

## สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

### 5.1. สรุปผลการวิจัย

จากผลการวิจัยครั้งนี้ที่ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป 26 ราย และกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม 18 ราย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยหนักมีอายุมากกว่า มี creatinine clearance, BMI และน้ำหนักตัวต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนปัจจัยอื่นๆเช่นระดับ albumin, creatinine, hematocrit และ IBW ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับค่าทางเภสัชจลนศาสตร์มีความแตกต่างกันดังนี้คือ ในกลุ่มผู้ป่วยหนักจะมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา และปริมาตรการกระจายยาสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป ส่วนค่าคงที่ของการขจัดยา และ gentamicin clearance พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปมีค่ามากกว่ากลุ่มผู้ป่วยหนัก จากความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ส่งผลให้ขนาดยาต่อน้ำหนักตัว และระยะห่างของการให้ยา gentamicin ในกลุ่มผู้ป่วยหนักมีค่าที่สูงกว่าผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ

จากผลการวิจัยพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปมีความเหมาะสมที่จะให้ยา gentamicin แบบวันละครั้ง (ทุก 24 ชั่วโมง) จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 76.92) ที่เหลืออีก 5 ราย (ร้อยละ 19.23) พบว่าไม่เหมาะสมที่จะให้ยาแบบวันละครั้ง แต่เหมาะสมที่จะให้ยาในระยะห่างมากกว่า 24 ชั่วโมง ส่วนที่เหลืออีก 1 รายไม่สมควรให้ยาต่อ เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยานานมาก

ในกลุ่มผู้ป่วยหนักพบว่ามีความเหมาะสมที่จะให้ยาแบบวันละครั้งเพียง 7 รายเท่านั้น (ร้อยละ 38.89) ที่เหลืออีก 10 ราย (ร้อยละ 55.56) มีความเหมาะสมที่จะให้ยาในระยะห่างมากกว่า 24 ชั่วโมง และมีอีก 1 รายไม่สมควรให้ยาต่อเนื่องจากเกิดพิษต่อไต

จากผลการวิจัยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่าคงที่ของการขจัดยา ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา และระยะห่างของการให้ยาได้ในอัตราใกล้เคียงกัน โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่าคงที่ของการขจัดยาได้ร้อยละ 51 และสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา และระยะห่างของการให้ยาได้เท่ากันคือร้อยละ 53 และมีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียวเท่านั้น

เมื่อดูจากสมการความสัมพันธ์ที่ได้ พบว่าผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปที่เหมาะสมในการให้ยา gentamicin แบบวันละครั้ง ควรมี creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 36 มล./นาท

พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance ได้ร้อยละ 91 และเมื่อเพิ่มปัจจัยน้ำหนักตัวพบว่าสามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 2 แต่เมื่อตัดค่าที่เป็น outlier ของ creatinine clearance ออกพบว่า gentamicin clearance มีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียว และสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 93

พบว่าปริมาตรการกระจายยา และขนาดยาที่เหมาะสมของกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป มีความสัมพันธ์กับ albumin เพียงปัจจัยเดียว โดย albumin สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายยาได้ร้อยละ 55 และสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยาได้ร้อยละ 45 โดยเมื่อระดับ albumin สูงทำให้ปริมาตรการกระจายยาและขนาดยาที่ต้องการลดลง แต่ถ้าระดับ albumin ต่ำส่งผลให้ปริมาตรการกระจายยาและขนาดยาที่ต้องการสูงขึ้น

ในกลุ่มผู้ป่วยหนักพบว่า gentamicin clearance มีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance และสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 89 แต่เมื่อแยกพิจารณาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักมากมีปัจจัยที่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance เพิ่มขึ้นมานอกเหนือจาก creatinine clearance คือความรุนแรงของอาการผู้ป่วยที่ดูจากค่า APACHE II score โดย creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance ได้ร้อยละ 94 และเมื่อเพิ่มปัจจัย APACHE II score พบว่าสามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 6

เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักปานกลางจนถึงหนักมาก พบว่ามีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียว โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 94 แต่เมื่อพิจารณาผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักไม่มากไม่พบความสัมพันธ์กับปัจจัยใดในตัวผู้ป่วย

ในกลุ่มผู้ป่วยหนักพบว่าการติดเชื้อในกระแสโลหิต มีผลต่อปริมาตรการกระจายยาอย่างมีนัยสำคัญ และสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรการกระจายยาได้ถึงร้อยละ 62 นอกจากนี้ขนาดยาที่เหมาะสม (เพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดอย่างน้อยเท่ากับ 20 มก./ลิตร ) ของกลุ่มผู้ป่วยหนักมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิตเช่นเดียวกับปริมาตรการกระจายยา แต่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดยาได้เพียงร้อยละ 49 และพบว่าเมื่อเพิ่มปัจจัย creatinine clearance ทำให้สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยาได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 21 รวมแล้วทั้งสองปัจจัยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยาได้ร้อยละ 70

เมื่อพิจารณาแยกผู้ป่วยหนักตามความรุนแรงของโรค พบว่าผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักมากจนถึงขั้นวิกฤติ พบว่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับทั้งปริมาตรการกระจายยาและขนาดของการใช้ยา

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักปานกลางจนถึงหนักมากทุกราย พบว่าปริมาตรการกระจายยามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิต โดยการติดเชื้อในกระแสโลหิตสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายยาได้ร้อยละ 78 แต่เมื่อพิจารณาผู้ป่วยหนักกลุ่มเดียวกันนี้ แต่ตัดรายที่ 1 ซึ่งเป็น outlier ของปริมาตรการกระจายยาออก และตัดออกในการพิจารณาขนาดยาเนื่องจากไม่สมควรได้รับยาต่อเพราะผู้ป่วยมี creatinine สูงขึ้น (อาจเกิดพิษจากยา gentamicin) พบว่าทั้งปริมาตรการกระจายยา กับขนาดการใช้ยามีความสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่ม catecholamine เหมือนกัน โดยสามารถอธิบายความสัมพันธ์ได้ร้อยละ 65 และร้อยละ 68 ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาจากกลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักไม่มากทุกราย พบว่าทั้งปริมาตรการกระจายยา และขนาดยามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิต, creatinine clearance และ hematocrit โดยการติดเชื้อในกระแสโลหิตปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายยาได้ร้อยละ 59 และเมื่อเพิ่มปัจจัย creatinine clearance และ hematocrit พบว่าสามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 24 และ 11 ตามลำดับ ส่วนในการพิจารณาขนาดยาพบ

ว่าการติดเชื้อในกระแสโลหิตปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยาได้ร้อยละ 47 และเมื่อเพิ่มปัจจัย creatinine clearance และ hematocrit พบว่าสามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 40 และ 10 ตามลำดับ

จากที่กล่าวมาข้างต้น แสดงให้เห็นถึงความไม่แน่นอนของสมการที่จะนำมาใช้ในการพยากรณ์ขนาดยาและปริมาตรการกระจายยาในผู้ป่วยหนัก จากการตัดผู้ป่วยออกเพียง 1 ราย มีผลให้ได้ปัจจัยที่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกันทั้งๆที่เป็นผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน

