี โดยมีจำนวนผู้ป่วย 31 ราย ได้รับยาอะมิกาซิน 15-22.5 มก./กก. วันละครั้ง และจำนวนผู้ป่วย 27 ราย ได้  
รับยาอะมิกาซิน 15-22.5 มก./กก. แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง

ผลการศึกษานี้พบว่า ในจำนวนผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 58 ราย ระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดที่ภาวะคงที่  
ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ  $27.58 \pm 11.85$  มคก./มล. และ  $16.23 \pm 7.56$   
มคก./มล. ตามลำดับ ( $P < 0.001$ ) สำหรับระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย 45 ราย คิด  
เป็นร้อยละ 77.6 มีค่าต่ำมาก ไม่สามารถหาค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดได้ ( $< 0.8$  มคก./มล.) ส่วนผู้ป่วยที่หาค่า  
ระดับยาในเลือดได้มีจำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.4 แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวันละครั้ง จำนวน 6 ราย  
คิดเป็นร้อยละ 19.4 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.9 เมื่อติดตามประ  
สิทธิภาพการรักษาของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็ก ไม่พบความแตกต่างของประ  
สิทธิภาพในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ( $P > 0.05$ ) สำหรับโรคที่ผู้ป่วยเป็นมากที่สุด คือ โรคปอดอักเสบ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่  
ได้รับยาวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมงให้ประสิทธิภาพการรักษาโรคปอดอักเสบไม่แตกต่างกัน ( $P > 0.05$ ) จำนวนยา  
อะมิกาซินทั้งหมดที่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวันละครั้งมีแนวโน้มของการใช้น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก  
12 ชั่วโมง ( $P < 0.05$ ) แต่ระยะเวลาที่ได้รับยาในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ( $P > 0.05$ ) ไม่พบการเกิดพิษ  
ต่อไตในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ดังนั้นการให้อะมิกาซินวันละครั้งน่าจะเป็นแบบแผนการให้ยาที่ดีในผู้ป่วยเด็กไทย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....  
สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....  
ปีการศึกษา.....2542.....

ลายมือชื่อ.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

. ## 4176557033 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD: AMIKACIN/ ONCE DAILY DOSING/ EVERY 12 HOURS DOSING/ CHILDREN

JUTAMAT TITIPANKUL : ONCE DAILY VERSUS EVERY 12 HOURS DOSING OF AMIKACIN  
IN THAI CHILDREN AT QUEEN SIRIKIT NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH. THESIS

ADVISOR : ASSIST. PROF. WANCHAI TREYAPRASERT, THESIS COADVISOR : NARIS  
WARANAWAT M.D. 101 PP. ISBN 974-333-969-8.

The objective of this study was to compare the serum level, efficacy and nephrotoxicity of amikacin administrated as once daily dosing versus every 12 hours dosing in pediatric patients at Queen Sirikit National Institute of Child Health (The Children hospital). In this study total of 31 patients was given 15-22.5 mg/kg of amikacin by intravenous infusion over 30-60 minutes once daily (group I), whereas 27 patients received the same dose of amikacin divided every 12 hours (group II).

The results showed that all 58 patients, the once daily dosing group and the every 12 hours dosing group had mean steady state amikacin peak concentration of  $27.58 \pm 11.85$  mcg/mL and  $16.23 \pm 7.56$  mcg/mL, respectively ( $P < 0.001$ ). The steady state amikacin trough concentrations of 45 patients (77.6%) had very low and unmeasurable ( $< 0.8$  mcg/mL), but those of 13 patients (22.4%) were reported. Of these patients, 6 patients (19.4%) were in group I and 7 patients (25.9%) were in group II. The efficacy of treatment with amikacin in both groups was not significantly different. Regarding patients with pneumonia in both groups, the efficacy was not significantly different. The patients of group I had the tendency to receive lower total dose of amikacin than group II ( $P < 0.05$ ) but the duration of treatment in both groups was not significantly different. There was no nephrotoxicity found in any group. The once daily dosing of amikacin could be possibly an appropriate regimen for Thai pediatric patients.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....  
สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....  
ปีการศึกษา.....2542.....

ลายมือชื่อ.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ วันชัย ตริยะประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ นายแพทย์นริศ วารณะวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม รองศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา อาจารย์ปรีชา มณฑกานติกุล และเภสัชกรหญิงนวภรณ์ วิมลสาระวงศ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ ในการวิจัย มาด้วยดีตลอด

ขอขอบพระคุณเภสัชกรหญิงทัศนีย์ เขียวขจี หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม เภสัชกรหญิง วิชาจรี วงศ์ปิยะบวร และเจ้าหน้าที่ห้องยาในทุกท่าน แพทย์หญิงสาวิตรี ชลออยู่ นายแพทย์ทวี โชติพิทยสุนนท์ แพทย์ประจำบ้านทุกท่าน พยาบาลและเจ้าหน้าที่ประจำตึกผู้ป่วย ม 10 ก ม 10 ข, ม 9 ก, ม 7 ก และ ICU เจ้าหน้าที่ห้องชีวเคมี เจ้าหน้าที่ห้องทดสอบการแข็งตัวของเลือด ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี คุณสุกัญญา พงษ์วิรัชไชย และเจ้าหน้าที่ทุกท่านของ หน่วยงานต่อมไร้ท่อ โรงพยาบาลราชวิถี

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัยที่สนับสนุนทุนวิจัยในครั้งนี้

ท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณบิดา-มารดา พี่สาว พี่ชายและญาติ ซึ่งสนับสนุนและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ฐ
คำย่อ.....	ท
บทที่	
1     บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์การวิจัย.....	3
สมมุติฐานการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
รูปแบบงานวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2     ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
3     เครื่องมือที่ใช้และวิธีการวิจัย.....	26
สารเคมีที่ใช้ในการวิจัย.....	26
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	27
วิธีการวิจัย.....	28
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	29
ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	29
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
4     ผลการวิจัย.....	33
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	33
ระดับยาอะมิกาซินในเลือด.....	40

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ประสิทธิผลของการให้ยาอะมิกาซิน.....	52
ความเป็นพิษต่อไต.....	67
5   สรุปผลการวิจัย.....	80
ข้อเสนอแนะ.....	82
รายการอ้างอิง.....	83
ภาคผนวก.....	89
ภาคผนวก ก.....	90
ภาคผนวก ข.....	91
ภาคผนวก ค.....	96
ภาคผนวก ง.....	97
ประวัติผู้วิจัย.....	101





## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	แสดงชนิดของเชื้อที่ไวต่อยาแต่ละชนิดในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์.....	7
ตารางที่ 2	แสดงข้อบ่งชี้และยาที่อาจใช้ร่วมกับอะมิโนกลัยโคไซด์.....	9
ตารางที่ 3	แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะมิกาซิน.....	13
ตารางที่ 4	แสดงความเข้มข้นต่ำสุดในเลือดของยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ แต่ละชนิดที่ยับยั้ง 90% (MIC <sub>90</sub> ) ต่อเชื้อแต่ละชนิด.....	21
ตารางที่ 5	แสดงค่า PAE ของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์.....	22
ตารางที่ 1.1	ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง.....	34
ตารางที่ 1.2	ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง.....	36
ตารางที่ 1.3	เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซิน วันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง.....	39
ตารางที่ 2.1	ระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง.....	43
ตารางที่ 2.2	ระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง ..	45
ตารางที่ 2.3	เปรียบเทียบระดับยาสูงสุดในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา อะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง.....	47

## สารบัญตาราง (ต่อ)

หน้า

ตารางที่ 2.4	เปรียบเทียบช่วงอายุต่าง ๆ และระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง.....	48
ตารางที่ 2.5	เปรียบเทียบช่วงอายุต่าง ๆ และระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง.....	49
ตารางที่ 2.6	เปรียบเทียบช่วงอายุต่าง ๆ และระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง.....	49
ตารางที่ 2.7	ระดับยาสูงสุดในเลือดที่อยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง.....	50
ตารางที่ 2.8	ระดับยาสูงสุดในเลือดที่อยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง.....	50
ตารางที่ 2.9	ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ไม่ทำให้เกิดพิษของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง.....	51
ตารางที่ 2.10	ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ไม่ทำให้เกิดพิษของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง.....	51
ตารางที่ 3.1	แสดงอาการทางคลินิก อุณหภูมิร่างกาย จำนวนเม็ดเลือดขาว ผลการเพาะเชื้อและประสิทธิผลของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง.....	54
ตารางที่ 3.2	แสดงอาการทางคลินิก อุณหภูมิร่างกาย จำนวนเม็ดเลือดขาว ผลการเพาะเชื้อและประสิทธิผลของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง.....	56

## สารบัญตาราง (ต่อ)

หน้า

ตารางที่ 3.3	ข้อบ่งชี้การใช้ยา ระดับยาสูงสุดในเลือด ระยะเวลาที่ได้รับยา และประสิทธิผลของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง.....	57
ตารางที่ 3.4	ข้อบ่งชี้การใช้ยา ระดับยาสูงสุดในเลือด ระยะเวลาที่ได้รับยา และประสิทธิผลของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง.....	59
ตารางที่ 3.5	เปรียบเทียบระดับยาสูงสุด ระยะเวลาที่ได้รับยา จำนวนยาที่ใช้ทั้งหมด ในการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง.....	61
ตารางที่ 3.6	เปรียบเทียบประสิทธิผลของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง.....	62
ตารางที่ 3.7	เปรียบเทียบประสิทธิผลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมงเมื่อมีการจับคู่ผู้ป่วย.....	64
ตารางที่ 3.8	เปรียบเทียบโรคที่ผู้ป่วยใช้ยาและประสิทธิผลกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง.....	65
ตารางที่ 3.9	แสดงกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ได้รับร่วมกับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง ...	66
ตารางที่ 4.1	แสดงค่า Serum creatinine ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง.....	68
ตารางที่ 4.2	แสดงค่า Serum creatinine ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง .....	70
ตารางที่ 4.3	แสดงการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง.....	72

## สารบัญตาราง (ต่อ)

หน้า

ตารางที่ 4.4 แสดงการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine ในกลุ่มผู้ป่วย ที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง.....	74
ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบ Serum creatinine ก่อนให้ยา ช่วง 3-5 วันและหลังหยุดยา ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครึ่ง.....	76
ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบ Serum creatinine ก่อนให้ยา ช่วง 3-5 วันและหลังหยุดยา ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง.....	77
ตารางที่ 4.7 แสดงค่า Serum creatinine ก่อนให้ยา ช่วง 3-5 วันและหลังหยุดยา ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครึ่งกับทุก 12 ชั่วโมง.....	78
ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบค่า Serum creatinine ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าที่วัดได้ในครั้งแรก ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครึ่งกับทุก 12 ชั่วโมง.....	79

## สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1.1 แสดงจำนวนเปอร์เซ็นต์ผู้ป่วยเด็กชายและหญิงที่ได้รับยาอะมิกาซิน วันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง.....	38
รูปที่ 3.1 แสดงประสิทธิผลในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง และทุก 12 ชั่วโมง.....	63



## คำย่อ

spp. = species

มก. = มิลลิกรัม

กก. = กิโลกรัม

ซม. = เซนติเมตร

ชม. = ชั่วโมง

มล. = มิลลิลิตร

ล. = ลิตร

mL = มิลลิลิตร

°C = องศาเซลเซียส

L = ลิตร

mL/min = มิลลิลิตรต่อนาที

mL/min/1.73 m<sup>2</sup> = มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

Scr = Serum creatinine

BUN = Blood urea nitrogen

U/A = Urinalysis

Mean±SD = ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

N = จำนวนผู้ป่วย

มคก./มล. = ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

มก./ดล. = มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

Clcr = Creatinine clearance

BSA = Body surface area

Wt = น้ำหนัก

Ht = ส่วนสูง

UTI = Urinary tract infection

AMO = Acute otitis media

บทที่ 1

บทนำ



## ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาปฏิชีวนะกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ (Aminoglycosides) เป็นยาที่รู้จักและใช้กันจนแพร่หลายมานาน ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์เป็นยาปฏิชีวนะที่ได้จากเชื้อรา จำพวก *Streptomyces* หรือ *Micromonospora* spp. ยาในกลุ่มนี้มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่ streptomycin, gentamicin, amikacin, neomycin, tobramycin, netilmicin เป็นต้น ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal) ที่ออกฤทธิ์เร็วมีผลต่อเชื้อแกรมลบรูปแท่งเป็นส่วนใหญ่ทั้งต่อชนิดที่ต้องใช้ออกซิเจนและชนิดที่ใช้ออกซิเจนเพียงเล็กน้อย ยาในกลุ่มนี้มีผลต่อเชื้อ *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. (เช่น *Ps. aeruginosa*), *Haemophilus* spp. เป็นต้น ยาในกลุ่มนี้มีผลต่อแบคทีเรียแกรมบวกบางตัวเท่านั้น คือ *Staph. aureus* รวมทั้ง *methicillin susceptible Staph. aureus* แต่ไม่รวมถึง *methicillin resistant Staph. aureus* (MRSA) <sup>1-4</sup> ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ครอบคลุมต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบได้เป็นอย่างดี ผลต่อเชื้อแบคทีเรียที่เจริญเติบโตซึ่งต้องใช้ยาที่มีความเข้มข้นสูงในการกำจัดเชื้อ (inoculum effect) น้อยมาก <sup>5</sup> มีผลทำให้เกิดการดื้อต่อยาบ่อยในระหว่างการรักษา และยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีราคาไม่แพงแต่มีข้อควรระวังในการใช้ คือ ความเป็นพิษต่อไตและหู <sup>2,6,7</sup> สำหรับพิษต่อไตพบได้ร้อยละ 5-25 และพบหลังจากใช้ยาหลายวัน ส่วนใหญ่เป็นพิษในระดับไม่รุนแรงและเป็นชั่วคราว ส่วนพิษต่อหูเป็นแบบถาวรยังไม่พบอุบัติการณ์แน่ชัด เนื่องจากการตรวจทำได้ยากอาจพบประมาณร้อยละ 0.4-5 <sup>1,7</sup>

การบริหารยาในกลุ่มนี้มีหลายวิธี อาทิเช่น การให้ยารวันละ 2 ครั้งหรือ 3 ครั้ง เป็นต้น แต่ปัจจุบันมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการให้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ เพื่อให้เกิดผลในการรักษาสูงสุดและลดการเกิดพิษต่อไตและหู โดยการให้อะมิโนกลัยโคไซด์วันละครั้ง - (Once-daily aminoglycoside) <sup>8,9</sup> ทั้งนี้เนื่องจากยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแบบ Concentration dependent นั่นคือความเข้มข้นของยาที่สูงขึ้นจะเพิ่มอัตราการฆ่าเชื้อแบคทีเรียมากขึ้น ซึ่งอัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดในเลือด (Peak concentration) ต่อความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่หยุดการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (Minimum inhibitory concentration ; MIC) ยิ่งมีค่ามากจะทำให้

อัตราการตายของเชื้อแบคทีเรียมาก<sup>10-12</sup> และพบว่าเพิ่มผลการรักษาทางคลินิกมากขึ้นด้วย<sup>9</sup> มีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ความเข้มข้นของอะมิโนไกลัยโคไซด์ที่มีระดับยาสูงสุดในเลือด อย่างน้อย 8-10 เท่าของความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่หยุดการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (MIC) จะมีความสำคัญในการป้องกันต่อการเกิดเชื้อแบคทีเรียชนิดดื้อยา (resistance variant bacteria) และการให้อะมิโนไกลัยโคไซด์วันละครั้ง เชื้อแบคทีเรียจะสัมผัสกับขนาดยาที่สูงของอะมิโนไกลัยโคไซด์ มีผลทำให้ผลของยาต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียเมื่อระดับยาต่ำกว่า MIC (postantibiotic effect ; PAE) ยาวนานขึ้น<sup>13-15</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานเกี่ยวกับการให้อะมิโนไกลัยโคไซด์วันละครั้งว่าลดการเกิดพิษต่อไตลง เนื่องจากเกิดการสะสมของยาที่เปลือกไต (renal cortex) น้อยกว่าการให้วิธีอื่น<sup>16</sup>

ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนการบริหารยาอะมิโนไกลัยโคไซด์วันละครั้ง พบว่ามีประสิทธิผลปลอดภัยและประหยัดค่าใช้จ่าย<sup>17-19</sup> มีการศึกษาผู้ป่วยเด็กในต่างประเทศ พบว่ามีความปลอดภัยของการให้ยาเจนตามัยซินวันละครั้งในทารกเกิดครบกำหนด (full term neonates), ทารกแรกเกิด (neonates) และเด็ก (children)<sup>20-23</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้เจนตามัยซิน วันละครั้งกับวันละ 2 ครั้งในทารกแรกเกิดที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ พบว่าการให้เจนตามัยซิน (gentamicin) วันละครั้งมีประสิทธิผลสูงกว่าและลดค่าใช้จ่ายมากกว่า<sup>24</sup> สำหรับการให้อะมิกาซิน (amikacin) ในผู้ป่วยเด็กพบว่าการให้อะมิกาซินวันละครั้งมีความปลอดภัย<sup>25-28</sup> และเมื่อเปรียบเทียบกับการให้วันละ 2 ครั้ง พบว่ามีประสิทธิผลและปลอดภัยไม่แตกต่างกันกับการให้อะมิกาซินวันละครั้ง<sup>29</sup>

การศึกษาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ในผู้ป่วยเด็กไทยมีน้อยมาก มีการศึกษาการให้ยาเจนตามัยซินวันละครั้งเปรียบเทียบกับการให้ยาทุก 12 ชั่วโมงในทารกแรกเกิด พบว่าผลในการรักษาไม่แตกต่าง แต่พบว่าการให้วันละครั้งมีแนวโน้มการเกิดพิษต่อไตน้อยกว่า<sup>30</sup>

ผลการสำรวจการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดฉีด ในปี พ.ศ. 2539-2541 ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบว่ายาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์มีการใช้ติดอันดับ 1 ใน 10 และอยู่ในอันดับแรกๆ ของการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดฉีด ยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ที่มีการใช้มากที่สุดคือ เจนตามัยซิน รองลงมาคือ อะมิกาซิน แต่มูลค่ายาสูงสุดที่มีการใช้ในยาปฏิชีวนะคือ อะมิกาซิน และยังพบว่ายานอะมิกาซิน มีการใช้มากที่สุดติดอันดับ 1 ใน 10 ของยาต้านจุลชีพชนิดฉีดที่มีการใช้ แนวโน้มของการให้อะมิกาซินมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะที่มีการใช้เพิ่มขึ้น



เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มีรายงานการศึกษาการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งในผู้ป่วยเด็ก ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเพื่อยืนยันว่าการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยเช่นเดียวกับรายงานการวิจัยในต่างประเทศ โดยการติดตามประสิทธิผลและพิษต่อไตของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งเปรียบเทียบกับการให้ทุก 12 ชั่วโมง ทั้งนี้เพื่อหาวิธีการที่เหมาะสมสำหรับการบริหารยาอะมิกาซินในผู้ป่วยเด็กเพื่อให้เกิดประสิทธิผลและมีความปลอดภัยมากที่สุดส่งผลให้ผลในการรักษาผู้ป่วยดีขึ้น ลดค่าใช้จ่าย และลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลของผู้ป่วยลงได้

#### วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบระดับยาอะมิกาซินในเลือดของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย
2. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและพิษต่อไตของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย

#### สมมุติฐานการวิจัย

1. การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย
2. การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งเกิดพิษต่อไตน้อยกว่าการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย

#### ขอบเขตของการวิจัย

ทำการวิจัย ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2542 ถึงเดือนมกราคม 2543 โดยผ่านการอนุมัติของคณะกรรมการวิจัยของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน (Ethical Review Committee) กระทรวงสาธารณสุข

## รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง (Experimental Research)

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ทราบถึงระดับยาอะมิกาซินในเลือดของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งเปรียบเทียบกับการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย
2. ได้ทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งเปรียบเทียบกับการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย
3. ทราบวิธีการบริหารยาอะมิกาซินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็กไทย
4. ได้รูปแบบการติดตามการรักษาด้วยยาอะมิกาซิน (Therapeutic Drug Monitoring) สำหรับผู้ป่วยเด็กไทย



## บทที่ 2

### ปรีทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

อะมิกาซินเป็นยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ซึ่งเป็นยาที่มีความครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบมากที่สุด เป็นยาที่สังเคราะห์ได้จากยาคานามัยซิน เอ (kanamycin A) มีลักษณะผลึกผงสีขาว ละลายน้ำได้น้อย ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดอยู่ในรูปเกลือซัลเฟต<sup>31</sup> ยานี้มีบทบาทสำคัญในโรงพยาบาลที่เชื้อมีการดื้อต่อเจนตามัยซิน (gentamicin) และโทบรามัยซิน (tobramycin) ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งที่รุนแรงในโรงพยาบาล<sup>2</sup>

#### กลไกการออกฤทธิ์

อะมิกาซินออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรียที่ส่วน 30s subunit ของไรโบโซมของแบคทีเรีย ยานี้มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal) เมื่อมีความเข้มข้นสูง แต่จะมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ (bacteriostatic) ที่ความเข้มข้นต่ำ ผลของการจับที่ 30s subunit ทำให้เกิด misreading และหยุดหรือสิ้นสุดการแปลรหัส (translation) ของอาร์เอ็นเอเข้ารหัส (mRNA) ทำให้การสร้างโปรตีนบกพร่อง ผลทำให้เซลล์ตาย

ยานี้เข้าในเซลล์เป็น 2 ระยะ คือ ในระยะแรกยาจะจับกับ respiratory energization complexes อัตราการฆ่าเชื้อจะขึ้นกับความเข้มข้นของยา ส่วนระยะที่ 2 เป็นระยะที่ใช้ออกซิเจนในขบวนการขนส่ง ซึ่งการฆ่าเชื้อจะไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา<sup>1, 2, 4, 6-7, 33</sup>

#### กลไกการดื้อยา

การดื้อยาอะมิกาซิน อาจเกิดได้ 3 กลไก คือ 1. เปลี่ยนแปลงในการนำยาเข้า 2. สร้างเอนไซม์ซึ่งไปเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยา และ 3. เปลี่ยนแปลงตำแหน่งยึดเหนี่ยว (binding sites) ของยาบนไรโบโซม ซึ่งในบรรดากลไกทั้ง 3 อย่างนี้ การสร้างเอนไซม์เป็นกลไกที่พบได้มากที่สุด

อะมิกาซินถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้ด้วยการเกิดปฏิกิริยา acetylation ที่กลุ่มอะมิโนของยาโดยเอนไซม์ acetyltransferases การเกิดปฏิกิริยา adenylation ที่กลุ่มไฮโดรซิลของยาด้วยเอนไซม์ adenytransferases และการเกิดปฏิกิริยา phosphorylation ที่กลุ่มไฮโดรซิลของยาด้วยเอนไซม์ phosphotransferases เมื่อโครงสร้างของยาเปลี่ยนไป ยาจะจับกับไรโบโซมได้ไม่ดี และ Energy dependent phase II (EDP II) ไม่สามารถกระตุ้นให้ยาผ่านเข้าไปในเซลล์ได้ เชื้อแบคทีเรียจึงดื้อต่อยา

เชื้อที่พบว่ามีการสร้างเอนไซม์ เพื่อทำให้เกิดปฏิกิริยา acetylation, adenylation และ phosphorylation ของยา ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*. เชื้อที่พบว่าลดการเข้าเซลล์ของยาโดยลด permeability หรือลดการนำเข้าที่อาศัยพลังงาน ได้แก่ *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococci* เชื้อที่พบว่าลดการจับกับไรโบโซม ได้แก่ *Staphylococcus aureus* เป็นต้น<sup>1,4</sup>

**ขอบเขตการออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย**

ใช้รักษาการติดเชื้อรุนแรงในระยะเวลานั้น เชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกและลบ ที่ไวต่อยานี้ รวมถึงเชื้อ *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. และ *Acinetobacter* spp. ดังที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของเชื้อที่ไวต่อยาแต่ละชนิดในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์<sup>34</sup>

Organisms	Organism Generally Susceptible to Aminoglycosides					
	amikacin	gentamicin	kanamycin	netilmicin	streptomycin	tobramycin
Gram-positive						
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	✓				✓ <sup>2</sup>	
<i>Staphylococci</i>	✓ <sup>3</sup>	✓ <sup>3</sup>		✓ <sup>3</sup>		✓
<i>S aureus</i>	✓	✓	✓ <sup>3</sup>	✓ <sup>3</sup>		✓
<i>S epidermidis</i>	✓		✓	✓		
<i>Streptococci</i>					✓ <sup>2</sup>	
<i>S faecalis</i>		✓ <sup>2</sup>		✓ <sup>2</sup>	✓ <sup>2</sup>	✓ <sup>2</sup>
Gram-negative						
<i>Acinetobacter spp.</i>	✓		✓	✓		
<i>Brucella spp.</i>					✓	
<i>Citrobacter spp.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Enterobacter spp.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Escherichia coli</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Hemophilus influenzae</i>	✓		✓		✓ <sup>2</sup>	
<i>Hemophilus ducreyi</i>					✓	
<i>Klebsiella spp.</i>	✓	✓	✓	✓	✓ <sup>2</sup>	✓
<i>Morganella morganii</i>						✓
<i>Neisseria spp.</i>	✓		✓	✓	✓	
<i>Proteus spp.</i>	✓ <sup>4</sup>	✓ <sup>4</sup>	✓ <sup>4</sup>	✓ <sup>4</sup>	✓ <sup>4</sup>	✓ <sup>4</sup>
<i>Providencia spp.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Pseudomonas spp.</i>	✓			✓		
<i>P aeruginosa</i>	✓	✓ <sup>2</sup>		✓	✓	✓
<i>Salmonella spp.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Serratia spp.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Shigella spp.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Yersinia (Pasteurella) pestis</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓

- 1 ✓ = generally susceptible
- 2 Usually used concomitantly with other anti-infectives.
- 3 Penicillinase-producing and non penicillinase producing
- 4 Indole-positive and indole-negative

## ข้อบ่งชี้การใช้ยา

อะมิกาซินใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด ( Bacterial septicemia ) รวมถึงการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกแรกเกิด ( neonatal sepsis ) การติดเชื้อรุนแรงในระบบทางเดินหายใจ , กระดูกและข้อ , ระบบประสาทส่วนกลาง ( รวมถึงเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ) , ผิวหนังและอวัยวะอ่อน (soft tissue) , การติดเชื้อในช่องท้อง ( รวมถึงเยื่อช่องท้องอักเสบ ) และในแผลไหม้ , การติดเชื้อหลังผ่าตัด ( รวมถึงหลังผ่าตัดเส้นเลือด ) , การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่เป็นอีกครั้งจากเชื้อต่าง ๆ และไม่ใช่อะมิกาซินในการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่เป็นครั้งแรกและไม่ซับซ้อน<sup>2, 34</sup> การใช้ยาอะมิกาซินอาจมีการใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ ดังที่แสดงในตารางที่ 2



ตารางที่ 2 แสดงข้อบ่งชี้และยาที่อาจใช้ร่วมกับอะมิโนกลัยโคไซด์<sup>6</sup>

เชื้อ	อะมิโนกลัยโคไซด์	ยาที่ใช้ร่วมด้วย
Aerobic gram-negative bacilli		
<i>Klebsiella</i> spp.	A, G, N, T	APP , ESC
<i>Enterobacter aerogenes</i>	A, G, N, T	APP , ESC
<i>Serratia marcescens</i>	G	APP , ESC
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	T	APP , APC
<i>Francisella tularensis</i>	St , G	No
<i>Brucella abortus</i>	G or St	Doxycycline
<i>Yersinia pestis</i>	St , G	No
Aerobic gram-positive cocci		
<i>Viridans streptococci</i>	G	Penicillin G
<i>Enterococcus faecalis</i>	G	Penicillin G
<i>Staphylococcus aureus</i>	G	Nafcillin
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	G	Vancomycin+rifampin
Others		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Sp	No
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	A	Multiple
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	St	Multiple
<i>Entamoeba histolytica</i>	P	No
<i>Cryptosporidium parum</i>	P	No

ตัวย่อ A: amikacin, G: gentamicin, N: netilmicin, P: paromomycin , St: streptomycin,  
Sp: spectinomycin, T: tobramycin , ESC: extended-spectrum cephalosporin,  
APP: antipseudomonal penicillin , APC: antipseudomonal cephalosporin.

## ขนาดยาและวิธีบริหารยา

สำหรับผู้ใหญ่ และเด็กโต : ใช้ ideal body weight ในการคำนวณขนาดยา โดยการบริหารยาแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ( IM ) หรือแบบหยดเข้าเส้นเลือด ( IV infusion ) นาน 30 ถึง 60 นาที ขนาดยาที่ใช้ทั่วไปของอะมิกาซิน คือ 15 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/ วัน แบ่งให้ 2-3 ครั้งโดยการแบ่งให้เท่า ๆ กัน ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 1.5 กรัม/ วัน

สำหรับทารก : ให้ขนาดยา 20 ถึง 30 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม/ วัน โดยการบริหารยาแบบหยดเข้าเส้นเลือด ( IV infusion ) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง แบ่งให้ 2-3 ครั้งโดยการแบ่งให้เท่า ๆ กัน

สำหรับทารกแรกเกิด : ให้ยาขนาดสูง (loading dose) 10 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ตามด้วย 7.5 มิลลิกรัม/ กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง โดยการบริหารยาแบบหยดเข้าเส้นเลือด ( IV infusion ) นาน 1 ถึง 2 ชั่วโมง

## ระยะเวลาที่ให้ยา

ระยะเวลาการให้ยาในการรักษาทั่ว ๆ ไป คือ 7-10 วัน ถ้าการรักษามากกว่า 10 วันขึ้นไป ต้องติดตามระดับยาอะมิกาซินในเลือด, การทำงานของไตและหู ( เกี่ยวกับการฟังและการทรงตัว) โรคติดเชื้อที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่มีสาเหตุจากเชื้อที่ไวต่ออะมิกาซิน ควรจะมีผลการตอบสนองใน 24-48 ชั่วโมง ถ้าไม่ให้เห็นผลการตอบสนองทางคลินิกภายใน 3-5 วัน จะหยุดให้ยาในการรักษาและประเมินสถานการณ์โรคของผู้ป่วยอีกครั้ง <sup>2,34,36</sup>



## เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะมิกาซิน

อะมิกาซินเป็นยาที่มีความเป็นขั้วสูง (high polar) ยานี้ละลายได้น้อยในไขมัน คุณสมบัติจะเปลี่ยนแปลงเมื่อมีความเป็นต่างมากขึ้น (pH สูงขึ้น) ยานี้จับกับโปรตีนประมาณ 0-30%<sup>4</sup>

การดูดซึม : อะมิกาซินดูดซึมได้ดีหลังจากที่มีการบริหารยาแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งจะทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดในเวลา 30-90 นาที<sup>1,4</sup> แต่ถ้าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานอาจจะมีการดูดซึมยาอะมิกาซินได้ช้าลง<sup>37</sup> ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคที่รุนแรงไม่ควรให้ยาแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื่องจากต้องคำนึงถึงความเที่ยงตรงในการดูดซึมยา นอกจากนี้ยังสามารถให้ยาโดยหยดเข้าเส้นเลือดช้า ๆ ในเวลา 15-30 นาที แต่ถ้าให้ยาในขนาดสูงวันละครั้งเดียวจะให้ยาหมดภายในเวลา 30-60 นาที การดูดซึมยาจะช้าลงในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อก สำหรับการให้ยานี้ทางช่องท้องหรือช่องเยื่อหุ้มปอดพบว่ายานี้มีการดูดซึมได้เร็ว แต่การให้ยานี้ทางกระเพาะปัสสาวะหรือช่องไขสันหลังหรือช่องเวทริเคิลในสมองพบว่ามี การดูดซึมได้น้อย<sup>4</sup>

การกระจายยา : หลังจากยาเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว ยากระจายอยู่ในกระแสเลือดและในน้ำระหว่างเซลล์ แต่ในน้ำระหว่างเซลล์มีระดับสูงสุดต่ำกว่าในเลือด และกำจัดยาออกช้ากว่าในเลือด การแกว่งระหว่างระดับยาสูงสุดในน้ำระหว่างเซลล์และระดับยาต่ำสุดในน้ำระหว่างเซลล์จึงน้อยกว่า ยามีปริมาตรการกระจายยา (Vd) ประมาณ 0.2-0.3 ลิตร/ กิโลกรัม ( หรือประมาณ 25 % ของ lean body weight ) แต่จะมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีอาการบวม น้ำ ท้องมาน ติดเชื้อรุนแรง หรือผู้ป่วยถูกไฟไหม้ ในทางตรงข้าม Vd จะน้อยลงในผู้ป่วยที่อ้วน<sup>1,4</sup>

อะมิกาซินผ่านเข้าน้ำไขสันหลัง ( cerebrospinal fluid ) ได้น้อย และไม่ผ่านเข้าตา ระดับยาอะมิกาซินในน้ำคัดหลังที่หลอดลม ( bronchial secretion ) มีค่าเป็น 14-66 % ของระดับยาในเลือด ระดับยาในน้ำคัดหลังที่หลอดลมเพิ่มขึ้นถ้ามีการเพิ่มระดับยาในเลือด อะมิกาซินผ่านเข้าไปในรก ปัสสาวะของทารก ใต้ ม้ามได้ดี จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยานี้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดพิษในทารก<sup>4,36</sup>

ส่วนระดับยาอะมิกาซินในเนื้อเยื่อไต ( renal cortical tissue) จะเป็น 10-50 เท่าของระดับในเลือด จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าบริเวณตำแหน่ง cortical ของไต จะมีการสะสมของอะมิกาซิน เป็นแบบอิ่มตัว (saturable) เมื่อมีระดับยาในเลือดต่ำและเป็นแบบเส้นตรง (linear) เมื่อ

ระดับยาในเลือดสูง<sup>38</sup> การศึกษาในคนก็เช่นเดียวกันพบว่า การให้ยาอะมิกาซินครั้งเดียวจะมีการสะสมของยาในเนื้อเยื่อไตน้อยกว่าการให้ยาในขนาดเท่ากันแต่บริหารยาแบบหยดต่อเนื่อง (continuous infusion)<sup>39</sup>

การกำจัดยา : อะมิกาซินไม่ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolize) และ 94-98 % ของยาถูกขับออกทางปัสสาวะ ยานี้ถูกกำจัดโดยการกรองผ่านโกลเมอรูลัส และมีการดูดซึมกลับที่หลอดไตฝอยส่วนต้นบ้าง<sup>31,33</sup> การให้ยานี้ระดับยาในเลือดจะลดลงเป็น 3 ระยะ คือ ระยะแรก (The rapid phase,  $\alpha$ ) เป็นระยะที่มีการกระจายยา มีค่าครึ่งชีวิตแตกต่างกันตั้งแต่ 5-15 นาที ระยะการกระจายยาจะเสร็จสมบูรณ์โดยปกติใช้เวลา 25-75 นาที ระยะที่สอง (The second phase,  $\beta$ ) เป็นระยะที่มีการกำจัดยาทางไต ในระยะนี้พบว่ามีค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ ในทารกแรกเกิดที่น้ำหนักน้อยกว่าปกติ ใน 1-3 วันแรกหลังคลอด มีค่าครึ่งชีวิต 7 ชั่วโมง ในทารกคลอดครบกำหนดที่อายุมากกว่า 7 วัน มีค่าครึ่งชีวิต 4-5 ชั่วโมง ส่วนในเด็กมีค่าครึ่งชีวิต 1.6-2.5 ชั่วโมง<sup>33</sup> ค่าครึ่งชีวิตในระยะนี้เพิ่มขึ้นถ้ามีการลดลงของค่า creatinine clearance (Clcr) ในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิลิตร / นาที ค่าครึ่งชีวิตจะมีค่าแตกต่างกันตั้งแต่ 17-150 ชั่วโมง ระยะที่สาม (The third phase,  $\delta$ ) เป็นระยะที่มีการปลดปล่อยยาออกจากเนื้อเยื่อที่มีการสะสมอยู่ ค่าเฉลี่ยค่าครึ่งชีวิตในระยะนี้ของยาอะมิกาซินประมาณ 5-10 วัน<sup>40</sup>

ในตารางที่ 3 แสดงถึงการศึกษาค่าปริมาตรการกระจายยาและค่าครึ่งชีวิตในช่วงอายุต่าง ๆ

ตารางที่ 3 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะมิกาซิน

อายุ	ปริมาตรการกระจาย (Vd) (ลิตร/กก.)	ค่าครึ่งชีวิต ( $T_{1/2}$ ) (ชม.)
ทารกคลอดครบกำหนด <sup>41,42</sup>	0.59±0.14	4.76±1.5
	-	4.6±1.7
น้อยกว่า 6 เดือน <sup>43</sup>	0.58	5.02
6-12 เดือน <sup>43</sup>	0.50	2.86
มากกว่า 1 ปี <sup>43</sup>	0.33	3.45
1.2-16 ปี <sup>44</sup>	0.26±0.02	1.24±0.09
7-15 ปี <sup>45</sup>	27.3±5.1% น้ำหนักตัว	1.64±0.41
19.7±7.0 ปี <sup>46</sup>	0.22±0.08	1.40±0.4
48.8±14.8 ปี <sup>46</sup>	0.23±0.09	3.70±2.9

## อาการไม่พึงประสงค์

อะมิกาซินมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ เกิดความเป็นพิษต่อไต ซึ่งกลับมาเป็นปกติได้ ( reversible ) ส่วนพิษต่อหู ไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้ ( irreversible ) และยังทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง <sup>1,2,4,31-36</sup>

พิษต่อไต : ประมาณ 8-26 % ในผู้ป่วยที่ได้รับอะมิกาซินเป็นเวลาหลาย ๆ วัน สามารถทำให้เกิดภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ความเป็นพิษเกิดจากการสะสมของยาที่เซลล์หลอดไตฝอยส่วนต้น (proximal tubule cells) เมื่อเริ่มมีการทำลายจะมีการขับออกของเอนไซม์ที่บริเวณ brush border ของหลอดไตฝอย หลังจากใช้หลายวันอาจพบความเข้มข้นของปัสสาวะผิดปกติ อาจพบโปรตีนปริมาณเล็กน้อยในปัสสาวะ มี hyaline, granular casts และอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสลดลง โดยทั่วไปจะมีการเพิ่มของระดับครีเอตินีน (creatinine) ในเลือด ขณะที่ระดับโปแตสเซียมและแคลเซียมในเลือดต่ำ อาจพบระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำแต่พบได้น้อย เนื่องจากเซลล์หลอดไตฝอยส่วนต้นมีความสามารถในการสร้างใหม่จึงมีการซ่อมแซมการทำงานของไตให้กลับเป็นปกติได้<sup>1</sup> มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไต พบว่าพิษต่อไตมีความสัมพันธ์กับจำนวนยาทั้งหมดที่ให้ เวลาที่ใช้ในการรักษา วิธีการบริหารยา การศึกษาของ Keating และคณะ ในปี ค.ศ. 1979 พบว่า ระดับยาในเลือดที่คงที่ที่สูงกว่าระดับยาที่กำหนดไว้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีการเพิ่มสูงขึ้นของระดับยาดำสุดในเลือดจะสัมพันธ์กับการเกิดพิษในคน<sup>47</sup> ระดับยาดำสุดในเลือดที่มากกว่า 10 มก./มล. เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อไต และระดับต่ำสุดที่มีความปลอดภัย คือ 5-10 มก./มล.<sup>4</sup>

ยา amphotericin B, vancomycin, cephalothin, furosemide, cisplatin และ cyclosporin อาจเพิ่มความเป็นพิษต่อไตของยาอะมิกาซิน

กลไกการเกิดพิษต่อไตทางชีวเคมี (Biochemical) พบว่ามีการทำลายเซลล์หลอดไตฝอยและการทำหน้าที่ของโกลเมอรูลัส กลไกที่ยาเป็นพิษต่อไตอาจเนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์หลายชนิดได้แก่ phospholipases, sphingomyelinases และ ATPases และทำให้หน้าที่ของไมโทคอนเดรียและไรโบโซมเปลี่ยนไป อะมิกาซินมีประจุบวกเมื่อจับกับฟอสโฟไลปิดของเซลล์เมมเบรนทำให้เกิดการสร้าง autocoid, และ second messengers ภายในเซลล์ เช่น prostaglandins, inositol phosphates, diacylglycerol เสียไป การที่ยามีผลกระทบต่อการสร้าง prostaglandins อาจเนื่อง

มาจากการชำรุดเสียหายของท่อไต เซลล์บุผิวในหลอดเลือดฝอยไกลเมอรูลัส และอัตราการกรองของไตที่ลดลง<sup>2,4</sup>