สำหรับค่าคงที่ของการขจัดยาพบว่าผู้ป่วยหนักทุกรายยกเว้นรายที่เป็น outlier มีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance, albumin และ creatinine โดย creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 86 และเมื่อเพิ่มปัจจัย albumin และ creatinine พบว่าสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่าคงที่ของการขจัดยาได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 4 เท่ากัน

เมื่อพิจารณากลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักมาก พบว่าค่าคงที่ของการขจัดยาไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยในตัวผู้ป่วยใดเลย เช่นเดียวกับค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา ปริมาตรการกระจายยา ขนาดยา และระยะห่างของการให้ยา เมื่อพิจารณาจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคเหมือนกัน โดยดูจากค่า APACHE II score

เมื่อพิจารณากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการหนักปานกลางจนถึงหนักมากทุกราย พบว่าค่าคงที่ของการขจัดยาไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยในตัวผู้ป่วย แต่เมื่อตัด outlier ออกพบว่ามีความสัมพันธ์กับ creatinine โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 66

เมื่อแยกพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักไม่มาก พบว่าค่าคงที่ของการขจัดยามีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 86

สำหรับค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา และระยะห่างของการให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยหนักเมื่อพิจารณาจากผู้ป่วยทั้งหมดยกเว้นรายที่เป็น extreme value หรือ outlier หรือแยกพิจารณาตามความรุนแรงของโรค (ในการพิจารณาทุกครั้งได้ใช้ผู้ป่วยชุดเดียวกัน) พบว่าได้ใช้ปัจจัยเดียวกันใน

การอธิบายการเปลี่ยนแปลงของทั้งค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาและระยะห่างของการให้ยา โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ในอัตราที่เท่ากัน

เมื่อพิจารณากลุ่มผู้ป่วยหนักทั้งหมดพบว่าค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา และระยะห่างของการให้ยามีความสัมพันธ์กับ creatinine, albumin และ BMI โดย creatinine ปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาและระยะห่างของการให้ยาได้ร้อยละ 51 และเมื่อเพิ่มปัจจัย albumin และ BMI พบว่าสามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 16 และ 9 ตามลำดับ

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักปานกลางจนถึงหนักมาก พบว่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาและระยะห่างของการให้ยา

ส่วนผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักไม่มาก พบว่าทั้งค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา และระยะห่างของการให้ยามีความสัมพันธ์กับ creatinine เพียงปัจจัยเดียวโดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 90 เท่ากัน

เมื่อนำขนาดยา และระยะห่างของการให้ยาที่ได้จากการแทนค่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยในสมการความสัมพันธ์ หรือจากการแทนค่าในสูตรที่ 6 และ 7 ในภาคผนวก ข โดยประมาณค่าปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.25 ลิตร/กก. และ gentamicin clearance ประมาณจากค่า creatinine clearance (จากสูตร Cockcroft และ Gault) เปรียบเทียบกับขนาดยาและระยะห่างของการให้ยาที่ได้จากการคำนวณโดยการวัดระดับยาในเลือด

พบว่าทั้งในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม มีขนาดยาที่ได้จากการแทนค่าโดยให้ปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.25 ลิตร/กก. และ gentamicin clearance ที่ประมาณจากค่า creatinine clearance แตกต่างจากขนาดยาที่คำนวณได้จากการวัดระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ตามลำดับ) ส่วนระยะห่างของการให้ยาที่ได้จากการแทนค่าในสูตรโดยให้ปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.25 ลิตร/กก. และ gentamicin clearance ประมาณจากค่า creatinine clearance พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปมีระยะห่างของการให้ยาไม่แตกต่างจากที่คำนวณได้โดยการวัดระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.162$ ) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยหนักพบว่าระยะห่างของการให้ยาที่ได้จากการประมาณค่าดังกล่าวมีความแตกต่างจากที่คำนวณโดยการวัดระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.002$ )

ส่วนขนาดยาและระยะห่างของการให้ยาที่ได้จากแทนค่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยในสมการ ความสัมพันธ์ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างจากการคำนวณโดยการวัดระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ (ขนาดยา :  $p = 0.996$  และ  $p = 0.943$  , ระยะห่างของการให้ยา :  $p = 0.921$  และ  $p = 0.884$  ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรมตามลำดับ)

## 5.2. อภิปรายผลการวิจัย

ยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์ เป็นยาต้านจุลชีพที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษา การติดเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบ ซึ่งปัจจุบันหันมานิยมให้ยาในขนาดที่สูงเพียงวันละครั้ง หรือนานกว่านั้น แทนที่จะแบ่งให้วันละหลายครั้งเหมือนเมื่อก่อน จากการศึกษาทั้งทางคลินิก และการทำ meta-analysis (11 - 14) ได้สรุปว่าการให้ยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์แบบวันละครั้งอย่างน้อยก็มีประสิทธิภาพเท่ากับการแบ่งให้วันละหลายครั้ง และไม่พบว่ามีพิษเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ยาแบบวันละหลายครั้ง

เหตุผลสำคัญในการเปลี่ยนมาให้ยาแบบวันละครั้ง เพราะยาในกลุ่มอะมิโนไกลัยโคไซด์มีคุณสมบัติ post antibiotic effect (10, 15), ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อที่ขึ้นกับระดับยา (15 - 17) โดยระดับยาที่สูงก็จะยิ่งฆ่าเชื้อได้ดี, มีความปลอดภัยสูงกว่า (11) และป้องกันการดื้อยาได้ (7, 18) จึงทำให้สะดวกต่อทั้งพยาบาลและผู้ป่วยที่ไม่ต้องบริหารยาวันละหลายครั้ง รวมทั้งลดค่าใช้จ่ายของอุปกรณ์ในการให้ยาเช่น เข็ม หลอดฉีดยา น้ำเกลือเป็นต้น ตลอดจนลดภาระของเภสัชกรที่ไม่ต้องจ่ายยาหลายครั้ง และลดความจำเป็นในการตรวจวัดระดับยาในเลือดเนื่องจากมั่นใจว่าได้ระดับยาที่สูงพอ และไม่เกิดพิษจากยาเพราะระดับยาก่อนให้ยาครั้งต่อไปต่ำมาก เนื่องจากขยายช่วงเวลาของการให้จนยาถูกขจัดออกไปเกือบหมด นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไม่รุนแรงมากยังสามารถกลับบ้านและมารับการฉีดยายังสถานพยาบาลใกล้บ้านได้ทำให้ลดค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล

จากการทำวิจัยเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา gentamicin ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรม ซึ่งได้ศึกษาทั้งกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปและกลุ่มผู้ป่วยหนัก โดยกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปนั้นถือว่าเป็นผู้ป่วยที่ค่อนข้างจะปกติเพราะไม่มีภาวะช็อคเนื่องจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต หรือ