**พิษต่อหู :** การเกิดความบกพร่องของการทรงตัว (vestibular) และ การได้ยิน (auditory) ขึ้นอยู่กับวิธีการบริหารยาอะมิกาซิน พบว่ามีการสะสมของยาใน perilymph และ endolymph ของหูชั้นใน เมื่อระดับยาในเลือดสูงขึ้นจะมีการสะสมของยามากขึ้น ยามีการแพร่กลับเข้าไปในระบบเลือดอย่างช้าๆ ค่าครึ่งชีวิตของยาในของเหลวในหูมีค่าประมาณ 5-6 เท่าในเลือด การแพร่กลับจะขึ้นกับความเข้มข้นของยาและมากขึ้นเมื่อระดับยาในเลือดอยู่ในระดับที่ต่ำสุดในเลือด พิษต่อหูนี้ไม่กลับเป็นปกติ เนื่องจากเป็นผลการทำลายหูชั้นในหรือเซลล์รับความรู้สึกอวัยวะรูปหอยโข่ง (cochlear sensory cells)

พิษของยาต่อการได้ยิน เนื่องจากหูคนเราสามารถรับรู้เสียงปกติที่มีความถี่ได้สูงถึง 20 กิโลเฮิร์ตซ์ แต่เสียงพูดคุยของมนุษย์มีความถี่อยู่ระหว่าง 0.3-3.0 กิโลเฮิร์ตซ์ ยามีผลต่อเซลล์รับความรู้สึกอวัยวะรูปหอยโข่ง (cochlear sensory hair cell) ที่ด้านนอกบริเวณฐานของอวัยวะรูปหอยโข่งซึ่งรับเสียงความถี่สูงก่อน ผู้ป่วยจึงไม่รู้ตัวจนกระทั่งสูญเสียการได้ยินระดับความดังต่ำกว่าระดับกั้น (threshold) 25-30 เดซิเบล ดังนั้นจึงมักใช้ค่าการสูญเสียการได้ยินที่ความดังต่ำกว่า 15 เดซิเบล เป็นตัวกำหนดว่ายาพิษต่อการได้ยินของหู พบว่าเกิดเฉลี่ยประมาณวันที่ 9 ของการรักษา (ช่วงเวลา 4-32 วัน) และมักสูญเสียการได้ยินที่ความถี่ 8-9 กิโลเฮิร์ตซ์หรือสูงกว่าก่อน เซลล์รับความรู้สึกอวัยวะรูปหอยโข่งดูดเก็บยาจาก perilymph โดยใช้พลังงาน phosphatidylinositol แคลเซียมสามารถต้านผลของยาที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้า เมื่อจับกับเซลล์เมมเบรนของเซลล์ขน หลังจากจับที่เซลล์เมมเบรนแล้วยาเข้าสู่เซลล์โดย endocytosis และไปจับกับเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม (endoplasmic reticulum) กอลจิ คอมเพลกซ์ (Golgi complex) และไลโซโซม และทำให้เซลล์ขนเสียหาย ซึ่งเคยเชื่อว่าจะเสียหายอย่างถาวร แต่ปัจจุบันพบว่าเซลล์ขนมีคุณสมบัติงอกใหม่ได้บ้าง ถ้ามีการชำรุดเสียหายสมบูรณ์จะเกิดหูหนวกถาวร ยาในขนาดสูงทำให้เซลล์ขนในอวัยวะรูปหอยโข่งของอวัยวะคอรีติสละลายหายไป การชำรุดเสียหายเกิดที่ฐานของอวัยวะรูปหอยโข่งซึ่งเป็นบริเวณที่รับเสียงความถี่สูงก่อนแล้วถึงไปที่ยอดซึ่งรับเสียงความถี่ต่ำ<sup>2</sup>

ความเป็นพิษต่อหูของยาขึ้นกับขนาดยา ระดับยาใน perilymph ระยะเวลาการใช้ยา ขนาดยาสะสมทั้งหมด ระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดที่มากกว่า 32 มก./มล.และระดับยาอะมิกาซินต่ำสุดในเลือดที่มากกว่า 10 มก./มล.พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อหู<sup>4</sup>

พิษต่ออาการทรงตัวนั้นในสัตว์ทดลองพบว่ายาในขนาดสูงทำให้เซลล์รับความรู้สึกชนิดที่ 1 (type 1 sensory hair cells) ที่ตรงกลางของคริสตา แอมพูลลาริส (crista ampullaris) และทำให้เซลล์ขนไปติดรวมกับ giant hair พิษต่อหูของยาพบประมาณ 3-14 % พบว่าอะมิกาซินมีพิษต่ออาการได้ยินมากกว่าพิษต่ออาการทรงตัว<sup>2</sup>

อาการพิษของยาต่ออาการได้ยินนั้นอาจเริ่มด้วย มีอาการเริ่มแรกเหมือนหูอื้อหรือเหมือนมีขี้หู มากและอาจเกิดขึ้นได้แม้หยุดยาแล้วหลายวันหรือเป็นหลายสัปดาห์ ถ้ายังไม่หยุดยาการได้ยินบกพร่องอาจเกิดขึ้นตามมาอีกไม่กี่วันโดยการสูญเสียการได้ยินเสียงที่มีความถี่สูงก่อน ดังนั้นผู้ป่วยอาจไม่รู้ตัวเนื่องจากเสียงพูดคุยสนทนา ยังคงได้ยินปกติ ถ้าหยุดยาเร็วขณะที่พิษต่อหูน้อยผลต่อหูอาจฟื้นเป็นปกติได้ภายในเวลาไม่กี่วันจนถึง 2 สัปดาห์<sup>2</sup> สำหรับอาการพิษของยาต่ออาการทรงตัว อาการเวียนปลันเริ่มด้วยอาการปวดศีรษะ 1-2 วัน แล้วต่อมามีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และวิงเวียน และประมาณ 1-2 สัปดาห์ต่อมาอาจรู้สึกบ้านหมุน โงงงงงมลงได้ในท่ายืนหรือนั่งนัยน์ตากลอกไปมา การอ่านหนังสือและการโฟกัสยากขึ้นอาจมีอาการตากระตุก<sup>2</sup>

กล้ามเนื้ออ่อนแอ : อาการพิษของกล้ามเนื้ออ่อนแอเริ่มด้วยอาการเวียนปลันและการหยุดหายใจพบได้ในการใช้อะมิกาซิน พบว่ามีความสัมพันธ์กับการให้ยาชาเฉพาะที่หรือยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยที่เป็น myasthenia gravis จะเกิดกล้ามเนื้ออ่อนแอได้ถ้ามีการให้อะมิกาซิน<sup>2</sup>

อะมิกาซินออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง acetylcholine จากปลายประสาทโดยยับยั้งการผ่านเข้าปลายประสาทของแคลเซียม ยายังมีผลทำให้ฤทธิ์ของ acetylcholine ที่ postsynaptic receptor ลดลง การป้องกันไม่ให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแอทำได้โดยให้ยาซ้ำ ๆ นานกว่า 20-30 นาที และไม่ใช้ร่วมกับยาที่เสริมฤทธิ์ในการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ<sup>1</sup>

อาการทางระบบประสาทอื่น ๆ : ไข้ ปวดศีรษะ วิงเวียน เดินเซ มึนงง รู้สึกไม่สบาย<sup>33,34</sup>

อาการทางระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ อาเจียน<sup>33,34</sup>

อาการไม่พึงประสงค์อื่น : โดยทั่ว ๆ ไปเกิดการแพ้ยาได้น้อย การแพ้แบบ anaphylaxis และผื่นพบได้น้อย eosinophilia โลหิตจาง หายใจขัด และความดันต่ำ<sup>33,34</sup>

### อันตรกิริยาของยาอะมิกาซิน <sup>33,48,49</sup>

#### อะมิกาซินกับยาอะมิโนกลัยโคไซด์ชนิดอื่น

พบว่าเพิ่มความเป็นพิษต่อหูและไต ความรุนแรงปานกลาง (Moderate) รายงานการศึกษาเป็นแบบมีความเป็นไปได้ (Possible)

#### อะมิกาซินกับ Amphotericin B

พบว่าการใช้ร่วมกันมีผลต่อการเกิดพิษต่อไต

กลไกการเกิด : พิษต่อไตของ Amphotericin B และอะมิกาซิน เป็นแบบเสริมฤทธิ์กัน (synergistic) ความรุนแรงปานกลาง (Moderate)

#### อะมิกาซินกับกลุ่ม Cephalosporins

กลุ่มยา Cephalosporins ได้แก่ Cefamandol, Cefazolin, Cefonicid, Cefoperazone, Ceforanide, Cefotaxime, Cefoxitin, Ceftaxidime, Ceftriaxone, Cefuroxime

ผลของการใช้ร่วมกันอาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไตเพิ่มขึ้น และพบว่าเพิ่มคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

กลไกการเกิด : ยังไม่ทราบ ระยะเวลาเป็นแบบค่อย ๆ ออกฤทธิ์ (Delayed) ความรุนแรงปานกลาง รายงานการศึกษาเป็นแบบสงสัย (Suspected)

#### อะมิกาซินกับ Enflurane

ผลการใช้ร่วมกัน ทำให้การเกิดพิษต่อไตของยาอะมิกาซินเพิ่มมากขึ้น

กลไกการเกิด : ยังไม่ทราบ ระยะเวลาเป็นแบบรวดเร็ว (Rapid) ความรุนแรงปานกลาง รายงานการศึกษาเป็นแบบมีความเป็นไปได้

#### อะมิกาซินกับกลุ่ม Loop Diuretics

กลุ่ม Loop Diuretics ได้แก่ Bumetanide, Furosemide, Ethacrynic acid, Torsemide

ผลการใช้ร่วมกัน ทำให้เกิดพิษต่อหูมากขึ้น พบว่าอาจสูญเสียการได้ยิน

กลไกการเกิด : ยังไม่ทราบ อาจเป็นการเสริมฤทธิ์ต่อการเกิดพิษต่อหู ระยะเวลาเป็นแบบรวดเร็ว ความรุนแรงมาก (Major) รายงานการศึกษาเป็นแบบมีความเป็นไปได้

#### อะมิกาซินกับ Indomethacin

ผลการใช้ร่วมกัน ทำให้เพิ่มระดับยาอะมิกาซินในเลือดในทารกที่คลอดก่อนกำหนด

กลไกการเกิด : พบว่า indomethacin อาจเพิ่มการสะสมของยาโดยลดอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส ระยะเวลาเป็นแบบค่อย ๆ ออกฤทธิ์ ความรุนแรงปานกลาง รายงานการศึกษาเป็นแบบสงสัย

#### อะมิกาซินกับ Vancomycin

ผลการใช้ร่วมกันพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตมากขึ้น

กลไกการเกิด : ยังไม่ทราบ ระยะเวลาเป็นแบบค่อย ๆ ออกฤทธิ์ ความรุนแรงปานกลาง รายงานการศึกษาเป็นแบบมีความเป็นไปได้

#### อะมิกาซินกับกลุ่ม Extended spectrum penicillin

ผลการใช้ร่วมกัน พบว่าลดระดับยาอะมิกาซินในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง



## การวัดระดับยาอะมิกาซินในเลือด

การวัดระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือด จะเจาะเลือดจำนวน 0.5 ถึง 2 มิลลิลิตร เพื่อวัดระดับยาเมื่อผู้ป่วยได้รับยาหลังจากให้ยาแบบหยดเข้าเส้นเลือด 30 ถึง 60 นาที เสร็จแล้วอย่างน้อย 30 นาที และวัดระดับยาอะมิกาซินต่ำสุดในเลือดภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาในครั้งต่อไป<sup>33-35</sup>

การวิเคราะห์ระดับยาอะมิกาซินในเลือด มีวิธีการวิเคราะห์โดยใช้หลักการหลายอย่าง เช่น Fluorescence polarization immunoassay (FPIA), Radioimmunoassay (RIA), Enzyme-multiplied immunoassay (EMIT) เป็นต้น แต่หลักการ Fluorescence polarization immunoassay (FPIA) เป็นที่นิยมใช้ทางคลินิกมากที่สุด เนื่องจากวิธีวิเคราะห์นี้มีความจำเพาะ (specific) ต่อยาสูง<sup>4</sup>

## ระดับยาอะมิกาซินในเลือด

ระดับยาในเลือดของการให้อะมิกาซินโดยแบ่งให้วันละ 2 ถึง 3 ครั้งเพื่อให้ได้ผลในการรักษา ระดับยาสูงสุดในเลือดที่ต้องการคือ 15 ถึง 30 มก./มล. ระดับสูงสุดในเลือดขึ้นอยู่กับภาวะความรุนแรงของโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ถ้ามีภาวะความรุนแรงโรคมักจะต้องการระดับยาสูงสุดในเลือดสูงกว่าภาวะความรุนแรงโรคน้อย ส่วนระดับยาต่ำสุดในเลือดควรน้อยกว่า 10 มก./มล.<sup>33-35</sup> สำหรับการให้อะมิกาซินวันละครั้ง ระดับยาในเลือดเพื่อให้ได้ผลในการรักษา ระดับยาสูงสุดในเลือดที่ต้องการควรมีค่า 20 ถึง 40 มก./มล. และระดับยาต่ำสุดในเลือดควรน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./มล.<sup>18,29</sup>

การศึกษาของ Moore และคณะ ในปี ค.ศ. 1984 พบว่าระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดที่มากกว่า 20 มก./มล. มีความสัมพันธ์ต่อการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>50,51</sup> และในปี ค.ศ. 1987 การศึกษาของ Moore และคณะ พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาสูงสุดในเลือดกับ MIC และอัตราส่วนระหว่างค่าสูงสุดของระดับยาสูงสุดอะมิกาซินในเลือดและค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดอะมิกาซินในเลือด มีความสัมพันธ์กับผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>52</sup>

## การให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์วันละครั้ง

ในปัจจุบันอะมิโนกลัยโคไซด์มีการใช้บ่อยในโรงพยาบาล ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพสูงในการรักษา แต่ในเรื่องพิษต่อหูและไตเป็นสิ่งที่ต้องตระหนัก และเป็นข้อจำกัดที่พบได้บ่อยในการใช้ยากลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามมีข้อมูลของประสิทธิผลและความเป็นพิษต่อหูและไต โดยการบริหารยาแบบการให้ยาในช่วงเวลาที่ยาวขึ้น หรือการให้อะมิโนกลัยโคไซด์วันละครั้ง<sup>53-56</sup>

การให้อะมิโนกลัยโคไซด์วันละครั้งเป็นหลักการที่เริ่มขึ้นในปี ค.ศ. 1974 และเป็นที่ยอมรับข้อดีเนื่องจากลดการเกิดพิษและค่าใช้จ่าย ขณะที่ประสิทธิผลเท่ากับการให้แบบเดิม (เช่น วันละ 2 ถึง 3 ครั้ง เป็นต้น) ข้อดีอื่น ๆ ในเรื่องการค้าขนาดยา และลดผลการรักษาที่ไม่ได้ผลเนื่องจากระดับยาต่ำกว่าผลการรักษาในผู้ป่วย การให้อะมิโนกลัยโคไซด์วันละครั้งยังมีข้อดีหลายอย่าง รวมถึงคุณสมบัติของการฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้นของยาซึ่งไม่พบคุณสมบัตินี้ในยาปฏิชีวนะกลุ่ม  $\beta$ -lactams การแพ้เกิดได้น้อย และค่าใช้จ่ายต่ำ ทั้ง ๆ ที่มีข้อดีแต่ต้องตระหนักถึงพิษต่อไตและหู เพราะฉะนั้นจึงต้องมีการติดตามระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือด<sup>53-56</sup>

ข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองของการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย พบว่าอะมิโนกลัยโคไซด์มีการฆ่าเชื้อแบคทีเรียขึ้นกับความเข้มข้นของยา การศึกษาอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาต่อ MIC และพื้นที่ใต้กราฟ (Area under curve, AUC) ต่อ MIC ผลต่อการฆ่าเชื้อ พบว่าความเข้มข้นของยาในเลือดเป็นปัจจัยที่สำคัญกว่าเวลาที่เหนือ MIC ผลการทดลองพบว่าอัตราส่วนของระดับยาสูงสุดในเลือดต่อ MIC อย่างน้อย 8:1 ถึง 10:1 มีความเหมาะสมในการฆ่าเชื้อ และหลีกเลี่ยงการเจริญเติบโตของเชื้อ การศึกษาดังกล่าวสนับสนุนการให้ระดับยาสูงสุดในเลือดสูงให้ผลที่ดีกว่า รวมทั้งอัตราส่วนของระดับยาสูงสุดในเลือดต่อ MIC อย่างน้อย 10:1 ป้องกันการดื้อยาของเชื้อ การที่เชื้อสัมผัสยานำมาซึ่งการลดลงของการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย การให้ยาในช่วงเวลาที่ยาวขึ้นทำให้เกิดช่วงที่เชื้อแบคทีเรียไม่สัมผัสยา ส่งผลให้การฆ่าเชื้อแบคทีเรียของอะมิโนกลัยโคไซด์ในการให้ยาในครั้งต่อไปไม่ด้อยลง<sup>13-15</sup> สำหรับ MIC ของอะมิกาซินต่อเชื้อแบคทีเรียแสดงในตารางที่ 4

ปัจจัยที่มีผลต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียเมื่อระดับยาอยู่ต่ำกว่า MIC (Postantibiotic effect ; PAE) ของอะมิโนกลัยโคไซด์ คือ 1.) ชนิดของเชื้อแบคทีเรียและ MIC ของเชื้อ 2.) ระยะเวลาของการสัมผัส 3.) คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

4.) ความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของยาอะมิโนกลัยโคไซด์ (ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่า PAE มีระยะเวลายาวนานกว่า) ดังนั้นการฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่เหมาะสมโดยการให้ระดับยาอะมิโนกลัยโคไซด์สูงสุดในเลือดสูง เช่น การให้อะมิโนกลัยโคไซด์วันละครั้งน่าจะมึผลต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียยาวนานกว่าการให้แบบเดิม PAE ของยาอะมิโนกลัยโคไซด์ต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดดังตารางที่ 5

ตารางที่ 4 แสดงความเข้มข้นต่ำสุดในเลือดของยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์แต่ละชนิดที่ยับยั้ง 90 % ( MIC<sub>90</sub> ) ต่อเชื้อแต่ละชนิด<sup>2</sup>

ชนิดของเชื้อ	MIC <sub>90</sub> (มคก./มล.)				
	kanamycin	gentamicin	netilmicin	tobramycin	amikacin
<i>Citrobacter freundii</i>	8	0.5	0.25	0.5	1
<i>Enterobacter</i> spp.	4	0.5	0.25	0.5	1
<i>Escherichia coli</i>	16	0.5	0.25	0.5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	0.5	0.25	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	8	4	4	0.5	2
<i>Providencia stuartii</i>	128	8	16	4	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>128	8	32	4	2
<i>Serratia</i> spp.	>64	4	16	16	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	32	2	32	≥64
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0.5	0.25	0.25	16

ตารางที่ 5 แสดง PAE ของยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์<sup>55</sup>

เชื้อ	PAE (ชม.)	
	ในหลอดทดลอง	ในสิ่งมีชีวิต
Methicillin-susceptible		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.6-4.8	2.5-3.4
<i>Escherichia coli</i>	1.8-6.6	1.4-2.1
<i>Klebsella pneumoniae</i>	1.0- >3.5	2.7-6.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.7-6.9	2.9-7.5
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2.8-3.3	.....
<i>Enterobacter cloacae</i>	2.2-4.5	.....
<i>Enterobacter faecalis</i>	1.5-2.5	.....

ดังนั้นเหตุผลของการให้อะมิโนกลัยโคไซด์วันละครั้งมี 3 ประการ<sup>57</sup> คือ

1. อัตราการฆ่าเชื้อขึ้นกับความเข้มข้นของยา
2. มีผลของยาต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียเมื่อระดับยาอยู่ต่ำกว่า MIC ที่ยาวนาน ยังมีขนาดยาสูงยังมีผลนานขึ้น
3. ลดการเกิด adaptive resistance พบว่าการให้ยาในระยะเวลาที่ห่างจะลดการดื้อยาได้ พืชต่อไตและหูมีโอกาสเกิดน้อยกว่าแบบเดิม ในการศึกษาในคนพบว่าในด้านประสิทธิผลการรักษา และพืชต่อไตและหูไม่แตกต่างจากวิธีการบริหารยาแบบเดิม<sup>55</sup>

## การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งในผู้ป่วยเด็ก

สำหรับการศึกษาการให้ยาอะมิกาซินในผู้ป่วยเด็กต่างประเทศ การศึกษาของ . Marik และคณะในปี ค.ศ. 1991 ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของอะมิกาซินในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่มีอาการหนัก หลังจากให้ยาครั้งเดียวขนาด 20 มก./กก. ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 1 ปี และ 15 มก./กก. ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 1 ปี ผลพบว่า Vd จะสูงในผู้ป่วยที่อายุ 6 เดือนถึง 1 ปี Vd เท่ากับ 0.5 ลิตร/กก. ตรงกันข้ามกับผู้ป่วยอายุ 1 ถึง 70 ปี Vd เท่ากับ 0.33 ลิตร/กก. ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีมีการให้ยาในขนาดสูงกว่าแต่ระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือด พบว่าไม่แตกต่างไปจากผู้ป่วยอายุมากกว่า 1 ปี ดังนั้นในทารกแรกเกิดและทารกที่อายุน้อยกว่า 1 ปี ต้องการขนาดยาที่สูงกว่าเพื่อผลในการรักษา<sup>43</sup>

การศึกษาของ Viscoli และคณะในปี ค.ศ. 1991 โดยให้ยาอะมิกาซิน 20 มก./กก. ร่วมกับ ceftazidime ในผู้ป่วยเด็ก 16 รายที่เป็น febrile neutropenia ที่มีการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยผู้ป่วยไม่มีภาวะโรคไตและตับ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยจึงไม่มีการประเมินประสิทธิผล มีผู้ป่วย 1 รายเกิด พิษต่อไต โดยผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาร่วมกับ cyclosporin A ผู้ป่วย 10 รายมีการประเมินพิษต่อหู ซึ่งไม่พบพิษต่อหู<sup>26</sup>

มีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 25 รายให้ยาอะมิกาซิน 20 มก./กก. วันละครั้ง ผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อแกรมลบที่รุนแรง ส่วนใหญ่เป็นกรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) พบว่าผลทางคลินิกดีทั้งหมด ไม่พบพิษต่อไตและหู<sup>58</sup>

การศึกษาของ Kafetzis และคณะ ในปี ค.ศ. 1991 ในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 3 เดือนถึง 14 ปี จำนวน 56 รายได้รับยาอะมิกาซิน 20 มก./กก. วันละครั้งร่วมกับยาอื่น ๆ (โดยมากใช้กับ  $\beta$ -lactam) ในการรักษาภาวะติดเชื้อแกรมลบในโรงพยาบาล ผู้ป่วย 7 รายได้รับยาอะมิกาซินเดี่ยว ๆ สำหรับรักษา *E. coli* ในโรคกรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) 98 % ให้ผลการรักษาที่ดีและไม่พบการเกิดพิษต่อไตและหู<sup>28</sup>

การศึกษากการให้ยารวันละครั้งของอะมิกาซินและ ceftriaxone โดยให้อะมิกาซิน 15 มก./กก. ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็ง พบว่าผลให้ผลการรักษาดี 92 % การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งมีความสะดวก ระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดแตกต่างตั้งแต่ 6.7 ถึง 52.6 มก./ล. (เฉลี่ย 23.9 มก./ล.)

55 % ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดน้อยกว่า 25 มก./ล. มี 10 % ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่า 40 มก./ล. 80% มีระดับยาต่ำสุดในเลือดน้อยที่ไม่สามารถวัดได้<sup>59</sup>

การศึกษาของ Forsyth และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 6 เดือนถึง 12 ปี จำนวน 54 ราย เปรียบเทียบการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัด ขนาดยาอะมิกาซินที่ให้ 15 มก/กก/วัน พบว่าระดับยาสูงสุดของอะมิกาซินในเลือด มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการให้วันละครั้งกับวันละ 2 ครั้ง (  $37.7 \pm 6.9$  มก./ล. และ  $19.5 \pm 3.7$  มก./ล. ตามลำดับ ) ขณะที่ระดับยาต่ำสุดของอะมิกาซินในเลือดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $0.4 \pm 0.4$  มก./ล. และ  $0.4 \pm 0.4$  มก./ล. ตามลำดับ ) ระยะเวลาและยาทั้งหมดที่ใช้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าการให้ยาวันละ 2 ครั้งใช้ระยะเวลานานกว่าและจำนวนยาที่ใช้ทั้งหมดมากกว่าการให้ยาวันละครั้ง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลการรักษา พิษต่อหูและไตของการให้ยาวันละครั้งกับการให้ยาวันละ 2 ครั้ง<sup>29</sup>

### ยังไม่มีการศึกษาการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งในผู้ป่วยเด็กไทย

#### การศึกษาการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งในผู้ป่วยไทย

มีการศึกษาการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งในผู้ใหญ่ การศึกษาของพรรณพิศ สุวรรณกุล และคณะในปี ค.ศ. 1993 การให้อะมิกาซินร่วมกับ ceftriaxone วันละครั้งโดยฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าผลการรักษาได้ผลดี ไม่มีผลข้างเคียง จากการศึกษาบ่งบอกว่า การให้อะมิกาซินร่วมกับ ceftriaxone วันละครั้งให้ผลในเกณฑ์ที่น่าจะใช้ได้ และยังคงลดการทำงานของบุคลากรทางการแพทย์<sup>60</sup>

การศึกษาของดำเกิง ดันธรรมจาริกและ สมบัติ ลีลาสุภาศรี ในปี ค.ศ. 1994 ซึ่งศึกษา ระดับยาและผลข้างเคียงของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้ง ในผู้ป่วยจำนวน 15 ราย ระดับยาอะมิกาซินที่เวลา 1, 12, 18 และ 24 ชั่วโมง หลังให้ยาอะมิกาซิน พบว่าผู้ป่วยที่มี Clcr >90, 70-90, 50-70 มล/นาที ระดับยาสูงสุดในเลือดเป็น  $29 \pm 9.36$ ,  $23.43 \pm 2.97$ ,  $28.69 \pm 3.16$  มก./ล. ตามลำดับ มีจำนวนผู้ป่วย 11 รายใน 15 รายที่ระดับยาในเลือดที่เวลา 12 ชั่วโมง น้อยกว่า 2 มก./ล. และมีผู้ป่วย 1 รายที่มีค่า creatinine สูงขึ้น<sup>61</sup>

## การศึกษาการให้ยาอะมิโนกลัยโคไซด์วันละครั้งในผู้ป่วยเด็กไทย

การศึกษาของอัมพร ณรงค์สันติ ในปี ค.ศ. 1998 ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้เจนดา มัยซินวันละครั้งกับวันละ 2 ครั้งในทารกแรกเกิดไทย โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่อายุน้อยกว่า 7 วันจำนวน 54 ราย พบว่าการให้วันละครั้งไม่ก่อให้เกิดพิษต่อไตมากกว่าการให้วันละ 2 ครั้ง และพบว่าอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตน้อยกว่าการให้วันละ 2 ครั้ง เด็กทุกรายที่ได้รับการรักษาทั้งแบบมีอาการดีขึ้นหลังการรักษา ระยะเวลาการรักษากลุ่มที่ให้วันละครั้งมีแนวโน้มใช้เวลาน้อยกว่าการให้วันละ 2 ครั้ง จากการศึกษาสรุปว่า การให้ยาเจนดามัยซินวันละครั้งเป็นแบบแผนที่เหมาะสมสำหรับทารกที่คลอดครบกำหนด<sup>30</sup>



### บทที่ 3

#### เครื่องมือที่ใช้และวิธีการวิจัย

##### สารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

##### 1. TDx Amikacin

##### 1.1 No. 9508-01, Amikacin Calibrator

มีภาชนะ 6 ขวด (ขวดละ 2.5 มล.) ซึ่งเตรียมจากซีรัมของคนโดยมีความเข้มข้นดังต่อไปนี้

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

วัตถุกันเสีย คือ Sodium azide

##### 1.2 No. 9508-10, Amikacin Control

มีภาชนะ 3 ขวด (ขวดละ 2.5 มล.) ซึ่งเตรียมจากซีรัมของคนโดยมีความเข้มข้นดังต่อไปนี้

ขวด	ความเข้มข้น (เฉลี่ย)(มคก./มล.)
L	4.25 - 5.75 (5.0)
M	13.50 - 16.50 (15.0)
H	27.00 - 33.00 (30.0)

วัตถุกันเสีย คือ Sodium azide



## 1.3 No. 9508, Amikacin Reagent Pack

Amikacin Reagent Pack ประกอบด้วยภาชนะ 3 ขวด

ขวด	ส่วนประกอบ
S	<1% Amikacin Antiserum (sheep) in buffer with protein stabilizer (4.0 mL), preservative: Sodium azide.
T	<0.01% Amikacin Fluorescein tracer in buffer containing surfactant and protein stabilizer (3.5 mL) preservative: Sodium azide.
P	Pretreatment solution. Surfactant in buffer containing protein stabilizer (2.5 mL) preservative: Sodium azide.

## 1.4 Buffer Dilution

สารละลาย buffer เป็น gamma globulin จากวัว ในสารละลาย phosphate buffer  
 วัตถุกันเสีย คือ Sodium azide

## เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. Automated Fluorescence Polarization Analyzer , Diagnostic Division Abbott Laboratories, Inc., Irving, TX<sup>®</sup> , USA.
2. Centrifuge (Clay adans, decton dickins, Inc., USA.)
3. Freezer (Ice Pack Feezer, Mode MRT 791, Electrolux, Inc., Sweden (-24- -30 C<sup>o</sup>) )

## วิธีการวิจัย

### ลักษณะประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรในการวิจัยนี้เป็นผู้ป่วยเด็กที่มารับการรักษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เลือกลุ่มตัวอย่างจำนวนไม่น้อยกว่า 30 ราย โดยได้รับความยินยอมจากผู้ปกครอง กำหนดคุณสมบัติดังนี้

1. อายุตั้งแต่ 3 เดือนถึง 15 ปี
2. เป็นผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล
3. สงสัยหรือได้รับการพิสูจน์ว่าติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ ซึ่งมีข้อบ่งชี้ของการใช้ยาอะมิกาซิน
4. อาจใช้ยาอะมิกาซินเดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นๆ

### คุณสมบัติที่คัดออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์
2. มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยที่ Creatinine clearance น้อยกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร (ดูวิธีการคำนวณในภาคผนวก ก)
3. agranulocytosis (neutrophils  $< 0.1 \times 10^9$  /ลิตร)
4. ภาวะบกพร่องการฟังที่มีระบุในแฟ้มประวัติผู้ป่วย
5. มีการใช้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ 2 อาทิตย์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
6. มีการใช้ยาที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ amphotericin B, cisplatin , furosemide ที่ให้ขนาดยามากกว่า 160 มก./วัน เป็นต้น
7. มีความผิดปกติของ urea, electrolyte หลังจาก fluid resuscitation
8. myasthenia gravis.

## คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

การให้วันละครั้ง (Once-daily dosing): การให้อะมิกาซิน 15-22.5 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง หยอดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ในเวลา 30-60 นาที

การให้ทุก 12 ชั่วโมง (Every 12-hours dosing): การให้อะมิกาซิน 15-22.5 มก./กก. แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง หยอดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ในเวลา 30-60 นาที

## ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและการเก็บรวบรวมข้อมูล

1. คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามที่กำหนดไว้
2. ทบทวนคูประวัติผู้ป่วยและประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย (medication record) เก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยซึ่งได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, อุณหภูมิร่างกายผู้ป่วย, จำนวนเม็ดเลือดขาว, ผลการเพาะเชื้อ, Scr, BUN, electrolyte เป็นต้น (ดูภาคผนวก ข)
3. ผู้ป่วยถูกสุ่ม (Random assignment) ให้ได้รับแบบแผนการรักษาที่แตกต่างกัน โดยวิธีการสลับผู้ป่วย ซึ่งจะแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 2 กลุ่ม คือ
  - กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มที่มีการให้อะมิกาซินวันละครั้ง (once-daily dosing)
  - กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มที่มีการให้อะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง (every 12-hours dosing)
4. การวัดระดับยาอะมิกาซินในเลือด <sup>31-35</sup>

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาอะมิกาซินมาแล้วอย่างน้อย 3 วัน (steady state) ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือด 2 ครั้งๆ ละ 2 มิลลิลิตร ครั้งแรกเจาะเลือดผู้ป่วยภายใน 30 นาทีก่อนที่จะได้รับยาในครั้งต่อไป (trough serum) ส่วนครั้งที่สองเจาะเลือดหลังจากที่ให้ยาเสร็จแล้วครึ่งชั่วโมง (peak serum)

เมื่อได้เลือดผู้ป่วยแล้วนำมาปั่นแยกซีรัม โดยใช้เครื่อง Centrifuge ความเร็วในการปั่น 3000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที

การวิเคราะห์หาระดับยาอะมิกาซินในเลือด ใช้วิธีการ Fluorescence polarization Immunoassay (FPIA) โดยใช้เครื่อง TDx<sup>®</sup> (Abbott)

## 5. การติดตามประสิทธิผลการรักษาและพิษต่อไตของยาอะมิกาซิน

### 5.1 ติดตามประสิทธิผลการรักษาผู้ป่วย (Efficacy)

การประเมินประสิทธิผลการรักษา (Efficacy) พิจารณาจากข้อมูลดังต่อไปนี้<sup>18,27-29</sup>

#### 1. อาการทางคลินิก (Clinical response)

ผลการตอบสนองที่ดีเมื่อ อาการของผู้ป่วยดีขึ้นหรือกลับสู่ภาวะปกติ

- ประเมินจากผู้ป่วยไม่ซึม คือ สามารถดูคนมได้ การเคลื่อนไหวปกติ การตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นปกติ เสียงร้องปกติ

- การหายใจปกติ หรือไม่มีการหายใจลำบาก หรือหยุดหายใจ

ผลการตอบสนองไม่ดีเมื่อ ผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้นดังกล่าวข้างต้น หรือมีอาการทรุดลง

#### 2. อุณหภูมิร่างกายผู้ป่วย (Body temperature)

ผลการตอบสนองที่ดีเมื่อ อุณหภูมิร่างกายของผู้ป่วยกลับสู่ภาวะปกติ น้อยกว่าหรือเท่ากับ

37.5 องศาเซลเซียสอย่างน้อย 2 วัน

ผลการตอบสนองไม่ดีเมื่อ อุณหภูมิร่างกายของผู้ป่วยไม่กลับสู่ภาวะปกติ มากกว่า 37.5 องศาเซลเซียส

ไม่สามารถประเมินได้เมื่อ ผู้ป่วยไม่มีอุณหภูมิผิดปกติตั้งแต่วันแรกของการรักษา

#### 3. จำนวนเม็ดเลือดขาว (white blood cells)

ผลการตอบสนองที่ดีเมื่อ จำนวนเม็ดเลือดขาวกลับสู่ระดับปกติหรือลดลงอย่างน้อย 15% ของค่าที่วัดได้ครั้งแรก

ผลการตอบสนองไม่ดีเมื่อ จำนวนเม็ดเลือดขาวไม่อยู่ระดับปกติหรือลดลงไม่น้อยกว่า 15% ของค่าที่วัดได้ครั้งแรก

ไม่สามารถประเมินได้เมื่อ จำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในระดับปกติตั้งแต่ค่าที่วัดได้ครั้งแรก

#### 4. ผลการเพาะเชื้อ (Culture) โดยแปลผลดังนี้

ผลการตอบสนองดีเมื่อ - ผลการเพาะเชื้อแสดงว่าเชื้อถูกขจัดหมด

- มีเชื้ออื่นขึ้นใหม่โดยไม่มีอาการบ่งชี้ของการติดเชื้อ

ผลการตอบสนองไม่ดีเมื่อ

- ผลการเพาะเชื้อ พบว่ายังมีเชื้ออยู่

- มีเชื้ออื่นขึ้นใหม่ โดยมีอาการบ่งชี้ของการติดเชื้อ

ไม่สามารถประเมินได้เมื่อ - เชื้อไม่ขึ้นภายใน 72 ชั่วโมงของการเพาะเชื้อ

สรุปหลักเกณฑ์ของการประเมินประสิทธิผลการรักษา (Efficacy) สำหรับผู้ป่วยที่มีประสิทธิผลการรักษา (Efficacy) ที่ดี พิจารณาจากผลการตอบสนองทางคลินิกในข้อ 1 ดี ร่วมกับมีข้อมูลผลการตอบสนองในข้อ 2-4 ดีหรือไม่สามารถประเมินได้ ส่วนผู้ป่วยที่มีประสิทธิผลการรักษาที่ไม่ดี พิจารณาจากผลการตอบสนองทางคลินิกในข้อ 1 ไม่ดีร่วมกับมีการตอบสนองในข้อ 2-4 ไม่ดีหรือไม่สามารถประเมินได้

#### 5.2 ติดตามพิษต่อไต (Nephrotoxicity) <sup>4,18,29-34</sup>

ติดตามระดับ serum creatinine ก่อนให้การรักษาและทุก 3-5 วันระหว่างการรักษา ในระหว่างการรักษาดักระดับ serum creatinine เพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./ดล. จากค่าที่วัดได้ในครั้งแรก เกสัชกรแจ้งแพทย์ ประเมินพิษต่อไตเมื่อระดับ serum creatinine สูงขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./ดล. จากค่าที่วัดได้ในครั้งแรก

ติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของ U/A, BUN, electrolyte

5.3 ติดตามอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ในผู้ป่วยเด็กที่สามารถบอกอาการได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน เป็นต้น (การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ดูภาคผนวก ค)

6. หาค่าเฉลี่ยยาอะมิกาซินที่ผู้ป่วยได้รับและระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาอะมิกาซิน สำหรับการให้ยาวันละครั้งและการให้ทุก 12 ชั่วโมง

### การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย, การหาประสิทธิภาพและพิษต่อไตของการให้ยาอะมิกาซิน ใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics)
2. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือดของยาอะมิกาซินในการให้วันละครึ่งกับการให้ทุก 12 ชั่วโมง ใช้สถิติที (T-test)
3. เปรียบเทียบประสิทธิภาพและพิษต่อไตของการให้ยาอะมิกาซินวันละครึ่งกับการให้ทุก 12 ชั่วโมง ใช้สถิติไคสแควร์ (Chi-square test)
4. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของยาอะมิกาซินที่ผู้ป่วยได้รับและระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาของการให้ยาอะมิกาซินวันละครึ่งกับการให้ทุก 12 ชั่วโมง ใช้สถิติที (T-test)



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 58 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง จำนวน 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.4 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.6 ตารางที่ 1.1 และตารางที่ 1.2 แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมงตามลำดับ จากข้อมูลดังกล่าวพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งทั้งหมดมีจำนวน 31 ราย แบ่งเป็นเพศชายจำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.3 และเพศหญิงจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.7 กลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมงทั้งหมดมีจำนวน 27 ราย แบ่งเป็น เพศชายจำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 63 และเพศหญิงจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 37 ดังในรูปที่ 1.1

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่ม พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มมีจำนวนเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน และขนาดยาที่แพทย์นิยมสั่งจ่ายในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม คือ 15 มก./กก./วัน ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ขนาดยาที่แพทย์สั่ง (มก./กก./วัน) ขนาดยาที่คำนวณได้ (มก./วัน) และขนาดยาที่ใช้จริง (มก./วัน) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า  $P > 0.05$  ดังในตารางที่ 1.3

ตารางที่ 1.1: ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง

อันดับ ของ ผู้ป่วย	เพศ	อายุ (เดือน)	น้ำหนัก (กก.)	ส่วนสูง (ซม.)	ขนาดยา ที่แพทย์สั่ง (มก./กก./วัน)	ขนาดยา ที่คำนวณได้ (มก./วัน)	ขนาดยา ที่ใช้จริง (มก./วัน)
1	ชาย	11	7.5	74	15	112.5	120
2	หญิง	59	15	102	15	225	220
3	หญิง	6	6.2	64	15	93	90
4	ชาย	5	5.4	59	15	81	75
5	หญิง	5	4.6	61	20	92	100
6	หญิง	12	8.8	81	15	132	125
7	ชาย	22	18.2	91	15	273	270
8	ชาย	9	3.4	58	15	51	50
9	หญิง	38	11.6	98	15	174	170
10	หญิง	14	8.5	78	15	128	125
11	ชาย	31	12.6	90	15	189	180
12	หญิง	35	12	84	15	180	180
13	หญิง	4	4	56	15	60	60
14	ชาย	3	3.8	56	20	76	80
15	ชาย	6	5.2	62	15	78	75
16	ชาย	22	11	88	20	220	250
17	ชาย	52	16	99	15	240	240
18	หญิง	5	6.1	61	15	91.5	90
19	ชาย	3	3.7	55.5	15	55.5	50
20	ชาย	7	6.1	60	15	91.5	90
21	ชาย	10	4.75	55	20	95	100
22	ชาย	13	6.05	68	20	121	120
23	ชาย	21	12.7	79	15	191	180
24	ชาย	8	6.4	58	20	128	130
25	หญิง	140	20	128	15	300	300