การล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ เช่นผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยทั่วไปยังไม่ได้รับออกซิเจน เครื่องช่วยหายใจ การใช้ PEEP หรือ ยากลุ่ม catecholamine

จากผลการวิจัยพบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา gentamicin ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปมีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยหนักอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับที่เคยศึกษามาแล้ว (27,36, 44, 76) นอกจากนี้ยังพบอีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยหนักจะมีความแปรปรวนของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์มากกว่า เมื่อดูจากค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานโดยส่วนใหญ่จะมีค่ามากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป แสดงว่าผู้ป่วยแต่ละคนมีความหลากหลายทางด้านเภสัชจลนศาสตร์เป็นอย่างมาก

นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยหนักมีอายุมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยทั่วไป ส่วน creatinine clearance ,BMI และน้ำหนักตัวนั้นพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยหนักมีค่าต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (ตามตารางที่ 4) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยค่าคงที่ของการขจัดยา และ gentamicin clearance ของกลุ่มผู้ป่วยหนักจะมีค่าน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป ส่วนค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาและปริมาตรการกระจายยาจะมีค่ามากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ ถึงแม้ว่าการพิจารณาจะตัดหรือไม่ตัด outlier หรือ extreme value ออกก็ยังสามารถเห็นความแตกต่างได้อย่างมีนัยสำคัญ (ตามตารางที่ 7)

ความแตกต่างและความหลากหลายทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยหนักอธิบายได้คือผู้ป่วยหนักจนถึงขั้นวิกฤติอาจมีภาวะ hypermetabolic หรือเริ่มมีอาการล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ ถ้าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ hypermetabolic จะมีการเพิ่มปริมาณการใช้ออกซิเจน, cardiac output และการไหลเวียนของเลือดไปยังอวัยวะสำคัญต่างๆ โดยเฉพาะไต การเพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปที่ไตจะทำให้เพิ่มการขจัดยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ได้ ส่วนผู้ป่วยที่เริ่มมีภาวะล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ ก็จะลดการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงยังอวัยวะต่างๆ ทำให้ลดการขจัดยากลุ่มนี้ได้ (26) นอกจากนี้ยังมีหลักฐานยืนยันว่าการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อในกระแสโลหิตก็เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละคนได้เช่นกัน (44) ซึ่ง Mann และคณะ (36) ก็พบว่าผู้ป่วยวิกฤติทางศัลยกรรมจะมีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างจากผู้ป่วยศัลยกรรมทั่วไป โดยมีค่าคงที่ของการขจัดยา และการอัตราการขจัดยาต่ำกว่าผู้ป่วยศัลยกรรมทั่วไป ถึงแม้ว่าปริมาตรการกระจายยาจะไม่มีตัวแปรแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญก็ตาม

จากผลการวิจัยครั้งนี้พบว่าสถานะของผู้ป่วยหนักมีความรุนแรงน้อยกว่าผู้ที่เคยศึกษา มาก่อนหน้านี้ โดยเมื่อดูจากค่า APACHE II score ของการวิจัยครั้งนี้มีค่าเท่ากับ  $20 \pm 6$  (mean  $\pm$  SD) โดยมีค่าตั้งแต่ 12 – 34 แต่ผลการศึกษาของ Hassan และ Castaneda-Hernandez (45) มีค่าเท่ากับ  $25 \pm 3$  ซึ่งถือว่าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงกว่า และกระจายอยู่ในช่วงที่สูงกว่า และมีผู้ป่วย เสียชีวิตร้อยละ 46.6 ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมกับภาวะล้มเหลว ของอวัยวะต่างๆ แต่สำหรับการวิจัยครั้งนี้ถึงแม้ว่าจะมีอัตราผู้ป่วยที่เสียชีวิตมากกว่าคือร้อยละ 55.6 แต่สาเหตุของการเสียชีวิตมาจากโรคหัวใจล้มเหลวเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60) ที่เหลือเกิด จากการชักร้อยละ 20 และมะเร็งร้อยละ 20 และพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ทำการวิจัยครั้งนี้มีการติด เชื้อในกระแสโลหิตร้อยละ 72.2 และมีเพียงร้อยละ 5.6 เท่านั้นที่มีภาวะช็อคเนื่องจากการติดเชื้อ ในกระแสโลหิต

ตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยวิกฤติ ที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักของ การศึกษาต่างๆที่ได้ทำมาก่อนหน้านี้ (32, 36, 45, 47) ซึ่งได้ศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย หรือโรงพยาบาลศูนย์ กำหนดว่าผู้ป่วยทุกรายต้องมีการติดเชื้อในกระแสโลหิต และ/หรือมีภาวะ ช็อคเนื่องจากการติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมด้วย แต่ในความเป็นจริงแล้วการมีภาวะดังกล่าวทั้ง สองอย่างนั้นค่อนข้างหายากในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักของโรงพยาบาล น่าน (โรงพยาบาลทั่วไป) หรือบางรายก็ไม่ได้มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต แต่ก็ได้รับยา gentamicin เพื่อรักษาโรคติดเชื้อที่ไม่รุนแรง เช่นติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ หรือให้ยาแบบ empirical treatment ดังนั้นผลการวิจัยครั้งนี้จึงเป็นผลของผู้ป่วยตามที่มีอยู่ส่วนใหญ่ในโรง พยาบาลน่านเพื่อที่จะนำมาประยุกต์ใช้ได้จริงต่อไปในอนาคต

นอกจากนี้โรงพยาบาลน่านไม่ได้มีการหาปัจจัยบางอย่างที่เคยกล่าวในการศึกษากลุ่ม ผู้ป่วยหนักมาก่อนหน้านี้ (45) ว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ เช่น cardiac index, oxygen consumption, oxygen extraction ratio เมื่อปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ หาความสัมพันธ์แตกต่างกันหรือมีจำนวนเล็กน้อยต่างกัน ก็อาจได้สมการความสัมพันธ์ที่แตกต่าง กันได้ เพราะว่าการวิเคราะห์ความถดถอยเชิงซ้อนโดยวิธี stepwise จะมีการคัดเลือกตัวแปรที่มีผล ต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญที่สุด ในบรรดาตัวแปรที่นำมา วิเคราะห์ และได้เป็นสมการความสัมพันธ์ออกมา ซึ่งสมการที่ได้จากการศึกษาในแต่ละแห่งอาจ แตกต่างกันได้ แต่ก็สามารถใช้คำนวณหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ได้เหมือนกัน โดยอาจมี bias หรือ precision แตกต่างกัน ซึ่งขึ้นกับว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษามีการกระจายของข้อมูลเป็น อย่างไร ถ้านำสมการที่ได้ไปใช้กับผู้ป่วยที่มีลักษณะของข้อมูลที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่มเดียวกันกับที่ได้



ศึกษา ก็อาจจะทำให้การพยากรณ์มี bias และ precision ที่ไม่ดีได้ เพราะว่าสมการที่สร้างมานั้น จะเป็นสมการความสัมพันธ์ที่สร้างเป็นตัวแทนของผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษาเท่านั้น ปัญหาที่สามารถแก้ได้โดยการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น และนำมารวบรวมเพื่อเป็นตัวแทนของประชากรส่วนใหญ่ได้

จากผลการวิจัยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป creatinine clearance (ตามตารางที่ 8) เพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance ได้ถึงร้อยละ 91 และเมื่อเพิ่มปัจจัยน้ำหนักตัวสามารถอธิบายได้อีกร้อยละ 2 รวมทั้งสองปัจจัยแล้วสามารถอธิบายได้ร้อยละ 93 เมื่อพิจารณาโดยการตัด creatinine clearance ที่มีค่าสูงจนเป็น outlier ออกพบว่ามีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียวเท่านั้น และสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 93 ซึ่งสมการหลังนี้จะใช้ได้ในกรณีผู้ป่วยมี creatinine clearance ที่ไม่สูงมากจนเกินไป (เนื่องจากตอนวิเคราะห์ได้ตัดค่าที่สูงเกินไปออก) จากผลการวิจัยครั้งนี้มีความใกล้เคียงกับผู้ที่เคยศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน พบว่าการทำงานของไตสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance ได้ร้อยละ 80 – 90 (46)

ในกลุ่มผู้ป่วยหนักทุกรายยกเว้นรายที่เป็น outlier พบว่า creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance ได้ถึงร้อยละ 89 ซึ่งไม่ได้เป็นไปตามที่เคยศึกษามา โดย Barza (76) พบว่า creatinine ในซีรัมสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance ได้เพียงร้อยละ 52 เท่านั้นในผู้ป่วยหนักที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต ซึ่ง Kaye (77) ก็พบว่า creatinine clearance สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ gentamicin clearance ได้ร้อยละ 50 Lugo และ Castaneda-Hernandez (45) ก็พบว่า creatinine clearance สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้เพียงร้อยละ 50.5 แต่เมื่อเพิ่มปัจจัยคือการใช้ PEEP และการใช้ยาในกลุ่ม catecholamine จะทำให้สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 70 ซึ่งแตกต่างจากผลการวิจัยครั้งนี้ อาจเป็นเพราะว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม catecholamine เพียงร้อยละ 16.7 (3 ราย) เท่านั้น และมีการใช้ PEEP เพียงร้อยละ 12.5 (2 ราย) โดยใช้ PEEP ในขนาดที่ต่ำคือ 3 กับ 5 cmH<sub>2</sub>O เท่านั้น จึงอาจไม่เห็นความแตกต่างที่ชัดเจนของปัจจัยเหล่านี้ ซึ่งของการวิจัยที่ผ่านมา (45) มีผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม catecholamine ถึงร้อยละ 46.6 และได้ใช้ PEEP ปริมาณ  $10 \pm 6$  cmH<sub>2</sub>O นอกจากนี้อาจเป็นเพราะว่าผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษามาก่อนหน้านี้มีอาการหนักกว่าจึงทำให้การตอบสนองของพลวัตการไหลเวียนโลหิต ตลอดจนการบำบัดเพื่อครองชีพต่างๆ เช่น PEEP และยาในกลุ่ม catecholamine มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ gentamicin clearance ได้อย่างมีนัยสำคัญ

จากสมการความสัมพันธ์ของกลุ่มผู้ป่วยหนัก ที่ได้ตัดค่าที่เป็น outlier ออก 2 ค่า ซึ่งมีค่า gentamicin clearance สูงกว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ดังนั้นสมการนี้จะอธิบายได้ในผู้ป่วยที่มีค่า gentamicin clearance อยู่ในช่วงที่นำมาวิเคราะห์ซึ่งไม่สูงมาก (ถ้าค่า gentamicin clearance มากกว่าหรือน้อยกว่านี้ความสัมพันธ์อาจไม่เหมือนกับผลการวิจัยในครั้งนี้) และจากผลการวิจัยครั้งนี้ก็พอสรุปได้ว่าในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมี gentamicin clearance สัมพันธ์กับ creatinine clearance ถึงประมาณร้อยละ 90

สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยหนักเมื่อแยกพิจารณาตามความรุนแรงของอาการ พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการหนักมาก (APACHE II score  $\geq 24$ ) มี gentamicin clearance สัมพันธ์กับ creatinine clearance และ APACHE II score โดย creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ gentamicin clearance ได้ถึงร้อยละ 94 และเมื่อเพิ่มปัจจัย APACHE II score พบว่าสามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 6 รวมแล้วปัจจัยทั้งสองสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ gentamicin clearance ได้ทั้งหมด

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยวิกฤติเฉพาะที่มีอาการหนักปานกลางจนถึงหนักมาก (APACHE II score  $> 20$ ) พบว่า gentamicin clearance มีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 94 ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการหนักไม่มาก (APACHE II score  $\leq 20$ ) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยในตัวผู้ป่วย

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าความสัมพันธ์ของปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับ gentamicin clearance มีความหลากหลายในกลุ่มผู้ป่วยหนัก

จากที่กล่าวมาข้างต้นการทำงานของไตสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลง gentamicin clearance ได้สูงในกลุ่มผู้ป่วยหนัก ซึ่งแตกต่างจากการวิจัยที่ได้ทำมาก่อนหน้านี้ (45, 76, 77) ที่การทำงานของไตสามารถอธิบายได้ประมาณร้อยละ 50 เท่านั้น อาจเป็นเพราะว่า creatinine clearance ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ทำการศึกษานี้มีค่าต่ำคือเท่ากับ  $31.64 \pm 20.09$  มล./นาที่ (8.99 - 83.62) และเมื่อตัด outlier ออกจะมีค่าเท่ากับ  $26.13 \pm 12.55$  มล./นาที่ (8.99 - 58.09) แต่ของการศึกษาก่อนหน้านี้ (45) มี creatinine clearance เท่ากับ  $55 \pm 26$  มล./นาที่ เนื่องจาก gentamicin ขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ดังนั้นการมี creatinine clearance ต่ำจึงทำให้มีผลต่อ gentamicin clearance สูงตามไปด้วย เพราะมีการทำงานของไตเป็นข้อจำกัดของการขจัดยา

ปริมาตรการกระจายยาของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์โดยเฉลี่ยที่ใช้กันอยู่ทั่วไปคือ 0.25 ลิตร/กก. แต่จากผลการวิจัยครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่ามากกว่า ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปมีค่าเท่ากับ 0.40 ลิตร/กก. ส่วนกลุ่มผู้ป่วยหนักมีค่าเท่ากับ 0.49 ลิตร/กก. (ตามตารางที่ 7) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.007$ ) ซึ่งมีรายงานว่าทั้งในผู้ป่วยคนเดียวกัน และในผู้ป่วยแต่ละคนจะมีปริมาตรการกระจายยาที่เปลี่ยนแปลงไปมาได้ (79) ซึ่งจะขึ้นกับปริมาณ ECF เนื่องจากยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์กระจายตัวใน ECF (51) ถ้า ECF สูงก็จะทำให้มีปริมาตรการกระจายยาสูงกว่าเมื่อมี ECF ต่ำ