ตารางที่ 1.1 (ต่อ)

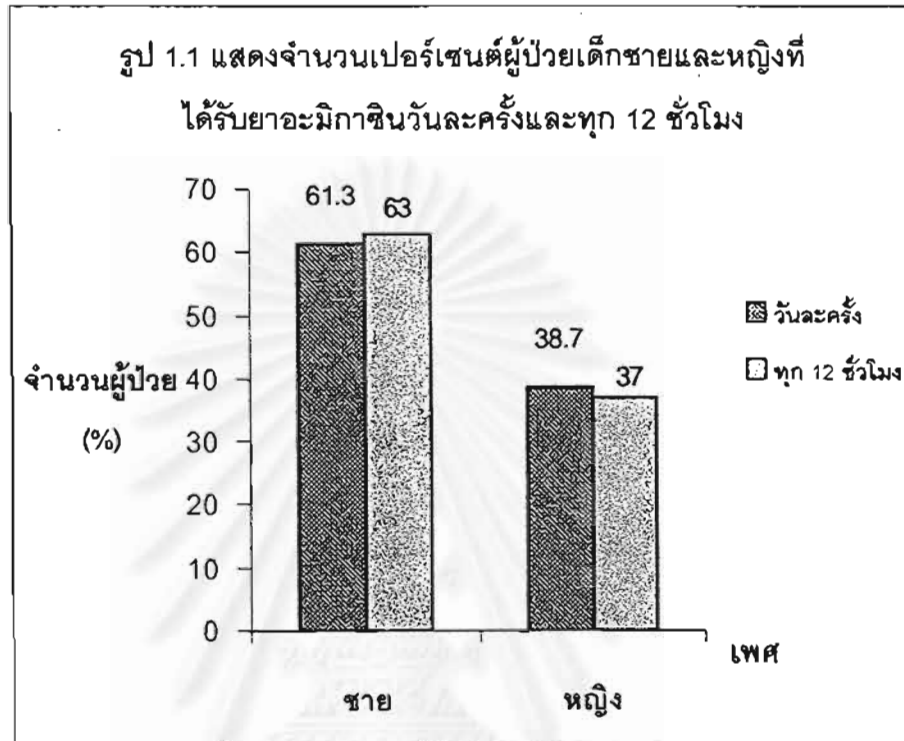
อันดับ ของ ผู้ป่วย	เพศ	อายุ (เดือน)	น้ำหนัก (กก.)	ส่วนสูง (ซม.)	ขนาดยา ที่แพทย์สั่ง (มก./กก./วัน)	ขนาดยา ที่คำนวณได้ (มก./วัน)	ขนาดยา ที่ใช่จริง (มก./วัน)
26	ชาย	75	8.5	75	15	128	125
27	ชาย	10	8	65	15	120	120
28	หญิง	7	4.3	58	15	64.5	65
29	ชาย	4	3.7	55	20	74	80
30	หญิง	12	3.7	57	15	55.5	55
31	ชาย	16	6.8	70	20	136	150
N=31							
Mean±	ชาย 19	21.44±	8.21±	72.43±	16.29±	130.79±	131.45±
SD	หญิง 12	28.2	4.55	17.95	2.22	67.17	67.63
(Range)		(3-140)	(3.4-20.0)	(55-128)	(15-20)	(51-300)	(50-300)

ตารางที่ 1.2: ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง

อันดับ ของ ผู้ป่วย	เพศ	อายุ (เดือน)	น้ำหนัก (กก.)	ส่วนสูง (ซม.)	ขนาดยา ที่แพทย์สั่ง (มก./กก./วัน)	ขนาดยา ที่คำนวณได้ (มก./วัน)	ขนาดยา ที่ใช้จริง (มก./วัน)
1	หญิง	23	7.5	79	15	112.5	120
2	ชาย	15	8.3	79	15	124.5	120
3	หญิง	20	9.5	75	15	142.5	140
4	ชาย	72	19.1	110	15	286.5	300
5	ชาย	5	8.3	64	15	124.5	120
6	หญิง	12	7.5	74	15	112.5	120
7	ชาย	16	7	69	15	105	100
8	ชาย	10	12	80	15	180	180
9	หญิง	68	14.9	106	15	223.5	230
10	หญิง	7	7.9	66	15	118.5	120
11	ชาย	11	8.8	74	15	132	130
12	ชาย	154	38	140	15	570	560
13	ชาย	68	10	89	15	150	150
14	ชาย	3	3.6	55	15	54	54
15	ชาย	5	4.4	59	15	66	70
16	หญิง	4	3.8	60	15	57	60
17	ชาย	9	2.5	44	20	50	50
18	ชาย	17	9.2	79	15	138	130
19	ชาย	17	7.9	75	15	118.5	120
20	ชาย	65	19.1	106	15	286.5	280
21	หญิง	4	3.5	52.5	15	52.5	50
22	ชาย	13	9.2	75	15	138	120
23	ชาย	10	7.9	65	15	118.5	120
24	หญิง	23	8.3	77.5	20	166	200

ตารางที่ 1.2 (ต่อ)

อันดับ ของ ผู้ป่วย	เพศ	อายุ (เดือน)	น้ำหนัก (กก.)	สวมนสูง (ซม.)	ขนาดยา ที่แพทย์สั่ง (มก./กก./วัน)	ขนาดยา ที่คำนวณได้ (มก./วัน)	ขนาดยา ที่ใช้จริง (มก./วัน)
25	หญิง	109	28	124	15	420	420
26	ชาย	129	22	98	15	330	320
27	หญิง	37	13	93	15	195	200
N=27							
Mean±	ชาย 17 หญิง 10	34.3±	11.16±	80.30±	15.37±	169.35±	169.78±
SD		41.08	8.02	22.22	1.33	119.52	118.54
(Range)		(3-154)	(2.5-38.0)	(44-140)	(15-20)	(50-570)	(50-560)



ตารางที่ 1.3: เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง กับทุก 12 ชั่วโมง

	Mean $\pm$ SD (Range)		P value
	กลุ่มที่ได้วันละครั้ง (N=31)	กลุ่มที่ได้ทุก 12 ชั่วโมง (N=27)	
อายุ (เดือน)	21.44 $\pm$ 28.20 (3-140)	34.30 $\pm$ 41.08 (3-154)	0.166
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	8.21 $\pm$ 4.55 (3.4-20.0)	11.16 $\pm$ 8.02 (2.5-38.0)	0.086
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	72.43 $\pm$ 17.95 (55-128)	80.30 $\pm$ 22.22 (44-140)	0.142
ขนาดยาที่แพทย์สั่ง (มก./กก./วัน)	16.29 $\pm$ 2.22 (15-20)	15.37 $\pm$ 1.33 (15-20)	0.07
ขนาดยาที่คำนวณได้ (มก./วัน)	130.79 $\pm$ 67.17 (51-300)	169.35 $\pm$ 119.52 (50-570)	0.13
ขนาดยาที่ใช้จริง (มก./วัน)	131.45 $\pm$ 67.63 (50-300)	169.78 $\pm$ 118.54 (50-560)	0.13

ใช้วิธีวิเคราะห์ T-test

## 2. ระดับยาอะมิกาซินในเลือด

ผลการศึกษาระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง และทุก 12 ชั่วโมง มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 58 ราย ดังแสดงในตารางที่ 2.1 และ 2.2 โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งมีจำนวนผู้ป่วย 31 ราย มีค่าระดับยาสูงสุดในเลือดเท่ากับ  $27.58 \pm 11.85$  มคก./มล. และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมงมีจำนวนผู้ป่วย 27 ราย มีค่าระดับยาสูงสุดในเลือดเท่ากับ  $16.23 \pm 7.56$  มคก./มล. จากผลการศึกษาค้นคว้าพบว่าค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับยาสูงสุดในเลือดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.001$  ดังในตารางที่ 2.3 สำหรับระดับยาต่ำสุดในเลือด ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่น้อยกว่า 0.8 มคก./มล. จะไม่สามารถหาค่าได้ เนื่องจากเครื่องวัดระดับยาในเลือด (TDx<sup>®</sup>) มีความไว (sensitivity) เท่ากับ 0.8 มคก./มล. ผลการศึกษาพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ไม่สามารถหาค่าระดับยาต่ำสุดในเลือด ( $< 0.8$  มคก./มล.) มีจำนวนทั้งหมด 45 ราย คิดเป็นร้อยละ 77.6 ส่วนผู้ป่วยที่หาค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดได้ (0.8-6.6 มคก./มล.) มีจำนวนเพียง 13 รายเท่านั้น คิดเป็นร้อยละ 22.4 โดยมีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งมีระดับยาต่ำสุดในเลือด มีค่าเท่ากับ 6.6 มคก./มล. นอกนั้นจะมีค่าอยู่ในช่วง 0.8-1.7 มคก./มล. ในจำนวนผู้ป่วย 13 รายนี้แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.4 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.9

สำหรับในต่างประเทศ ในปี ค.ศ. 1991 Kafetzis และคณะ<sup>28</sup> ได้ทำการศึกษาระดับยาอะมิกาซินในเลือดและเภสัชจลศาสตร์ของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งในผู้ป่วยเด็กจำนวน 56 ราย โดยได้รับยาอะมิกาซิน 20 มก./กก. พบว่าผู้ป่วยเกือบทุกรายไม่สามารถหาค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดได้ และในปี ค.ศ. 1994 Bouffet และคณะ<sup>27</sup> พบว่าผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็ง จำนวน 155 ราย ได้รับยาอะมิกาซิน 15 มก./กก. วันละครั้ง มีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 85 ที่ไม่สามารถหาค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดได้ ผลการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kafetzis และ Bouffet โดยพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่สามารถหาค่าระดับยาต่ำสุดในเลือด คิดเป็นร้อยละ 77.6 การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้มีผู้ป่วย 1 รายจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งมีค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดเท่ากับ 6.6 มคก./มล. ซึ่งเป็นค่าที่สูงมากเมื่อเปรียบเทียบกับค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทั้งหมดและเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับผลการศึกษาในต่างประเทศก็พบว่า ไม่มีการศึกษาใดเลยที่มีค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดสูงมากเท่านี้ และเนื่องจากในผู้ป่วยรายนี้ระดับยาสูงสุด

ในเลือดไม่มีค่าสูงผิดปกติและภาวะการทำงานของไตในผู้ป่วยรายนี้ปกติ ดังนั้นระดับยาต่ำสุดในเลือดของผู้ป่วยรายนี้ที่สูงผิดปกติมาก อาจเกิดจากความผิดพลาดจากการบริหารยาอะมิกาซินได้

การศึกษาของ Marik และคณะในปี ค.ศ. 1991<sup>43</sup> ในผู้ป่วยเด็กที่อายุมากกว่า 1 ปี และได้รับยาอะมิกาซิน 15 มก./กก. พบว่าระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดของผู้ป่วยเด็กที่อายุมากกว่า 1 ปีที่ให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ  $33.75 \pm 4.77$  และ  $19.42 \pm 3.06$  มคก./มล. ตามลำดับ ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี และได้รับยาอะมิกาซิน 20 มก./กก. พบว่าระดับยาสูงสุดในเลือดของการให้วันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ  $33.92 \pm 6.52$  และ  $18.70 \pm 4.03$  มคก./มล. ส่วนผลการศึกษาครั้งนี้ได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามช่วงอายุโดยคำนึงถึงปัจจัยภาวะการทำงานของไตและปริมาตรการกระจายยา<sup>43</sup> พบว่าระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดของผู้ป่วยเด็กไทยช่วงอายุ 3 ถึง 6 เดือนที่ให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ  $25.68 \pm 6.28$  และ  $13.66 \pm 4.68$  มคก./มล. ตามลำดับ ช่วงอายุมากกว่า 6 เดือนถึง 1 ปี ระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดมีค่าเท่ากับ  $25.02 \pm 13.72$  และ  $13.93 \pm 5.03$  มคก./มล. และช่วงอายุมากกว่า 1 ปีระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดมีค่าเท่ากับ  $30.68 \pm 13.46$  และ  $17.89 \pm 8.80$  มคก./มล. เมื่อเปรียบเทียบระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดช่วงอายุมากกว่า 1 ปี ในขนาดยาที่ให้ 15 มก./กก. พบว่าผลการศึกษาไม่แตกต่างจากการศึกษาของ Marik และคณะ

เมื่อเปรียบเทียบช่วงอายุต่าง ๆ กับระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง ดังในตารางที่ 2.5 พบว่าระดับยาสูงสุดในเลือดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P > 0.05$  เช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง ดังในตารางที่ 2.6

ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่าทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและกลุ่มที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมงมีความแตกต่างกันมากของระดับยาสูงสุดในเลือด โดยพบว่าระดับยาสูงสุดในเลือดของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้ง มีค่าตั้งแต่ 9.8 ถึง 66.9 มคก./มล. ขณะที่การให้ยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมงมีค่าตั้งแต่ 6.5 ถึง 48.8 มคก./มล. ทั้งนี้อาจเป็นเพราะในผู้ป่วยเด็กมีความผันแปรของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ เช่น อายุ, โรคที่ผู้ป่วยเป็น เป็นต้น

เมื่อพิจารณาดูระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดที่อยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา ดังตารางที่ 2.7 และ 2.8 โดยมีช่วงที่กำหนดดังนี้ การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้ง ระดับยาสูงสุดในเลือดที่ให้ผลในการรักษา มีค่าเท่ากับ 20-40 มคก./มล.<sup>18,29</sup> ส่วนการให้ยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง ระดับยา

สูงสุดในเลือดที่ให้ผลในการรักษา มีค่าเท่ากับ 15-30 มคก./มล.<sup>33-35</sup> พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงสุดในเลือดอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษา คิดเป็นร้อยละ 71 ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมง ที่มีจำนวนผู้ป่วยเพียงร้อยละ 44.4 เท่านั้น สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง พบว่าเมื่อระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา คือ 20-40 มคก./มล. จำนวนผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิผลที่ดี คิดเป็นร้อยละ 76.2 ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิผลที่ดีเมื่อคิดเป็นร้อยละมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงสุดในเลือดน้อยกว่า 20 มคก./มล. และผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่า 40 มคก./มล. ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมงเช่นเดียวกัน พบว่าเมื่อระดับยาอะมิกาซินสูงสุดในเลือดอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา คือ 15-30 มคก./มล. จำนวนผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิผลที่ดี คิดเป็นร้อยละ 82 ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิผลที่ดีเมื่อคิดเป็นร้อยละมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงสุดในเลือดน้อยกว่า 15 มคก./มล. และผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่า 30 มคก./มล.

เมื่อพิจารณาดูระดับยาอะมิกาซินต่ำสุดในเลือดที่ไม่ทำให้เกิดพิษ ดังในตารางที่ 2.9 และ 2.10 โดยมีช่วงที่กำหนดดังนี้ การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้ง ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ไม่ทำให้เกิดพิษ มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มคก./มล.<sup>18,29</sup> ส่วนการให้ยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ไม่ทำให้เกิดพิษ มีค่าน้อยกว่า 10 มคก./มล.<sup>33-35</sup> พบว่าระดับยาต่ำสุดในเลือดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เกือบทั้งหมดมีค่าไม่เกินช่วงที่กำหนด ยกเว้นมีผู้ป่วย 1 รายของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดเท่ากับ 6.6 มคก./มล. ซึ่งสูงกว่าช่วงที่กำหนด



ตารางที่ 2.1: ระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง

อันดับ ของผู้ป่วย	ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	ระดับยาต่ำสุดในเลือด (มคก./มล.)
1	14.8	<0.8
2	30.3	6.6
3	21.7	<0.8
4	17.9	<0.8
5	36.5	<0.8
6	27.6	<0.8
7	25.7	<0.8
8	15.8	<0.8
9	9.8	<0.8
10	22.1	<0.8
11	21.7	<0.8
12	66.9	<0.8
13	21.1	<0.8
14	26.4	1.1
15	29.9	1.1
16	22.6	0.8
17	36.8	1.4
18	27.5	<0.8
19	18.8	<0.8
20	11.7	<0.8
21	31.6	<0.8
22	30.3	1.7
23	23.8	<0.8
24	55	<0.8
25	35.1	<0.8

ตารางที่ 2.1 (ต่อ)

อันดับ ของผู้ป่วย	ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	ระดับยาดำสุดในเลือด (มคก./มล.)
26	37.7	<0.8
27	25.4	<0.8
28	12.5	<0.8
29	31.3	<0.8
30	30.8	<0.8
31	35.9	<0.8
N=31 Mean±SD ( Range )	N=31 27.58±11.85 ( 9.8-66.9 )	N=31 -

ตารางที่ 2.2: ระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซิน  
ทุก 12 ชั่วโมง

อันดับ ของผู้ป่วย	ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	ระดับยาต่ำสุดในเลือด (มคก./มล.)
1	11.6	<0.8
2	16.6	<0.8
3	15.2	1.0
4	13.9	<0.8
5	11.6	<0.8
6	6.5	<0.8
7	19.6	0.9
8	16.9	<0.8
9	17.7	1.0
10	21.5	<0.8
11	14	<0.8
12	48.8	<0.8
13	15.8	1.0
14	11.5	<0.8
15	13.6	<0.8
16	21.7	<0.8
17	12	<0.8
18	12.9	<0.8
19	13.6	<0.8
20	21.3	<0.8
21	9.9	<0.8
22	16.4	1.7
23	12.7	0.8
24	17.7	0.8
25	10.2	<0.8

ตารางที่ 2.2 (ต่อ)

อันดับ ของผู้ป่วย	ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	ระดับยาค่ำสุดในเลือด (มคก./มล.)
26	14.5	<0.8
27	20.4	<0.8
N=27 Mean±SD ( Range )	N=27 16.23±7.56 ( 6.5-48.8 )	N=27 -

ตารางที่ 2.3: เปรียบเทียบระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซิน วันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง

ระดับยา	Mean±SD (Range)		P value
	วันละครั้ง	ทุก 12 ชั่วโมง	
ระดับยาสูงสุดในเลือด (มกก./มล.)	27.58±11.85 (9.8-66.9) (N=31)	16.23±7.56 (6.5-48.8) (N=27)	<0.001

ใช้วิธีวิเคราะห์ T-test



ตารางที่ 2.4: เปรียบเทียบช่วงอายุต่าง ๆ และระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง

ช่วงอายุ	จำนวนผู้ป่วย (%)		Mean±SD	
			ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	
	วันละครั้ง (N=31)	ทุก 12 ชั่วโมง (N=27)	วันละครั้ง (N=31)	ทุก 12 ชั่วโมง (N=27)
3-6 เดือน	9 (29)	5 (18.5)	25.68±6.28	13.66±4.68
>6 เดือน-1 ปี	9 (29)	6 (22.2)	25.02±13.72	13.93±5.03
>1 ปี	13 (42)	16 (59.3)	30.68±13.46	17.89±8.80

ตารางที่ 2.5 : เปรียบเทียบช่วงอายุต่าง ๆ และระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง

เปรียบเทียบช่วงอายุ	Mean±SD	P value
	ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	
3-6 เดือน และ >6 เดือน-1 ปี	25.68±6.28 และ 25.02±13.72	0.908
3-6 เดือน และ >1 ปี	25.68±6.28 และ 30.68±13.46	0.343
>6 เดือน-1 ปี และ >1 ปี	25.02±13.72 และ 30.68±13.46	0.284

ใช้วิธีวิเคราะห์ Paired T-test

ตารางที่ 2.6 : เปรียบเทียบช่วงอายุต่าง ๆ และระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง

เปรียบเทียบช่วงอายุ	Mean+SD	P value
	ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	
3-6 เดือน และ >6 เดือน-1 ปี	13.66±4.68 และ 13.93±5.03	0.953
3-6 เดือน และ >1 ปี	13.66±4.68 และ 17.89±8.80	0.287
>6 เดือน-1 ปี และ >1 ปี	13.93±5.03 และ 17.89±8.80	0.286

ใช้วิธีวิเคราะห์ Paired T-test

ตารางที่ 2.7 : ระดับยาสูงสุดที่เหลือที่อยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง

ระดับยาสูงสุดที่เหลือ (มคก./มล.)	จำนวนผู้ป่วย (%) (N=31)	จำนวนผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิผลที่ดี (%) (N=30)
> 40	2 (6.4)	0 (0)
20-40	22 (71.0)	16 (76.2) *
< 20	7 (22.6)	4 (57)
<b>รวม</b>	<b>31(100)</b>	<b>20 (66.7)</b>

\* มีผู้ป่วย 1 ราย พบเชื้อดื้อยาไม่มีการประเมินประสิทธิผล

ตารางที่ 2.8 : ระดับยาสูงสุดที่เหลือที่อยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง

ระดับยาสูงสุดที่เหลือ (มคก./มล.)	จำนวนผู้ป่วย (%) (N=27)	จำนวนผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิผลที่ดี (%) (N=25)
>30	1 (3.7)	0 (0)
15-30	12 (44.4)	9 (82) *
< 15	14 (51.9)	7 (53.8) *
<b>รวม</b>	<b>27 (100)</b>	<b>16 (64)</b>

\* มีผู้ป่วย 1 ราย พบเชื้อดื้อยาไม่มีการประเมินประสิทธิผล



ตารางที่ 2.9 : ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ไม่ทำให้เกิดพิษของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง

ระดับยาต่ำสุดในเลือด (มคก./มล.)	จำนวนผู้ป่วย (%)
$\leq 5$	30 (96.7)
$> 5$	1 (3.2)
รวม	31 ( 100 )

ตารางที่ 2.10 : ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ไม่ทำให้เกิดพิษของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง

ระดับยาต่ำสุดในเลือด (มคก./มล.)	จำนวนผู้ป่วย (%)
$< 10$	27 (100)
$\geq 10$	0 (0)
รวม	27 ( 100 )

### 3. ประสิทธิภาพของการให้อะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง

ประสิทธิภาพของการรักษาพิจารณาจากอาการทางคลินิก คุณภาพมีร่างกายของผู้ป่วย จำนวนเม็ดเลือดขาว และผลการเพาะเชื้อ ซึ่งมีผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 3.1 และ 3.2 พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่สามารถติดตามประสิทธิภาพได้มีจำนวน 55 รายจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 58 ราย เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่ผลการเพาะเชื้อพบว่าเชื้อดื้อต่อยาอะมิกาซิน จึงไม่มีการประเมิน ประสิทธิภาพ ในจำนวนผู้ป่วย 3 รายนี้ แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง จำนวน 1 รายและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ราย

ตารางที่ 3.3 และ 3.4 แสดงข้อบ่งชี้ของการใช้ยา ระดับยาสูงสุดในเลือด ระยะเวลาที่ได้รับยาและประสิทธิภาพของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง ตามลำดับ และจากตารางที่ 3.5 พบว่าระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง มีค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานมีค่าเท่ากับ  $27.75 \pm 12.01$  และ  $16.45 \pm 7.75$  มคก./มล. ตามลำดับ พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.001$  ระยะเวลาที่ได้รับยา มีค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ  $9.17 \pm 3.62$  และ  $10.96 \pm 3.51$  วัน ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P > 0.05$  เมื่อพิจารณาจำนวนยาอะมิกาซินทั้งหมดที่ใช้ในการรักษา พบว่ามีค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ  $1,174.33 \pm 894.49$  และ  $1,902.84 \pm 1,403.29$  มก. ตามลำดับ มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.05$  พบว่าการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งมีการใช้ยาน้อยกว่าการให้ยาทุก 12 ชั่วโมง

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้อะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมงดังในตารางที่ 3.6 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P > 0.05$  จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งทั้งหมด 30 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิภาพที่ดี 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7 ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมงมีทั้งหมด 25 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิภาพที่ดี 16 ราย คิดเป็น ร้อยละ 64 ดังในรูปที่ 3.1

เมื่อพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพการรักษาของยาอะมิกาซิน เช่น อายุ เพศ โรคที่ผู้ป่วยใช้ยา จึงได้ทำการเปรียบเทียบโดยมีการจับคู่ผู้ป่วยในด้านอายุ เพศ และโรคที่ผู้

ป่วยใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 15 คู่ ดังแสดงในตารางที่ 3.7 ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้อะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P > 0.05$

ตารางที่ 3.8 แสดงโรคที่ผู้ป่วยใช้ยาอะมิกาซินในการรักษาและประสิทธิผลการรักษาของยาอะมิกาซินพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวันละครั้งใช้ยาในการรักษาโรคปอดอักเสบมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 80.6 รองลงไปเป็นโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ คิดเป็นร้อยละ 6.5 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมงใช้ยาในการรักษาโรคปอดอักเสบมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 55.6 รองลงไปเป็น febrile neutropenia คิดเป็นร้อยละ 14.8

เมื่อพิจารณาโรคที่ใช้ยาอะมิกาซินในการรักษาทั้งจำนวนผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิผลที่ดี พบว่าในการรักษาโรคปอดอักเสบ การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งให้ประสิทธิผลที่ดี คิดเป็นร้อยละ 62.5 และทุก 12 ชั่วโมงให้ประสิทธิผลที่ดีคิดเป็นร้อยละ 53.8 เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาอะมิกาซินในการรักษาโรคปอดอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมง ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P > 0.05$  ในการรักษาโรคทางเดินปัสสาวะอักเสบพบว่าทั้งการให้อะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมงให้ประสิทธิผลที่ดี คิดเป็นร้อยละ 100 สำหรับโรคติดเชื้ออื่น ๆ ที่ใช้ยาอะมิกาซินในการรักษาไม่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยมีไม่มาก

จากการศึกษาพบว่าในการรักษาโรคติดเชื้อนี้มีการใช้ยาอะมิกาซินร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นๆ พบว่า ยาในกลุ่ม cephalosporins มีการใช้ร่วมมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 58.6 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทั้งหมด กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอะมิกาซินวันละครั้ง ใช้ยาในกลุ่ม cephalosporins คิดเป็นร้อยละ 67.7 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 48.2 สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง กลุ่มยาที่ใช้ร่วมอันดับรองลงไปเป็นยาในกลุ่ม penicillins และมีการใช้อะมิกาซินเดี่ยว ๆ คิดเป็นร้อยละ 6.5 เท่า ๆ กัน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมง กลุ่มยาที่ใช้ร่วมอันดับรองลงไปเป็นยาในกลุ่ม penicillins คิดเป็นร้อยละ 22.2 ใช้อะมิกาซินเดี่ยว ๆ หรือร่วมกับยาในกลุ่ม cephalosporins และ penicillins คิดเป็นร้อยละ 11.1 เท่า ๆ กัน ตามลำดับ ดังในตารางที่ 3.9

ตารางที่ 3.1: แสดงอาการทางคลินิก อุณหภูมิร่างกาย จำนวนเม็ดเลือดขาว ผลการเพาะเชื้อ และประสิทธิผลของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง

อันดับ ของผู้ป่วย	อาการ ทางคลินิก	อุณหภูมิร่างกาย	จำนวนเม็ดเลือดขาว	ผลการเพาะเชื้อ	ประสิทธิผล
1	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่ดี
2	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
3	ดี	ไม่ดี	ดี	ไม่ดี	ไม่ดี
4	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
5	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
6	ดี	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
7	ดี	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
8	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ไม่ดี
9	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
10	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
11	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่ดี
12	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่ดี	ไม่ดี
13	ดี	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
14	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่ดี
15	ดี	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
17	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
18	ดี	ดี	ดี	ดี	ดี
19	ดี	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
20	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
21	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
22	ไม่ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ไม่ดี
23	ดี	ดี	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่ดี
24	ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่ดี

ตารางที่ 3.1 (ต่อ)

อันดับ ของผู้ป่วย	อาการ ทางคลินิก	อุณหภูมิร่างกาย	จำนวนเม็ดเลือดขาว	ผลการเพาะเชื้อ	ประสิทธิผล
25	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
26	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
27	ดี	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
28	ไม่ดี	ไม่ดี	ดี	ไม่ดี	ไม่ดี
29	ดี	ดี	ดี	ดี	ดี
30	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
31	ดี	ดี	ดี	ดี	ดี
N=30					

ตารางที่ 3.2: แสดงอาการทางคลินิก อุณหภูมิร่างกาย , จำนวนเม็ดเลือดขาว ผลการเพาะเชื้อ และประสิทธิผลของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง

อันดับ ของผู้ป่วย	อาการ ทางคลินิก	อุณหภูมิร่างกาย	จำนวนเม็ดเลือดขาว	ผลการเพาะเชื้อ	ประสิทธิผล
1	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
2	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่ดี	ไม่ดี
3	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
4	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
5	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
6	ดี	ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่ดี
7	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
9	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
10	ดี	ดี	ดี	ดี	ดี
11	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
12	ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ไม่ดี
13	ดี	ดี	ดี	ดี	ดี
14	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่ดี	ดี	ไม่ดี
15	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
16	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
17	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ดี
18	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่ดี
19	ดี	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่ดี
20	ดี	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
22	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่ดี
23	ไม่ดี	ไม่ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่ดี
24	ดี	ดี	ดี	ดี	ดี
25	ไม่ดี	ไม่ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี	ไม่ดี
26	ดี	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
27	ดี	ดี	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่สามารถประเมินได้	ดี
N=25					

ตารางที่ 3.3 : ข้อบ่งชี้การให้ยา ระดับยาสูงสุดในเลือด ระยะเวลาที่ได้รับยาและ ประสิทธิภาพในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง

อันดับ ของผู้ป่วย	ข้อบ่งชี้การให้ยา	ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)	ประสิทธิผล
1	pneumonia	14.8	3	ไม่ดี
2	pneumonia	30.3	14	ดี
3	pneumonia	21.7	10	ไม่ดี
4	pneumonia	17.9	14	ดี
5	pneumonia	36.5	14	ดี
6	UTI	27.6	8	ดี
7	UTI	25.7	5	ดี
8	pneumonia	15.8	12	ไม่ดี
9	pneumonia	9.8	8	ดี
10	pneumonia	22.1	12	ดี
11	pneumonia	21.7	5	ไม่ดี
12	pneumonia	66.9	3	ไม่ดี
13	pneumonia	21.1	5	ดี
14	pneumonia	26.4	3	ไม่ดี
15	pneumonia	29.9	7	ดี
17	pneumonia	36.8	13	ดี
18	pneumonia	27.5	8	ดี
19	pneumonia	18.8	12	ดี
20	pneumonia	11.7	8	ดี
21	pneumonia	31.6	9	ดี
22	pneumonia	30.3	7	ไม่ดี
23	pneumonia	23.8	12	ไม่ดี
24	febrile neutropenia	55	9	ไม่ดี
25	septic joint	35.2	14	ดี

ตารางที่ 3.3 (ต่อ)

อันดับ ของผู้ป่วย	ข้อบ่งชี้การไ้ช้ยา	ระดับยาสูงสุดเลือด (มคก./มล.)	ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)	ประสิทธิผล
26	pneumonia, acute otitis media	37.7	5	ดี
27	colitis	25.4	11	ดี
28	pneumonia	12.5	9	ไม่ดี
29	pneumonia	31.3	11	ดี
30	pneumonia	30.8	15	ดี
31	pneumonia	35.9	9	ดี
N=30 Mean±SD (Range)		N=30 27.75±12.01 (9.8-66.9)	N=30 9.17±3.62 (3-15)	N=30 ดี 20 ราย ไม่ดี 10 ราย



ตารางที่ 3.4: ข้อบ่งชี้การให้ยา ระดับยาสูงสุดในเลือด ระยะเวลาที่ได้รับยาและ ประสิทธิภาพในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง

อันดับ ของผู้ป่วย	ข้อบ่งชี้การให้ยา	ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)	ประสิทธิผล
1	pneumonia	11.6	9	ดี
2	pneumonia	16.6	7	ไม่ดี
3	pneumonia	15.2	10	ดี
4	sepsis	13.9	14	ดี
5	pneumonia, acute otitis media	11.6	10	ดี
6	pneumonia	6.5	14	ไม่ดี
7	pneumonia	19.6	13	ดี
9	febrile neutropenia	17.7	10	ดี
10	UTI	21.5	6	ดี
11	pneumonia	14	15	ดี
12	pneumonia	48.8	8	ไม่ดี
13	UTI	15.8	14	ดี
14	pneumonia	11.5	4	ไม่ดี
15	pneumonia	13.6	8	ดี
16	pneumonia	21.7	12	ดี
17	pneumonia	12	9	ดี
18	FUO	12.9	10	ไม่ดี
19	collitis	13.6	14	ไม่ดี
20	febrile neutropenia	21.3	10	ดี
22	pneumonia	16.4	15	ไม่ดี
23	collitis	12.7	9	ไม่ดี
24	pneumonia	17.7	20	ดี

ตารางที่ 3.4 (ต่อ)

อันดับ ของผู้ป่วย	ข้อบ่งชี้การไ้ยา	ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)	ประสิทธิผล
25	pneumonia	10.2	14	ไม่ดี
26	Bacterial infection	14.5	10	ดี
27	febrile neutropenia	20.4	10	ดี
	N=25 Mean±SD ( Range )	N=25 16.45±7.75 (6.5-48.8)	N=25 10.96±3.51 (4-20)	N=25 ดี 16 ราย ไม่ดี 9 ราย

ตารางที่ 3.5: เปรียบเทียบระดับยาสูงสุด , ระยะเวลาที่ได้รับยา , จำนวนยาที่ใช้ทั้งหมดในการรักษา กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง

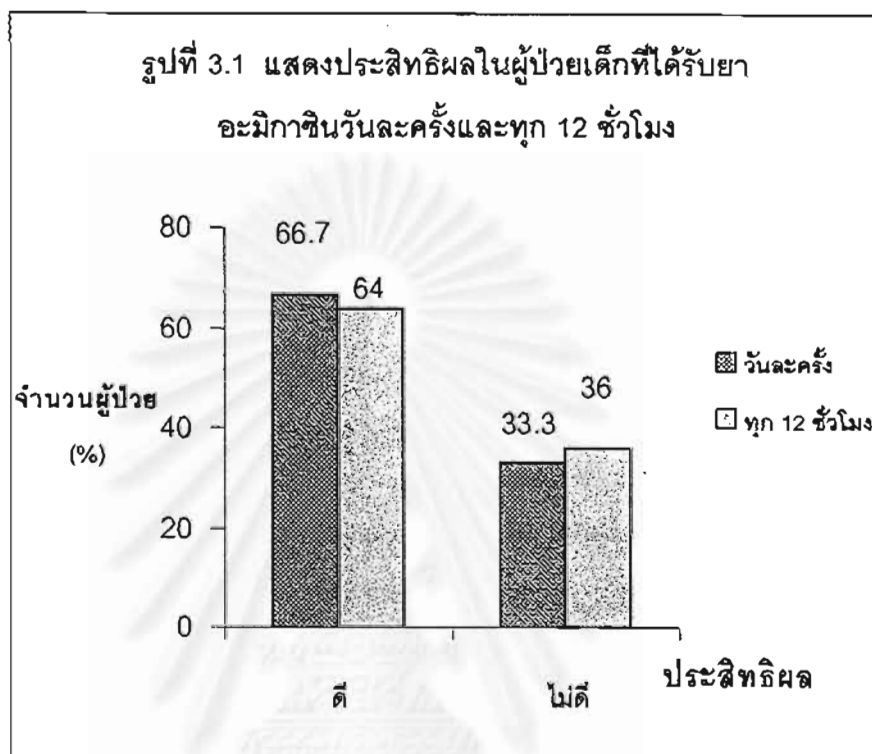
	Mean±SD(range)		P value
	กลุ่มที่ได้วันละครั้ง (N=30)	กลุ่มที่ได้ทุก 12 ชั่วโมง (N=25)	
ระดับยาสูงสุดในเลือด (มคก./มล.)	27.75±12.01 (9.8-66.9)	16.45±7.75 (6.5-48.8)	<0.001
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)	9.17±3.62 (3-15)	10.96±3.51 (4-20)	0.07
จำนวนยาทั้งหมดที่ใช้ ในการรักษา (มก.)	1,174.33±894.49 (240-4,200)	1,902.84±1,403.29 (216-5,670)	0.02

ใช้วิธีวิเคราะห์ T-test

ตารางที่ 3.6: เปรียบเทียบประสิทธิผลของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับ  
ทุก 12 ชั่วโมง

ประสิทธิผล	จำนวนผู้ป่วย (%)		รวม (%)
	กลุ่มที่ได้วันละครั้ง	กลุ่มที่ได้ทุก 12 ชั่วโมง	
ดี	20 (66.7)	16 (64)	36 (65.5)
ไม่ดี	10 (33.3)	9 (36)	19 (34.5)
รวม (%)	30 (54.5)	25 (45.5)	55 (100)

ใช้วิธีวิเคราะห์ Chi-Square , P value = 0.836



ตารางที่ 3.7: เปรียบเทียบประสิทธิผลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมงเมื่อมีการจับคู่ผู้ป่วย

อันดับของผู้ป่วย	กลุ่มที่ได้ยาวันละครั้ง	อันดับของผู้ป่วย	กลุ่มที่ได้ยาทุก 12 ชั่วโมง
	ประสิทธิผล		ประสิทธิผล
1	ไม่ดี	2	ไม่ดี
2	ดี	24	ดี
3	ไม่ดี	6	ไม่ดี
4	ดี	5	ดี
5	ดี	16	ดี
6	ดี	10	ดี
10	ดี	1	ดี
11	ไม่ดี	7	ดี
14	ไม่ดี	14	ไม่ดี
15	ดี	15	ดี
18	ดี	22	ไม่ดี
20	ดี	17	ดี
21	ดี	11	ดี
27	ดี	23	ไม่ดี
30	ดี	3	ดี
N=15 (%)	ดี = 11 (73.3) ไม่ดี = 4 (26.7)	N=15 (%)	ดี = 10 (66.7) ไม่ดี = 5 (33.3)

ใช้วิธีวิเคราะห์ Mc Nemar Test , P = 0.18

ตารางที่ 3.8: เปรียบเทียบโรคที่ผู้ป่วยใช้ยาและประสิทธิผลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซิน วันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง

โรคที่ผู้ป่วยใช้ยา	จำนวนผู้ป่วย (%)		จำนวนผู้ป่วยที่ให้ประสิทธิผลที่ดี (%)	
	วันละครั้ง	ทุก 12 ชั่วโมง	วันละครั้ง	ทุก 12 ชั่วโมง
	(N=31)	(N=27)	(N=30)	(N=25)
pneumonia †	25 (80.6)	15 (55.6)	15 (62.5)*	7 (53.8)**
UTI	2 (6.5)	2 (7.4)	2 (100)	2 (100)
febrile neutropenia	1 (3.2)	4 (14.8)	0 (0)	4 (100)
colitis	1 (3.2)	2 (7.4)	1 (100)	0 (0)
septic joint	1 (3.2)	–	1 (100)	–
pneumonia + AOM	1 (3.2)	1 (3.7)	1 (100)	1 (100)
sepsis	–	1 (3.7)	–	1 (100)
bacterial infection	–	1 (3.7)	–	1 (100)
fever of unknown origin	–	1 (3.7)	–	0 (0)
<b>รวม</b>	<b>31 (100)</b>	<b>27 (100)</b>	<b>20 (66.7)</b>	<b>16 (64)</b>

\* มีผู้ป่วย 1 ราย พบเชื้อดื้อยา ไม่มีการประเมินประสิทธิผล

\*\* มีผู้ป่วย 2 ราย พบเชื้อดื้อยา ไม่มีการประเมินประสิทธิผล

† P > 0.05

ตารางที่ 3.9: แสดงกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ได้รับร่วมกับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง

กลุ่มยาปฏิชีวนะ	จำนวนผู้ป่วย (%)		รวม
	วันละครั้ง	ทุก 12 ชั่วโมง	
amikacin เดี่ยว ๆ	2 (6.5)	3 (11.1)	5 (8.6)
ร่วมกับกลุ่ม cephalosporins	<b>21 (67.7)</b>	13 (48.2)	34 (58.6)
ร่วมกับกลุ่ม penicillins	<b>2 (6.5)</b>	6 (22.2)	8 (13.8)
ร่วมกับกลุ่ม cephalosporins + penicillins	1 (3.2)	3 (11.1)	4 (6.9)
ร่วมกับกลุ่ม cephalosporins + macrolides	–	1 (3.7)	1 (1.7)
ร่วมกับกลุ่ม cephalosporins + metronidazole	1(3.2)	1 (3.7)	2 (3.4)
ร่วมกับกลุ่ม macrolides	1(3.2)	–	1 (1.7)
ร่วมกับกลุ่ม vancomycin	1(3.2)	–	1 (1.7)
ร่วมกับกลุ่ม carbapenems (imipenem)	1(3.2)	–	1 (1.7)
ร่วมกับกลุ่ม penicillins + macrolides	1(3.2)	–	1 (1.7)
<b>รวม</b>	<b>31 (100)</b>	27 (100)	58 (100)



#### 4. ความเป็นพิษต่อไต

เมื่อติดตามดูความเป็นพิษต่อไตของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง โดยดูการเปลี่ยนแปลงของค่า Serum creatinine ของผู้ป่วย ได้ผลดังนี้ ตารางที่ 4.1 และ 4.2 แสดงค่า Serum creatinine ในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนให้ยา ช่วง 3-5 วันระหว่างการให้ยา และหลังจากหยุดให้ยา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง ผลการติดตามการเปลี่ยนแปลงของค่า Serum creatinine ในแต่ละช่วง ดังแสดงในตารางที่ 4.3 และ 4.4 พบว่าการเปลี่ยนแปลงค่า Serum creatinine ของผู้ป่วยแต่ละรายมีค่าไม่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./ดล.