จากการศึกษาของ Triginer (47) ในผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรมที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตเนื่องจากการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบพบว่าในวันที่ 2 ของการรักษา (เป็นช่วงที่ได้รับสารน้ำมากเพื่อแก้ไขภาวะวิกฤตของผู้ป่วย) มีปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ  $0.43 \pm 0.12$  ลิตร/กก. ส่วนในวันที่ 7 ซึ่งผู้ป่วยมีอาการคงที่แล้วพบว่าปริมาตรการกระจายยาลดลงเป็น  $0.29 \pm 0.17$  ลิตร/กก. ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) และยังพบอีกว่าขนาดยาที่ต้องการก็แตกต่างกัน ( $p < 0.001$ ) รวมถึงค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาที่มีความแตกต่างกัน ( $p < 0.05$ ) การลดปริมาตรการกระจายยาอาจเนื่องจากการลดการซึมผ่านของสารน้ำออกจากเส้นเลือด ทำให้ลดการบวมของเนื้อเยื่อได้ นอกจากนี้ Lugo และ Castaneda-Hernandez (45) ก็พบว่าผู้ป่วยหนักที่ได้ทำการศึกษามีปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.47 ลิตร/กก. ซึ่งผลก็ใกล้เคียงกับการวิจัยในครั้งนี้

จากผลการวิจัยครั้งนี้พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปมีปริมาตรการกระจายยาสัมพันธ์กับ albumin (ตารางที่ 9) โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 55 จากการที่มีผู้ทำการศึกษา (35, 48 - 49) พบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า IBW จะมีปริมาตรการกระจายยาต่อน้ำหนักตัวที่สูงกว่าผู้ป่วยปกติทั่วไป ซึ่งอาจใช้อธิบายความสัมพันธ์นี้ได้ เพราะว่าจากผลการวิจัยผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปส่วนใหญ่คือร้อยละ 61.54 ( 16 ราย) มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า IBW และมีเพียงร้อยละ 15.38 (4 ราย) ที่ถือว่าอ้วนโดยมีน้ำหนักมากกว่า IBW ร้อยละ 20 (ดังแสดงในภาคผนวก ก)

Barac-Nieto และคณะ (50) ได้ทำการศึกษาพบว่าถึงแม้ปริมาณของน้ำในร่างกายจะลดลงเมื่อขาดสารอาหาร แต่ร้อยละของน้ำหนักส่วนที่เป็นน้ำจะเพิ่มขึ้น เพราะว่าขาดส่วนที่เป็น body solid ดังนั้นจึงทำให้เพิ่ม extracellular water ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารอาหาร และในผู้ป่วยที่ขาดสารอาหารจะมีระดับโปรตีนในเลือดต่ำ ทำให้เพิ่มการกระจายย้อนกลับ (redistribution)

ของสารน้ำผ่านผนังเส้นเลือด ส่งผลให้เกิดการสะสมของสารน้ำใน extracellular space ทำให้มีปริมาตรการกระจายยาสูงขึ้นได้เนื่องจาก gentamicin กระจายตัวใน ECF ซึ่งสามารถใช้อธิบายได้ในผลการวิจัยของผู้ป่วยกลุ่มอายุรกรรมทั่วไปซึ่งมีระดับ albumin อยู่ในระดับที่ต่ำคือ  $2.67 \pm 0.56$  กรัม/ดล. (1.40 – 3.60) โดยมีค่าปกติอยู่ที่ 3.2 – 4.5 กรัม/ดล. ส่งผลให้มีปริมาตรการกระจายยาสูงกว่าค่าเฉลี่ยของกลุ่มประชากรทั่วไป และมีปริมาตรการกระจายยาสัมพันธ์กับระดับ albumin

Slaker และ Karsky (87) พบว่าระดับ albumin ที่ต่ำกว่า 2.4 กรัม/ดล. จะทำให้เพิ่มปริมาตรการกระจายยาอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 1 - 1.2 เท่าของ lean body weight ซึ่งเป็นการสนับสนุนผลการวิจัยครั้งนี้ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่เขาได้ทำการศึกษามีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติก็ตาม

อย่างไรก็ตามในอนาคต ถ้าได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ปกติเป็นส่วนใหญ่ ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาตรการกระจายยากับปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่ได้อาจจะสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นก็ได้ โดยระดับ albumin อาจจะไม่มียผลต่อปริมาตรการกระจายยาดังเช่นผลการวิจัยในครั้งนี้ หรืออาจมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยาเพิ่มเติม นอกเหนือจาก albumin ซึ่งควรต้องทำการศึกษากันต่อไป แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในโรงพยาบาลส่วนใหญ่มักจะมีน้ำหนักตัวต่ำกว่า IBW และมีระดับ albumin ที่ต่ำกว่าค่าปกติ ดังนั้นสมการนี้สามารถนำมาใช้ได้จริง

พบว่าปริมาตรการกระจายยาของกลุ่มผู้ป่วยหนักทุกรายมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิต โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 62 เมื่อมีการติดเชื้อในกระแสโลหิต จะทำให้มีปริมาตรการกระจายยาลดลง แต่เมื่อไม่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตกลับมีปริมาตรการกระจายยาที่สูงขึ้น อาจเป็นเพราะว่ามีผู้ป่วยบางส่วนคือร้อยละ 72.2 ที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต จึงทำให้เห็นผลอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับไม่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต ซึ่งผลที่ได้แตกต่างจากที่เคยศึกษามาก่อนหน้านี้ (45) ที่พบความสัมพันธ์คือ  $Vd = 45.2 - 0.425 BW - 0.927 Ext - 7.95 alb$  ซึ่งทั้งสมการสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายยาได้ร้อยละ 76 โดย Vd คือปริมาตรการกระจายยา, BW คือน้ำหนักตัว (กก.), Ext คือ oxygen extraction ratio (%) และ alb คือ albumin (กรัม/ดล.) ซึ่งได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยหนักที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตทุกราย จึงทำให้ไม่เห็นความแตกต่างเมื่อมีหรือไม่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต นอกจากนี้ยังมีปัจจัยที่นำมาพิจารณาออกเหนือจากการทำวิจัยครั้งนี้ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ได้ความสัมพันธ์แตกต่างกัน แต่เหตุผลที่ว่าทำไมเมื่อมีการติดเชื้อในกระแสโลหิตแล้วทำให้มีปริมาตรการกระจาย

ยาน้อยกว่าเมื่อไม่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากการประเมินการติดเชื้อในกระแสโลหิตตามเกณฑ์ของ Bone และคณะ เป็นการประเมินว่าใช่หรือไม่ใช่ ซึ่งไม่ได้เป็นคะแนน จึงทำให้ไม่ทราบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตของการวิจัยในครั้งนี้ กับการวิจัยก่อนหน้านี้มีความรุนแรงแตกต่างกันหรือไม่ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อดูจากค่าเฉลี่ยของปริมาณการกระจายยาในกลุ่มผู้ป่วยหนักแล้วพบว่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยทั่วไป ซึ่งก็เป็นไปตามหลักฐานที่เคยศึกษากันมา (32, 47)

จากผลการวิจัยครั้งนี้พบว่าขนาดยาที่คำนวณได้ใหม่เพื่อให้มีระดับยาสูงสุดหลังให้ยาเท่ากับ 20 มก./ลิตร นั้นมีขนาดสูงกว่า nomogram ซึ่งแนะนำไว้ที่ 7 มก./กก. (20) หรือบางแห่งก็แนะนำ 5 - 7 มก./กก. (5, 81) โดยในกลุ่มผู้ป่วยอายุกรรมทั่วไปขนาดยาที่เหมาะสมคือ  $8.05 \pm 1.50$  มก./กก. ส่วนของกลุ่มผู้ป่วยหนักคือ  $9.57 \pm 2.21$  มก./กก. (ตามตารางที่ 7) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.011$ ) ดังนั้นการให้ขนาดยา 5 - 7 มก./กก. ก็จะทำให้ได้ระดับยาไม่เพียงพอในการรักษา ความแตกต่างนี้อาจเป็นเพราะว่ากลุ่มผู้ป่วยหนักมีปริมาณการกระจายยาที่สูงกว่าจึงต้องการขนาดยาที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุกรรมทั่วไปเพื่อให้ได้ระดับยาเท่ากัน

เมื่อดูจากขนาดยาที่ให้จริงในผู้ป่วยที่ทำการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้ขนาดยาที่ต่ำมากเมื่อเทียบกับขนาดยาที่คำนวณได้ โดยกลุ่มผู้ป่วยอายุกรรมทั่วไปได้รับยา gentamicin ขนาด  $4.09 \pm 1.02$  มก./กก. (1.84 - 6.86) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยหนักได้รับ  $4.65 \pm 0.98$  มก./กก. (2.91 - 6.32) (ตามตารางที่ 6) ทำให้ไม่เพียงพอที่จะได้อัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดต่อค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 10 (11, 15 - 17)

เนื่องจากประสิทธิภาพของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ที่ให้แบบขยายช่วงเวลาการให้ยานั้นขึ้นกับการให้ยาในระดับที่สูงพอที่จะฆ่าเชื้อได้ โดยให้ได้ระดับยาสูงสุดอย่างน้อยเท่ากับ 20 มก./ลิตร (5, 20, 56) จึงจะให้ประสิทธิภาพในการรักษาดี ซึ่งก็มีหลักฐานยืนยันว่าการให้ยาในขนาดที่สูงเพียงพอในการฆ่าเชื้อตั้งแต่เริ่มแรก อาจมีส่วนช่วยในการลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยหนัก (16) นอกจากนี้เมื่อให้ยาในช่วงห่างที่เหมาะสมก็จะทำให้มีระยะปลอดยาประมาณ 3 - 5 ชั่วโมงจึงเป็นการลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหูและไต (13, 85) รวมทั้งลดการดื้อยาได้อีกด้วย (55)

จากการออกแบบสอบถามเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ ในหมู่แพทย์ของโรงพยาบาลน่าน พบว่าเกณฑ์ในการพิจารณาจะขึ้นกับประสบการณ์และความชำนาญของแพทย์

โดยอาจพิจารณาจากอายุ น้ำหนักตัว ระดับ creatinine ในซีรัม หรือ creatinine clearance การให้ยาน้ำส่วนใหญ่มักจะเป็นแบบวันละครั้ง ถ้าผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงก็จะลดขนาดยาลงแต่ระยะห่างของการให้ยาเป็น 1 วันเหมือนเดิม ซึ่งอาจผิดหลักของการให้ยาในขนาดที่สูงพอที่จะฆ่าเชื้อและขยายช่วงเวลากการให้ยา โดยอาจขยายช่วงเวลากการให้ยาเป็นเป็น 36 หรือ 48 ชั่วโมง เพื่อให้มีช่วงปลอดยา ทำให้ลดการเกิดพิษหรือการดื้อยาได้ เพราะการดื้อยามีโอกาสเกิดได้สูงถ้าให้ยาในระดับที่ต่ำ (7, 18)

เนื่องจากไม่มีการศึกษาในคนไทยเป็นหลักฐานชัดเจนว่าใช้ยาขนาดเท่าใดจึงจะเหมาะสม และนำเกณฑ์อะไรมาใช้ในการคำนวณทำให้แพทย์ไม่กล้าใช้ยาในขนาดที่สูงกว่านี้ ทำให้ขนาดยาที่แพทย์ใช้จริงดังที่กล่าวมาข้างต้นนั้นต่ำกว่าที่ได้แนะนำไว้คือ 5 - 7 มก./กก. (5, 20)

จากผลการวิจัยพบว่าขนาดยาต่อน้ำหนักตัวในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปมีความสัมพันธ์กับ albumin (ตามตารางที่ 13) เช่นเดียวกับปริมาณการกระจายยา โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยาได้ร้อยละ 45 แต่ albumin สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงปริมาณการกระจายยาได้สูงกว่าคือร้อยละ 55

อย่างไรก็ตามเมื่อทดลองแทนค่า albumin ในสมการความสัมพันธ์ที่ได้ โดยใช้ค่า albumin ที่อยู่ในช่วงปกติคือ 3.2 - 4.5 กรัม/ดล. พบว่าขนาดยาต่อน้ำหนักตัวที่คำนวณได้ยังอยู่ในช่วง 5-7 มก./กก. เช่น เมื่อใช้ albumin = 4.5 กรัม/ดล. จะได้ขนาดยา = 4.53 มก./กก., เมื่อใช้ albumin = 4.0 กรัม/ดล. จะได้ขนาดยา = 5.52 มก./กก., เมื่อใช้ albumin = 3.2 กรัม/ดล. จะได้ขนาดยา = 7.10 มก./กก. เป็นต้น ดังนั้นสาเหตุที่ทำให้ขนาดยาที่คำนวณได้ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปมีค่าสูง ( $8.05 \pm 1.50$  มก./กก.) เนื่องจากผู้ป่วยที่ศึกษาในครั้งนี้มีระดับ albumin ต่ำ

ส่วนของกลุ่มผู้ป่วยหนักเมื่อพิจารณาทุกรายยกเว้นรายที่ 1 เนื่องจากไม่สมควรให้ยาต่อเพราะเกิดพิษต่อไต พบว่าขนาดยามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิต และ creatinine clearance โดยการติดเชื้อในกระแสโลหิตเพียงปัจจัยเดียว สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยาได้ร้อยละ 49 และเมื่อเพิ่มปัจจัย creatinine clearance สามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 21

จากที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่ากลุ่มผู้ป่วยทั่วไปกับกลุ่มผู้ป่วยหนักมีปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา และขนาดการใช้ยาที่แตกต่างกัน ถึงแม้ว่าระดับ albumin ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้จะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญก็ตาม ( ของกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป =  $2.67 \pm 0.56$ , กลุ่มผู้ป่วยหนัก =  $2.47 \pm 0.60$  กรัม/ดล.) แต่ก็ได้ความสัมพันธ์ที่แตกต่างกัน แสดงว่าภาวะของผู้ป่วยมีผลต่อขนาดยา และปริมาตรการกระจายยา