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า Serum creatinine ก่อนให้ยา ช่วง 3-5 วันระหว่างการให้ยา และหลังจากหยุดให้ยาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง ดังในตารางที่ 4.5 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P > 0.05$  เช่นเดียวกันกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง ดังในตารางที่ 4.6 เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า Serum creatinine ก่อนให้ยา ช่วง 3-5 วันระหว่างการให้ยา และหลังจากหยุดให้ยาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง ดังในตารางที่ 4.7 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P > 0.05$

ความเป็นพิษต่อไตพิจารณาได้จากค่า Serum creatinine ที่เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./ดล. จากค่าที่วัดได้ในครั้งแรก ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ไม่มีผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงค่า Serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./ดล. ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง ดังในตารางที่ 4.8

ผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของการให้ยาอะมิกาซินในผู้ป่วยแต่ละราย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเด็กที่สามารถบอกอาการได้ เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ เป็นต้น และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น ผื่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง

ตารางที่ 4.1: แสดงค่า Serum creatinine ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอะมิกาซิน  
วันละครั้ง

อันดับ ของผู้ป่วย	ระยะเวลา (วัน)	ค่า Serum creatinine (มก./ดล.)		
		ก่อนให้ยา	ช่วง 3-5 วัน	หลังจากหยุดยา
1	3	0.59	0.57	0.57
2	14	0.40	0.53	0.45
3	10	0.32	0.31	0.61
4	14	0.54	0.30	0.39
5	14	0.34	0.36	0.28
6	8	0.35	0.36	0.35
7	5	0.50	0.40	0.40
8	12	0.61	0.55	0.31
9	8	0.54	0.51	0.52
10	12	0.42	0.40	0.40
11	5	0.48	0.45	0.27
12	3	0.38	0.38	0.38
13	5	0.40	0.37	0.20
14	3	0.40	0.35	0.35
15	7	0.48	0.41	0.26
16	3	0.49	0.40	0.40
17	13	0.30	0.60	0.50
18	8	0.36	0.39	0.45
19	12	0.42	0.32	0.38
20	8	0.28	0.42	0.42
21	9	0.28	0.25	0.36
22	7	0.43	0.58	0.20
23	12	0.30	0.46	0.57
24	9	0.31	0.29	0.30

ตารางที่ 4.1 (ต่อ)

อันดับ ของผู้ป่วย	ระยะเวลา (วัน)	ค่า Serum creatinine (มก./ดล.)		
		ก่อนให้ยา	ช่วง 3-5 วัน	หลังจากหยุดยา
25	14	0.45	0.43	0.35
26	5	0.32	0.48	0.48
27	11	0.25	0.37	0.51
28	9	0.34	0.34	0.67
29	11	0.46	0.36	0.35
30	15	0.35	0.43	0.46
31	9	0.49	0.60	0.45
N=31 Mean±SD  (Range)		N=31 0.41±0.10  (0.25-0.61)	N=31 0.42±0.10  (0.25-0.60)	N=31 0.41±0.11  (0.20-0.67)

ตารางที่ 4.2: แสดงค่า Serum creatinine ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอะมิกาซิน ทุก 12 ชั่วโมง

อันดับ ของผู้ป่วย	ระยะเวลา (วัน)	ค่า Serum creatinine (มก./ดล.)		
		ก่อนให้ยา	ช่วง 3-5 วัน	หลังจากหยุดยา
1	9	0.50	0.42	0.37
2	7	0.29	0.70	0.39
3	10	0.50	0.24	0.25
4	14	0.56	0.52	0.58
5	10	0.40	0.42	0.39
6	14	1.00	0.37	0.53
7	13	0.59	0.59	0.56
8	4	0.58	0.56	0.56
9	10	0.25	0.44	0.58
10	6	0.73	0.61	0.61
11	15	0.30	0.41	0.47
12	8	0.43	0.69	0.80
13	14	0.38	0.39	0.41
14	4	0.64	0.36	0.46
15	8	0.35	0.56	0.22
16	12	0.60	0.60	0.48
17	9	0.51	0.20	0.38
18	10	0.34	0.40	0.38
19	14	0.21	0.12	0.20
20	10	0.59	0.53	0.59
21	6	0.47	0.39	0.39
22	15	0.37	0.50	0.40
23	9	0.28	0.45	0.54
24	20	0.28	0.29	0.31

ตารางที่ 4.2 (ต่อ)

อันดับ ของผู้ป่วย	ระยะเวลา (วัน)	ค่า Serum creatinine (มก./ดล.)		
		ก่อนให้ยา	ช่วง 3-5 วัน	หลังจากหยุดยา
25	14	0.67	0.64	0.51
26	10	0.30	0.55	0.43
27	10	0.40	0.22	0.33
N=27		N=27	N=27	N=27
Mean±SD		0.46±0.18	0.45±0.15	0.45±0.13
(Range)		(0.21-1.00)	(0.12-0.70)	(0.20-0.80)

ตารางที่ 4.3: แสดงการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา อะมิกาซินวันละครั้ง

อันดับของผู้ป่วย	ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine (มก./ดล.)		
	$\Delta_1$	$\Delta_2$	$\Delta_3$
1	0.02	0.00	0.02
2	0.13	0.08	0.05
3	0.01	0.30	0.29
4	0.24	0.09	0.15
5	0.02	0.08	0.06
6	0.01	0.01	0.00
7	0.10	0.00	0.10
8	0.06	0.24	0.30
9	0.03	0.01	0.02
10	0.02	0.00	0.02
11	0.03	0.18	0.21
12	0.00	0.00	0.00
13	0.03	0.17	0.20
14	0.05	0.00	0.05
15	0.07	0.15	0.22
16	0.09	0.00	0.09
17	0.30	0.10	0.20
18	0.03	0.06	0.09
19	0.10	0.06	0.04
20	0.14	0.00	0.14
21	0.03	0.11	0.08
22	0.15	0.38	0.23
23	0.16	0.11	0.27
24	0.02	0.01	0.01
25	0.02	0.08	0.10

ตาราง 4.3 (ต่อ)

อันดับของผู้ป่วย	ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine (มก./ดล.)		
	$\Delta 1$	$\Delta 2$	$\Delta 3$
26	0.16	0.00	0.16
27	0.12	0.14	0.26
28	0.00	0.33	0.33
29	0.10	0.01	0.11
30	0.08	0.03	0.11
31	0.11	0.15	0.04

$\Delta 1$  คือ ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine ช่วง 3-5 วันและก่อนให้ยา

$\Delta 2$  คือ ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine หลังจากหยุดยาและช่วง 3-5 วัน

$\Delta 3$  คือ ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine หลังจากหยุดยาและก่อนให้ยา

ตารางที่ 4.4 แสดงการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง

อันดับของผู้ป่วย	ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine (มก./ดล.)		
	$\Delta_1$	$\Delta_2$	$\Delta_3$
1	0.08	0.05	0.13
2	0.41	0.31	0.10
3	0.26	0.01	0.25
4	0.04	0.06	0.02
5	0.02	0.03	0.01
6	0.63	0.16	0.47
7	0.00	0.03	0.03
8	0.02	0.00	0.02
9	0.19	0.14	0.33
10	0.12	0.00	0.12
11	0.11	0.06	0.17
12	0.26	0.11	0.37
13	0.01	0.02	0.03
14	0.28	0.10	0.18
15	0.21	0.34	0.13
16	0.00	0.12	0.12
17	0.31	0.18	0.13
18	0.06	0.02	0.04
19	0.09	0.08	0.01
20	0.06	0.06	0.00
21	0.08	0.00	0.08
22	0.13	0.10	0.03
23	0.17	0.09	0.26
24	0.01	0.02	0.03



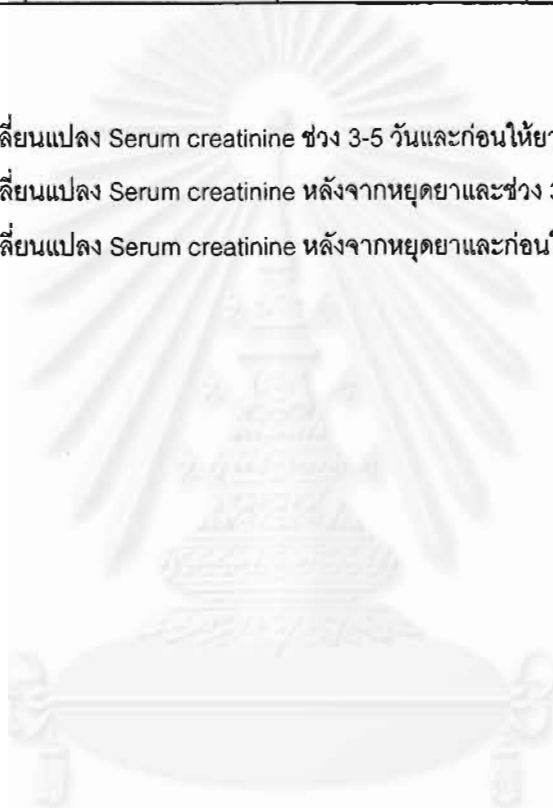
ตาราง 4.4 (ต่อ)

อันดับของผู้ป่วย	ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine (มก./ดล.)		
	$\Delta 1$	$\Delta 2$	$\Delta 3$
25	0.03	0.13	0.16
26	0.25	0.12	0.13
27	0.18	0.11	0.07

$\Delta 1$  คือ ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine ช่วง 3-5 วันและก่อนให้ยา

$\Delta 2$  คือ ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine หลังจากหยุดยาและช่วง 3-5 วัน

$\Delta 3$  คือ ค่าการเปลี่ยนแปลง Serum creatinine หลังจากหยุดยาและก่อนให้ยา



ตารางที่ 4.5: เปรียบเทียบ Serum creatinine ก่อนให้ยา ช่วง 3-5 วัน และหลังหยุดยา ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอะมิกาซินวันละครั้ง

เปรียบเทียบ	Mean±SD(range)	P value
Serum creatinine	(N=31)	
ก่อนให้ยาและช่วง 3-5 วัน	0.41±0.10 (0.25-0.61) และ 0.42±0.10 (0.25-0.60)	0.517
ช่วง 3-5 วันและหลังหยุดยา	0.42±0.10 (0.25-0.60) และ 0.41±0.11 (0.20-0.67)	0.631
ก่อนให้ยาและหลังหยุดยา	0.41±0.10 (0.25-0.61) และ 0.41±0.11 (0.20-0.67)	0.991

ใช้วิธีวิเคราะห์ Paired T-test

ตารางที่ 4.6: เปรียบเทียบ Serum creatinine ก่อนให้ยา ช่วง 3-5 วัน และหลังหยุดยา  
 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง

เปรียบเทียบ	Mean±SD(range)		P value
Serum creatinine	(N=27)		
ก่อนให้ยาและช่วง 3-5 วัน	0.46±0.18 (0.21-1.00)	และ 0.45±0.15 (0.12-0.70)	0.751
ช่วง 3-5 วันและหลังหยุดยา	0.45±0.15 (0.12-0.70)	และ 0.45±0.13 (0.20-0.80)	0.94
ก่อนให้ยาและหลังหยุดยา	0.46±0.18 (0.21-1.00)	และ 0.45±0.13 (0.20-0.80)	0.665

ใช้วิธีวิเคราะห์ Paired T-test

ตารางที่ 4.7: แสดงค่า Serum creatinine ก่อนให้ยา ช่วง 3-5 วัน และหลังหยุดยา  
 ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง

Serum creatinine	Mean±SD(range)		P value
	กลุ่มที่ได้วันละครั้ง (N=31)	กลุ่มที่ได้ทุก 12 ชั่วโมง (N=27)	
ก่อนให้ยา	0.41±0.10 (0.25-0.61)	0.46±0.18 (0.21-1.00)	0.122
ช่วง 3-5 วัน	0.42±0.10 (0.25-0.60)	0.45±0.15 (0.12-0.70)	0.326
หลังหยุดยา	0.41±0.11 (0.20-0.67)	0.45±0.13 (0.20-0.80)	0.194

ใช้วิธีวิเคราะห์ T-test

ตาราง 4.8: เปรียบเทียบค่า Serum creatinine ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าที่วัดได้ในครั้งแรก  
ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง

Serum creatinine ที่เปลี่ยนแปลง (มก./ดล.)	จำนวนผู้ป่วย (%)		รวม
	วันละครั้ง (N=31)	ทุก 12 ชั่วโมง (N=27)	
<0.5	31 (100)	27 (100)	58 (100)
≥0.5	0 (0)	0 (0)	0 (0)

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย

อะมิกาซินเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อแกรมลบได้เป็นอย่างดี เป็นยาที่มีการใช้มานานและใช้กันแพร่หลาย แต่มีข้อควรระวังที่อาจเกิดขึ้นคือ ความเป็นพิษต่อไต ปัจจุบันมีวิธีการบริหารยาอะมิกาซินวันละครั้งซึ่งพบว่าให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกับการให้ยาทุก 12 ชั่วโมง แต่มีความเป็นพิษต่อน้อยกว่าหรือไม่แตกต่างกับการให้ยาทุก 12 ชั่วโมง นอกจากนี้การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งประหยัดค่าใช้จ่ายมากกว่าการให้ยาทุก 12 ชั่วโมง<sup>53-55</sup>

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ เปรียบเทียบระดับยาอะมิกาซินในเลือด ประสิทธิภาพและพิษต่อไตของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย โดยทำการศึกษา ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 58 ราย โดยกลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งมีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.4 แบ่งเป็นเพศชายจำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.3 และเพศหญิงจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.7 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.6 แบ่งเป็นเพศชายจำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 63 และเพศหญิงจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 37 จากการศึกษาสรุปได้ดังนี้

1. ระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งจำนวน 31 ราย มีค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ  $27.58 \pm 11.85$  มคก./มล. ขณะที่ระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 27 ราย มีค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ  $16.23 \pm 7.56$  มคก./มล. ระดับยาสูงสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.001$  สำหรับระดับยาดำสุดในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและกลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถหาค่าระดับยาดำสุดในเลือด ( $< 0.8$  มคก./มล.) มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 45 ราย คิดเป็นร้อยละ 77.6 สำหรับผู้ป่วยที่หาค่าระดับยาในเลือดได้ มีจำนวนทั้งหมด 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.4 โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง

จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.4 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.9

2. การติดตามประสิทธิผลการรักษาของกลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้ง จำนวน 30 รายและกลุ่มที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 25 ราย พบว่าประสิทธิผลการรักษาไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P>0.05$  และเมื่อมีการจับคู่ของกลุ่มผู้ป่วยด้านอายุ, เพศ และโรคที่ผู้ป่วยใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและกลุ่มที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมงเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษา ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 15 คู่ ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P>0.05$  สำหรับโรคที่ผู้ป่วยใช้ยาอะมิกาซินในการรักษามากที่สุด คือ โรคปอดอักเสบ คิดเป็นร้อยละ 80.6 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาอะมิกาซิน พบว่าประสิทธิผลของการให้ยาอะมิกาซินในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและกลุ่มที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P>0.05$  ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาอะมิกาซินไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P>0.05$  ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่จำนวนยาอะมิกาซินทั้งหมดที่ใช้ในการรักษา พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P<0.05$  โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวันละครั้งมีแนวโน้มใช้น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทุก 12 ชั่วโมง
- 3 ไม่พบความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยเด็กทั้งหมดที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง
- 4 ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ เช่น ผื่น กัดลามเนื้ออ่อนแรง ในผู้ป่วยทุกราย และไม่พบอาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ในผู้ป่วยเด็กที่สามารถบอกอาการได้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและทุก 12 ชั่วโมง

ดังนั้นจากการศึกษานี้พบว่า การให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งในผู้ป่วยเด็กน่าจะเป็นแบบแผนการให้ยาที่ดี เนื่องจากมีประสิทธิผลที่ไม่แตกต่างกับการให้ทุก 12 ชั่วโมง และไม่พบความเป็นพิษต่อไต อาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ รวมทั้ง ประหยัดค่าใช้จ่ายของจำนวนยาที่ใช้ในการรักษา อุปกรณ์ต่าง ๆ ในการเตรียมยาให้ผู้ป่วยและเวลาที่ต้องใช้ในการเตรียมยาและให้ยาแก่ผู้ป่วย

## ข้อเสนอแนะ

การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินวันละครั้งและกลุ่มที่ได้รับยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง มีจำนวนมากที่ไม่สามารถหาค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดได้เมื่อเจาะวัดระดับยาในเลือดก่อนให้ยาครึ่งชั่วโมง เนื่องจากช่วงเวลาดังกล่าวระดับยามีค่าต่ำมาก จึงทำให้การศึกษาครั้งนี้ไม่สามารถหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยเด็กไทยได้ ดังนั้นถ้าต้องการหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับยาอะมิกาซินในผู้ป่วยเด็กไทย ควรจะต้องเปลี่ยนเวลาในการวัดระดับยาอะมิกาซินในเลือด โดยการเปลี่ยนเวลาของการเจาะวัดระดับยาในเลือด ดังนั้นการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้ง ควรจะวัดที่เวลาที่ 12 ชั่วโมง หรือ 18 ชั่วโมง หลังจากให้ยา ส่วนการให้ยาอะมิกาซินทุก 12 ชั่วโมง ควรจะวัดที่เวลาที่ 8 ชั่วโมง หลังจากให้ยา เป็นต้น

ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาอะมิกาซิน ผลการศึกษาพบว่าระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่าความแตกต่างกว้างมาก ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาอะมิกาซินควรมีการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อผลในการรักษาและป้องกันการเกิดพิษต่อไต

เนื่องจากการศึกษานี้มีปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการประเมินประสิทธิผลของการให้ยาอะมิกาซินในการรักษา เช่น อายุ เพศ โรคที่ผู้ป่วยใช้ยาในการรักษา ยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วมด้วย เป็นต้น ดังนั้นการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมง ควรจะมีการจับคู่ของผู้ป่วย (Match case) เพื่อควบคุมปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ สำหรับการศึกษานี้เป็นการศึกษาครั้งแรกในผู้ป่วยเด็กไทยและได้มีการจับคู่ของผู้ป่วยแต่จำนวนคู่ของผู้ป่วยที่ได้มีไม่มาก จึงวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัยในภาพรวม ซึ่งการศึกษานี้อาจเป็นแนวทางของการศึกษาการประเมินประสิทธิผลของการให้ยาอะมิกาซินในผู้ป่วยเด็กไทยต่อไปในอนาคต



## รายการอ้างอิง

1. ปราโมทย์ อีรพงษ์. อะมิโนกลัยโคไซด์ ใน: อโนชา อุทัยพัฒน์, นงลักษณ์ สุขวานิชศิลป์ (บรรณาธิการ), เภสัชวิทยา เล่ม 2, หน้า 136-161. กรุงเทพมหานคร: นิวไทยมิตรการพิมพ์, 2541.
2. Chambers, H. F., Sande, M. A. The Aminoglycosides. In: J. G. Hardman, L. E. Limberd, P. B. Molinott, and R. W. Ruddon (eds.), Goodman Gilman the pharmacological basis of therapeutics. 9 th ed., pp. 1103-1121. New York: Mc Graw-Hill, 1996.
3. Kumana, C. R. ; and Yuen, K. Y. Parenteral aminoglycoside therapy selection, administration and monitoring. Drugs 47(6)(1994): 902-913.
4. Matthews, S. J. Aminoglycosides. In: Schumacher (ed.), Therapeutic drug monitoring, pp. 237-294. Norwalk (CT): Appleton Lange, 1995.
5. Gilbert, D. N. Once-daily aminoglycoside therapy. Antimicrob. Agents. Chemother. 35(1991): 399-405.
6. Gilbert, D. N. Aminoglycosides. In: G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin (eds.), Principles and practice of infectious diseases. 4 th ed., pp. 279-306. New York: Churchill Livingotone, 1995.
7. นลินี อัครโภคี. ความก้าวหน้าในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ, หน้า 1-58. กรุงเทพมหานคร: ที.พี.พรินท์, 2538.
8. Powell, S. H., et al. Once-daily vs continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. J. Infect. Dis. 147(5)(May, 1983): 918-932.
9. Moore, R. D. ; Lietman, P. S. ; and Smith, C. R. Clinical response to aminoglycoside therapy importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J. Infect. Dis. 155(January, 1987): 93-99.
10. Kapusnik, J. E. ; Hackbarth, C. J. ; Chambers, H. F. ; Carpenter, T.; and Sande, M. A. Single, large, daily dosing versus intermittent dosing to trobamycin for treating experimental Pseudomonas pneumonia. J. Infect. Dis. 158(1988): 7-12.