เมื่อพิจารณาโดยการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยหนักตามความรุนแรงของโรคพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยหนักมาก ขนาดยาไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยใดๆเลย เช่นเดียวกับปริมาตรการกระจายยา

เมื่อพิจารณากลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักปานกลางจนถึงหนักมาก โดยตัดรายที่ 1 ออกพบว่าขนาดยามีความสัมพันธ์กับการใช้ยากกลุ่ม catecholamine เช่นเดียวกับปริมาตรการกระจายยา โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยาได้ร้อยละ 68 และสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายยาได้ร้อยละ 65

อย่างไรก็ตามเมื่อได้รวมรายที่ 1 ด้วย พบว่าปริมาตรการกระจายยามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิต เช่นเดียวกับการพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยหนักทุกราย โดยการติดเชื้อในกระแสโลหิตสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายยาได้ร้อยละ 78

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าเมื่อตัดผู้ป่วยออกเพียง 1 รายทำให้มีผลต่อสมการความสัมพันธ์ โดยมีปัจจัยที่ใช้อธิบายแตกต่างกัน แสดงให้เห็นถึงความจำเป็นในการวัดระดับยาในเลือดในผู้ป่วยหนัก เพราะผู้ป่วยมักมีผลวัดของการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ที่ทำให้การพยากรณ์โดยใช้ปัจจัยในตัวผู้ป่วยอาจผิดพลาดได้ เพราะความสัมพันธ์แต่ละสมการไม่สามารถครอบคลุมผู้ป่วยได้ทั้งหมด การเลือกใช้สมการผิดก็จะทำให้การพยากรณ์เภสัชจลนศาสตร์ผิดพลาดไป ส่งผลให้การคำนวณขนาดผิดพลาดได้

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักไม่มาก พบว่าขนาดยามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิต, creatinine clearance และ hematocrit โดยการติดเชื้อในกระแสโลหิตเพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยาได้ร้อยละ 47 และเมื่อเพิ่มปัจจัย creatinine clearance และ hematocrit พบว่าสามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 40 และ 10 ตามลำดับ เช่นเดียวกันกับปริมาตรการกระจายยาที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับทั้ง 3 ปัจจัย โดยการติดเชื้อในกระแสโลหิตปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงปริมาตรการกระจายยาได้ร้อยละ 59

และเมื่อเพิ่มปัจจัย creatinine clearance และ hematocrit พบว่าสามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 24 และ 11 ตามลำดับ

จะเห็นได้ว่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่มีความสัมพันธ์กับขนาดยา และปริมาตรการกระจายยาเป็นปัจจัยเดียวกัน ถ้ากลุ่มผู้ป่วยที่นำมาพิจารณาเป็นรายเดียวกันทั้งหมด แต่มีความสามารถในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยา หรือปริมาตรการกระจายได้ไม่เท่ากัน แต่ก็ถือว่าใกล้เคียงกัน อาจเป็นเพราะว่าการคำนวณขนาดยาได้มีการปรับระยะห่างของการให้ยาหลังจากคำนวณได้จากสูตรเป็น 24, 36, 48, 60 หรือ 72 ชั่วโมงก่อน เพื่อให้สอดคล้องกับการคำนวณขนาดยาที่จะนำไปใช้จริงสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน จึงทำให้ปัจจัยที่มีผลต่อการคำนวณขนาดยา และปริมาตรการกระจายยา มีความสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ต่างกันบ้าง

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่าความสัมพันธ์ที่ได้มีความแตกต่างจาก nomogram ต่างๆ (20, 25) ที่ใช้ในการหาขนาดยาอย่างง่าย โดยได้ใช้ creatinine clearance เป็นตัวกำหนดขนาดยา แต่ผลการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป ขนาดยาไม่มีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยหนักพบว่ามีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance ด้วยเหมือนกัน แต่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้น้อยกว่าการติดเชื้อมีในกระแสโลหิต ดังนั้นการเอา nomogram มาพยากรณ์ขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มก็อาจผิดพลาดได้ส่งผลให้เกิดความล้มเหลวในการรักษา

ความสัมพันธ์หรือ nomogram ที่สร้างโดยชาวตะวันตกไม่เห็นความสัมพันธ์ของ albumin กับขนาดยานั้น อาจเป็นเพราะว่าผู้ป่วยที่ใช้ศึกษาอาจมีระดับ albumin ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรืออยู่ในระดับที่ไม่ต่ำจากค่าปกติมาก แต่การทำวิจัยครั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ albumin ที่ต่ำจากค่าปกติดังแสดงในภาคผนวก ก และอยู่ในช่วงกว้างคือตั้งแต่ 1.40 – 3.60 กรัม/ดล. และมีเพียง 4 รายเท่านั้นที่มีระดับ albumin อยู่ในระดับปกติ จึงทำให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับ albumin อย่างมีนัยสำคัญได้

จากการทดลองเปรียบเทียบขนาดยาที่ได้จากการคำนวณโดยวัดระดับยาในเลือด กับการแทนค่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยในสมการความสัมพันธ์ที่ได้ หรือคำนวณจากสูตรที่ 7 โดยการประมาณค่าปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.25 ลิตร/กก. และ gentamicin clearance เท่ากับ creatinine clearance พบว่าขนาดยาที่ได้จากการแทนค่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยในสมการความสัมพันธ์ ไม่มีความแตกต่างจากขนาดยาที่ได้จากการคำนวณโดยการวัดระดับยาในเลือดทั้งใน



กลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และกลุ่มผู้ป่วยหนัก ส่วนขนาดยาที่ได้จากการแทนค่าโดยประมาณค่าปริมาตรการกระจายยา และ clearance พบว่ามีความแตกต่างจากขนาดยาที่ได้จากการคำนวณโดยการวัดระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

จากที่กล่าวมาข้างต้น แสดงให้เห็นสิ่งที่ควรคำนึงในการหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มเมื่อไม่ได้มีการเจาะวัดระดับยาในเลือด เพื่อคำนวณหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ และขนาดยาที่เหมาะสมว่าควรประมาณค่าจากปัจจัยใดในตัวผู้ป่วย ที่จะทำให้พยากรณ์ได้แม่นยำที่สุด การใช้ข้อมูลที่มาจากการทั่วไป หรือจาก creatinine clearance อาจส่งผลให้ได้ขนาดยาที่ไม่เหมาะสมได้ เพราะอาจมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อขนาดยา ดังเช่นผลการวิจัยในครั้งนี้ ดังนั้นการใช้ปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่ได้จากการศึกษาในเฉพาะกลุ่มที่ต้องการพยากรณ์ขนาดยา จะทำให้พยากรณ์ขนาดยาได้แม่นยำกว่า

ในกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรม พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดและปริมาตรการกระจายยาจะขึ้นกับภาวะของผู้ป่วย สมการความสัมพันธ์ก็แตกต่างกันไปตามความรุนแรงของโรค และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับขนาดยาหรือปริมาตรการกระจายยาในกลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักมาก แสดงให้เห็นถึงความจำเป็นในการตรวจวัดระดับยาในเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อคำนวณหาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