11. Gerber, A. U. ; and Feller-Segessenmann, C. In vivo assessment of in vitro killing patterns of *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antimicrob. Chemother. 15(1985): 201- 206.
12. Vogelman, B. ; and Crag, W. A. Kinetics of antimicrobial activity. J. Pediatr. 108 (1986): 835-840.
13. Blaser, J. ; Stone, B. B. ; Groner, M. C. ; and Zinner, S. H. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. Antimicrob. Agents Chemother. 31(7)(1987): 1054-1060.
14. Isaksson, B. ; Nilsson, L. ; Maller, R. ; and Solen, L. Postantibiotic effect of aminoglycosides on gram-negative bacteria evaluated by a new method. J. Antimicrob. Chemother. 22(1988): 23-33.
15. Volgerman, B. ; Gudmundsson, S. ; Leggett, J. ; Turnidge, J. ; Ebert, S. ; and Craig, W. A. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. J. Infect. Dis. 158(1988): 831-847.
16. De Broe, M. E. ; Verbist, L. ; and Verpooten, G. A. Influence of dosage schedule on renal cortical accumulation of amikacin and tobramycin in man. J. Antimicrob. Chemother. 27Suppl C(1991): 41-47.
17. Nicolau, D. P., et al. Once-daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. Ther. Drug Monitor. 18(1996): 263-266.
18. Beaucarire, G., et al. Clinical and bacteriological efficacy, and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections. J. Antimicrob. Chemother. 27Suppl C(1991): 91-103.
19. Nicolau, D. P. ; Freeman, C. D. ; Belliveau, P. P. ; Nightingale, C. H. ; Ross, J. W. ; and Quintiliani, R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. Antimicrob. Agents Chemother. 39(3)(1995): 650-655.
20. Romero, C. , et al. Once daily gentamicin dosing in neonates. Pediatr. Infect. Dis. J. 17(12)(December, 1998): 1169-1171.

21. Hayani, K. C. , et al. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. J. Pediatr. 131(1997): 76-80.
22. Skopnik, H. ; and Heimann, G. Once daily aminoglycoside dosing in full term neonates. Pediatr. Infect. Dis. J. 14(1)(July, 1995): 71-72.
23. Bass, K. D. ; Larkin, S. E. ; Paap, C. ; and Haase, G. M. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. J. Pediatr. Surg. 33(7)(July, 1998): 1104-1107.
24. Thureen, P. J. ; Reiter, P. D. ; Gresores, A. ; Stolpman, N. M. ; Kawato, K. ; and Hall, D. M. Once-versus twice-daily gentamicin dosing in neonates>34 weeks' gestation: cost-effentiveness analyses. Pediatrics 103(3)(March, 1999): 594-598.
25. Auwera, P. V. Pharmacokinetic evaluation of single daily dose amikacin. J. Antimicrob. Chemother. 27Suppl C(1991): 63-71.
26. Viscoli, C. , et al. Serum concentration and safety of single daily dosing of amikacin in children under going bone marrow transplantation. J. Antimicrob. Chemother. 27SupplC(1991): 113-120.
27. Bouffet, E. , et al. Once daily antibiotic regimen in paediatric oncology. Arch. Dis. Child. 70(1994): 484-487.
28. Kafetzis, D. A. , et al. Clinical and pharmacokinetics study of a single daily dose of amikacin in paediatric patients with severe gram-negative infections. J. Antimicro. Chemother. 27Suppl C(1991): 105-112.
29. Forsyth, N. B. ; Botha, J. H. ; and Hadley, G. P. A comparison of two amikacin dosing regimens in paediatric surgical patients. Ann. Trop. Paeditr. 17(1997): 253-261.
30. อัมพร ณรงค์สันติ. การใช้ยาเจนตามัยซินวันละครั้งเปรียบเทียบกับวันละสองครั้งในทารกแรกเกิดไทย. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2541.
31. McEvoy, G. K. AHFS Drug information. Bethesda(MD): American Society of Hospital Pharmacists, 1994.

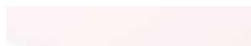
- 32 Lacy, C. , Armstrong, L. L. , Ingram, N. B. , and Lance, L. L. Drug information handbook. Hudson(OH): Lexi-Comp, 1997.
- 33 Taketomo, C. K. , Hodding, J. H. , and Kraus, D. M. Pediatric dosage handbook. Hudson(OH): Lexi-Comp, 1997.
- 34 Facts and Comparisons. Drug facts and comparisons. 50 th ed. St. Louis(MO): Facts and comparisons, 1999.
- 35 Winter, M. E. Basic clinical pharmacokinetics. Vancouver(VA): Applied Therapeutics, 1994.
- 36 Loke, E. , ed. MIMS annual Thailand. 9 th ed. Bangkok: Infopharma Media Services, 1997.
- 37 Garcia, G. ; De Vidal, E. L. ; and Trujillo, H. Serum levels and urinary concentration of kanamycin, bekanamycin, and amikacin(BB-K8) in diabetic children and a control group. J. Int. Med. Res. 5(1977): 322-329.
- 38 De Broe, M. E. ; Giuliano, R. A. ; and Verpooten, G. A. Choice of drug and dosage regimen. Two important risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. Am. J. Med. 80Suppl 6B(1986): 115-118.
- 39 De Broe, M. E. ; Verbist, L. ; and Verpooten, G. A. Influence of dosage schedule on renal cortical accumulation of amikacin and tobramycin in man. J. Antimicrob. Chemother. 27Suppl C(1991): 41-47.
- 40 French, M. A. , et al. Amikacin and gentamicin accumulation pharmacokinetics and nephrotoxicity in critically ill patients. Antimicrob. Agents Chemother. 19(1981): 147-152.
- 41 Sardemann, H. , et al. Kinetics and dose calculations of amikacin in the newborn. Clin. Pharmacol. Ther. 20(1976): 59-66.
- 42 Mayers, M. G. ; Roberts, R. J. ; and Mirhij, N. J. Effects of gestational age, birth weight and hypoxemia on pharmacokinetics of amikacin in serum of infants. Antimicrob. Agents Chemother. 11(1977): 1027-1032.

- 43 Marik, P. E. ; Havlik, I. ; Monteagudo, S. E. ; and Lipman, J. The pharmacokinetics of amikacin in critically in adults and pediatric patients: comparison of once-daily versus twice daily dosing regimens. J. Antimicrob. Chemother. 27SupplC (1991): 81-89.
- 44 Cleary, T. G. , et al. Amikacin pharmacokinetics in paediatric patients with malignancy. Antimicrob. Agents Chemother. 16(1979): 829-832.
- 45 Vogelstein, B. ; Kowaski, A. A. ; and Lietman, P. S. The pharmacokinetics of amikacin in children. J. Pediatr. 91(1977): 333-339.
- 46 Zaske, D. E. ; Strate, R. G. ; and Kohls, P. R. Amikacin pharmacokinetics: wide interpatient variation in 98 patients. J. Clin. Pharmacol. 31(1991): 158-163.
- 47 Keating, M. J. ; Bodey, G. P. ; Valdiviesc, M. ; and Rodriguy, V. A. Randomized comparative trial of three amino s-comparison of continuous infusion of gentamicin, amikacin and sisomicin combined with carbenicillin in the treatment of infectious in neutropenia patients with malignancies. Medicine 58(1979): 159-170.
- 48 Hansten, P. D. , and Horn, J. R. Drug information monograph. Vancouver(WA): Applied Therapeutics, 1996.
- 49 Fact and comparisons. Aminoglycosides. In: D. S. Tatro (ed.), Drug interaction facts. 5 th ed. , pp. 28-33. Missouri: A Wolkers Kluwer, 1996.
- 50 Moore, R. D. ; Smith, C. R. ; and Lietman, P. S. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative sepsis. J. Infect. Dis. 149(1984): 443-448.
- 51 Moore, R. D. ; Smith, C. R. ; and Lietman, P. S. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. Am. J. Med. 77(1984): 657-662.
- 52 Moore, R. D. ; Lietman, P. S. ; and Smith, C. R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J. Infect. Dis. 155(1987): 93-99.

- 53 Freeman, C. D. ; Nicolau, D. P. ; Billiveau, P. P. ; and Nightingale, C. H. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. J. Antimicrob. Chemother. 39(1997): 677-686.
- 54 Barclay, M. L. ; Begg, E. J. ; and Hicking, K. G. What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy?. Clin. pharmacokinet. 27(1)(1994): 32-48.
- 55 Rodman, D. P. ; Maxwell, A. J. ; and Mcknight, J. T. Extended dosage intervals for aminoglycosides. Am. J. Hosp. Pharm. 51(August, 1994): 2016-2021.
- 56 Rybak, J. R. ; Abate, R. J. ; Kang, L. ; Ruffing, M. J. ; Lerner, S. A. ; and Drusano, G. L. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rated of observed nephrotoxicity and ototoxicity. Antimicrob. Agents Chemother. 43(7)(July, 1999): 1549-1555.
- 57 วันชัย นุพพันธ์เจริญ. Once-daily aminoglycoside. ใน บุญมี สถาปัตยกรรมศาสตร์ (บรรณธิการ), An update on infectious diseases IV. หน้า 87-100. กรุงเทพมหานคร: สวีชาญการพิมพ์, 2540.
- 58 Trujillo, H. , et al. Single daily dose amikacin in pediatric patients with severe gram-negative infections. J. Antimicrob. Chemother. 27Suppl C(1991): 141-147.
- 59 Bouffet, E. , et al. Once daily antibiotic regimen in paediatric oncology. Arch. Dis. Child. 70(1994): 484-487.
- 60 Suwangool, P. , et al. Empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia patients with single-daily dose amikacin plus ceftriaxone. J. Med. Assoc. Thai. 76(6)(June, 1993): 314-318.
- 61 ดำเกิง ตันธรรมจาริก และ สมบัติ ลีลาสุภาศรี. การศึกษาระดับยาและผลข้างเคียงของการใช้ยา amikacin แบบ once daily regimen ในคนไทย. Royal Thai Army Med. J. 47suppl1(November, 1994): 54.



ภาคผนวก



## ภาคผนวก ก

สมการที่ใช้ในการคำนวณ Creatinine clearance <sup>35</sup>

$$1. \text{Clcr} = \frac{(0.48)(\text{Ht})}{(\text{Scr})} \quad \text{mL/min/1.73 m}^2$$

$$2. \text{BSA} = \text{Wt}^{0.425} \times \text{Ht}^{0.725} \times 71.84 \times 10^{-4} \quad \text{m}^2$$

$$3. \text{Clcr} = \text{Clcr (mL/min/1.73 m}^2) \times \frac{(\text{BSA})}{1.73 \text{ m}^2} \quad \text{mL/min}$$



## ภาคผนวก ข

## แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

HN .....

AN ..... ตึกผู้ป่วย ..... เดียง .....

วันที่เข้ารับรักษาตัวใน ร.พ. .... วันที่ออกจาก ร.พ. .... รวมเป็นระยะเวลา ..... วัน

ชื่อผู้ป่วย ..... เพศ ..... อายุ ..... ปี น้ำหนัก ..... กก.

ส่วนสูง ..... ซม.

ประวัติแพ้ยา.....

อาการสำคัญที่มาโรงพยาบาล.....

.....

.....

.....

.....

.....

การวินิจฉัยโรค ..... โรคอื่นๆ .....

Vital signs

Date vs																			
Body temp																			
Date vs																			
Body temp																			
Date vs																			
Body temp																			

( Normal value  $\leq 37.5$ )



Date	ผล Culture

อาการอื่นๆ

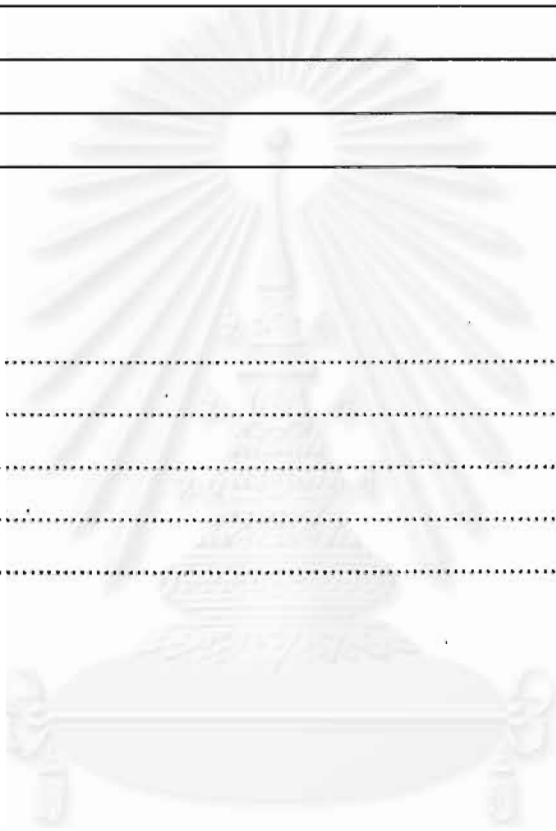
.....

.....

.....

.....

.....





**ข้อมูลระดับยาอะมิกาซินในเลือด**

Date	Peak/Trough	Time of infusion	Time	Level (mcg/mL)

Scr ..... mg/dL                      Wt ..... Kg                      Ht .....cm

$$\text{Clcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{(0.48)(\text{Height})}{\text{Scr}} = \dots\dots\dots$$

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{[\text{Clcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)}](\text{BSA})}{1.73 \text{ m}^2} = \dots\dots\dots$$

ภาคผนวก ค

แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์

ใช้คำถาม 10 คำถามของ Naranjo's algorithm ในการประเมินและให้คะแนนตามที่ Naranjo et al (ค.ศ. 1981) กำหนดเกณฑ์คะแนนไว้ เมื่อตอบคำถามครบทั้ง 10 ข้อจะทำการรวบรวมคะแนนเพื่อดูระดับความเชื่อมั่น ซึ่งค่าคะแนนจะเป็นดังนี้

ถ้าคะแนนรวม	>9	=	definite
	5-8	=	probable
	1-4	=	possible
	<0	=	doubtful or unlikely

ตารางแสดงตัววัดและค่าคะแนนการประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ตาม Naranjo's algorithm

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1.เคยมีรายงานที่สรุปแน่นอนถึงอาการเช่นนี้จากยานี้มาก่อน	+1	0	0	
2.อาการไม่พึงประสงค์นั้นเกิดขึ้นภายหลังผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัยนั้น	+2	-1	0	
3.อาการไม่พึงประสงค์นั้นบรรเทาลงเมื่อหยุดยาที่สงสัย หรือเมื่อมีการให้ specific antagonist.	+1	0	0	
4.อาการไม่พึงประสงค์นั้นกลับเป็นซ้ำเมื่อใช้ยานั้นอีก	+2	-1	0	
5.อาจมีสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย ซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์นั้น	-1	+2	0	
6.เมื่อทดลองให้ยาหลอก(placebo) แก่ผู้ป่วย อาการไม่พึงประสงค์นั้นหายไปหรือไม่	-1	+1	0	
7.มีการวัดระดับยาในเลือดหรือใน body fluid อื่นและค่าดังกล่าวแสดงถึงระดับที่เป็นพิษ	+1	0	0	
8.อาการไม่พึงประสงค์นั้นรุนแรงเมื่อมีการเพิ่มขนาดยาและ/หรืออาการไม่พึงประสงค์นั้นลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาลง	+1	0	0	
9.ผู้ป่วยเคยแสดงอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาก่อนในอดีตเมื่อใช้ยาที่สงสัยหรือเมื่อใช้ยาที่คล้ายกัน	+1	0	0	
10.สามารถยืนยันอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ด้วย objective evidence บางอย่าง	+1	0	0	

## ภาคผนวก ง

### ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง " เปรียบเทียบการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี "

ยาอะมิกาซินเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อแกรมลบได้เป็นอย่างดี เป็นยาที่มีการใช้มานานและใช้กันแพร่หลาย แต่มีข้อเสียที่อาจเกิดขึ้น คือความเป็นพิษต่อไตและหู ปัจจุบันมีวิธีการบริหารยาอะมิกาซินวันละครั้งซึ่งพบว่าให้ผลในการรักษาและมีความปลอดภัยมากกว่าหรือเท่ากับการบริหารยาทุก 12 ชม. นอกจากนี้การให้ยาวันละครั้งประหยัดค่าใช้จ่ายมากกว่าการให้ยาทุก 12 ชม.

#### จุดประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบระดับยาอะมิกาซินในเลือดของการให้วันละครั้งกับการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย
2. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและพิษต่อไตของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งกับการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย

#### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ได้ทราบถึงระดับยาอะมิกาซินในเลือดของการให้วันละครั้งเปรียบเทียบกับการให้ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กไทย
2. ได้ทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาอะมิกาซินวันละครั้งเปรียบเทียบกับการให้ทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยเด็กไทย
3. ทราบวิธีการบริหารยาอะมิกาซินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็กไทย
4. ได้รู้รูปแบบการติดตามการรักษาด้วยยาอะมิกาซิน (Therapeutic Drug Monitoring) สำหรับผู้ป่วยเด็กไทย

### ผลเสียที่ผู้ป่วยได้รับ

ในการวิจัยนี้มีการเจาะเลือดเพียงเล็กน้อย อาจมีรอยช้ำบริเวณเจาะเลือดเล็กน้อย ซึ่งหายได้เองภายใน 7 วัน

### ประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับ

ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามระดับยาอะมิกาซินในเลือด ติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นอย่างใกล้ชิด

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

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือจากการใช้ยา รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่างๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบัง ซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้โดยสมัครใจ การบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย (หรือข้าพเจ้าอนุญาตให้ผู้วิจัยเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องได้ตามที่ผู้วิจัยเห็นสมควร)

ในการวิจัยครั้งนี้ จะมีการเจาะเลือดเป็นจำนวน 2 มิลลิลิตร เป็นจำนวน 2 ครั้ง

ผู้วิจัยได้อธิบายให้ข้าพเจ้าทราบและเข้าใจแล้วว่า การเจาะเลือดเพียงเล็กน้อย โดยทั่วไปจะไม่เกิดอันตรายใดๆ แก่ข้าพเจ้าเลย นอกจากอาจมีรอยช้ำบริเวณเจาะเลือดเล็กน้อย ซึ่งหายได้เองภายใน 7 วัน



ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า และจะได้รับการชดเชยรายได้ที่สูญเสียไประหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าวตลอดจนเงินทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้น และรายละเอียดเกี่ยวกับการรักษาพยาบาลหรือเงินชดเชยดังกล่าว ข้าพเจ้าสามารถติดต่อได้ที่ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

420/8 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 โทรศัพท์ 2461260-8

โดยบุคคลที่รับผิดชอบเรื่องนี้เป็น นายแพทย์นริศ วารณะวัฒน์ หน่วยโรคติดเชื้อ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โทรศัพท์ 2461260-8 ต่อ 3312

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม .....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้ว และข้าพเจ้าจึงลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม .....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ในกรณีที่ผู้ถูกทดลองยังไม่บรรลุนิติภาวะ จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ปกครองหรือผู้  
อุปการะโดยชอบด้วยกฎหมาย

ลงนาม .....ผู้ปกครอง/ผู้อุปการะโดยชอบด้วย  
กฎหมาย

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ในกรณีที่ผู้ถูกทดลองไม่สามารถตัดสินใจเองได้ (โรคจิต-หมดสติ) ให้ผู้แทนโดยชอบด้วย  
กฎหมาย หรือผู้ปกครอง หรือญาติที่ใกล้ชิดที่สุดลงนามยินยอม

ลงนาม .....ผู้แทน/ผู้ปกครอง/ญาติ

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

ลงนาม.....พยาน

(.....)

## ประวัติผู้เขียน

นางสาว จุฑามาศ รุธิพรธณกุล เกิดวันที่ 22 พฤษภาคม พ.ศ. 2515 กรุงเทพมหานคร จบ  
การศึกษาระดับปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ปีการศึกษา 2538 ปัจจุบัน  
เป็นเภสัชกรระดับ 5 ประจำโรงพยาบาลทหารผ่านศึก กรุงเทพมหานคร