จากสมการความสัมพันธ์ของขนาดยากับปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่แสดงในตารางที่ 13 นั้น ตอนคำนวณได้กำหนดระดับยาสูงสุดหลังให้ยาที่ต้องการเท่ากับ 20 มก./ลิตร ซึ่งเป็นค่าต่ำสุดที่จะได้ค่าอัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดหลังให้ยาต่อค่า MIC มีค่าเท่ากับ 10 (ค่า MIC ใช้ค่าเฉลี่ยของเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่มีค่า = 2 มก./ลิตร) ซึ่งในทางปฏิบัติการให้ยาในขนาดที่สูงกว่านี้ก็จะยิ่งส่งผลดีในการฆ่าเชื้อ ดังนั้นสมการจึงอยู่ในรูปของเครื่องหมาย  $\geq$

ค่าคงที่ของการขจัดยาในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปมีความสัมพันธ์กับปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์เพียงปัจจัยเดียวเท่านั้นคือ creatinine clearance (ตามตารางที่ 10) ซึ่งสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่าคงที่ของการขจัดยาได้เพียงร้อยละ 51 และอาจมีปัจจัยอื่นนอกเหนือจากที่ได้ทำการวิจัยในครั้งนี้ที่มีผลต่อค่าคงที่ของการขจัดยาด้วย ซึ่งต้องทำการศึกษากันต่อไป

ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยหนักทั้งหมดยกเว้นรายที่เป็น outlier พบว่าค่าคงที่ของการขจัดยา มีความสัมพันธ์กับปัจจัยในตัวผู้ป่วยถึง 3 ปัจจัยคือ creatinine clearance, albumin และ creatinine ซึ่ง creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียว สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่าคงที่ของการขจัดยาได้ร้อยละ 86 เมื่อเพิ่มปัจจัย albumin และ creatinine พบว่าสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่าคงที่ของการขจัดยาได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 4 เท่ากันตามลำดับ

สำหรับการพิจารณาความสัมพันธ์โดยแยกตามความรุนแรงของผู้ป่วยหนัก พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่หนักมาก ค่าคงที่ของการขจัดยาไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยในตัวผู้ป่วย และเมื่อพิจารณากลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักปานกลางจนถึงหนักมากทั้งหมด 9 รายก็ให้ผลเช่นเดียวกัน แต่เมื่อตัดรายที่เป็น outlier ออก 1 ราย พบว่าค่าคงที่ของการขจัดยา มีความสัมพันธ์กับ creatinine โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 66 และเมื่อพิจารณากลุ่มผู้ป่วยหนักที่ไม่หนักมาก พบว่ามีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance และสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้ร้อยละ 86

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าค่าคงที่ของการขจัดยา มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไต (creatinine, creatinine clearance) เป็นหลักตามทฤษฎีที่ว่า การขจัดยา มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไต เพราะ gentamicin ถูกขจัดออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ (2, 4)

ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาและระยะห่างของการให้ยาที่เหมาะสม ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปยกเว้นรายที่เป็น extreme value หรือ outlier (ตามตารางที่ 11 และ 13) มีความสัมพันธ์กับ creatinine clearance เพียงปัจจัยเดียว โดย creatinine clearance สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา ระยะห่างของการให้ยาได้ร้อยละ 53 เท่ากัน

จากสมการความสัมพันธ์ในตารางที่ 15 พบว่าในผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปที่เหมาะสมในการให้ยา gentamicin แบบวันละครั้งควรมีค่า creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 36 มล./นาที่ ส่วนรายที่มีค่า creatinine clearance ต่ำกว่านี้ควรขยายช่วงเวลาการให้ยามากกว่า 24 ชั่วโมง เพื่อลดความเสี่ยงในการสะสมของยาจนเกิดพิษจากยาได้

ในกลุ่มผู้ป่วยหนักเมื่อพิจารณาทุกรายยกเว้นรายที่เป็น extreme value พบว่าทั้งค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาและระยะห่างของการให้ยา มีความสัมพันธ์กับ creatinine, albumin และ BMI โดย creatinine เพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของค่าครึ่งชีวิตการขจัดยา

และระยะห่างของการให้ยาได้อ้อยละ 51 และเมื่อเพิ่มปัจจัย albumin และ BMI พบว่าสามารถอธิบายได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 16 และ 9 ตามลำดับ

สำหรับการพิจารณากลุ่มผู้ป่วยหนักโดยแบ่งตามความรุนแรงของโรค พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยหนักมากทุกราย และกลุ่มผู้ป่วยหนักปานกลางถึงหนักมากไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา หรือระยะห่างของการให้ยา แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยหนักที่ไม่หนักมาก พบว่าทั้งค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา และระยะห่างของการให้ยามีความสัมพันธ์กับ creatinine โดยสามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงได้อ้อยละ 90

จะเห็นได้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยหนักที่มีอาการหนักปานกลางจนถึงหนักมากทั้งค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา และระยะห่างของการให้ยาไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยในตัวผู้ป่วยใดๆเลย แสดงให้เห็นว่ามีความจำเป็นในการวัดระดับยาในเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพราะการใช้ปัจจัยในตัวผู้ป่วยมาพยากรณ์ระยะห่างของการให้ยาอาจผิดพลาดได้ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอาการหนักไม่มากยังสามารถใช้ปัจจัยในตัวผู้ป่วยมาพยากรณ์ระยะห่างของการให้ยาได้ เช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระยะห่างของการให้ยาสามารถอธิบายค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาได้เท่ากัน แสดงให้เห็นว่าระยะห่างของการให้ยามีความสัมพันธ์โดยตรงกับค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา

ระยะห่างของการให้ยาเมื่อคำนวณได้จากสมการแล้วต้องมาปรับเป็น 24, 36, 48, 60 หรือ 72 ชั่วโมง เพื่อนำมาคำนวณขนาดยา แต่ในทางปฏิบัติถ้าคำนวณได้มากกว่า 48 ชั่วโมงแล้วควรเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่มอื่นเพราะเสี่ยงที่จะเกิดการสะสมของยาและทำให้เกิดพิษต่อหูและต่อไตได้ (20, 92)

จากผลการทดลองเปรียบเทียบระยะห่างของการให้ยา ที่ได้จากการคำนวณโดยวัดระดับยาในเลือด กับการแทนค่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยในสมการความสัมพันธ์ที่ได้ หรือคำนวณจากสูตรที่ 6 โดยการประมาณค่าปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.25 ลิตร/กก. และ gentamicin clearance เท่ากับ creatinine clearance

พบว่าระยะห่างของการให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปที่ได้จากการแทนค่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยในสมการความสัมพันธ์ และการประมาณค่าปริมาตรการกระจายยา และ clearance ไม่มีความแตกต่างจากระยะห่างของการให้ยาที่ได้จากการคำนวณโดยวัดระดับยาในเลือดอย่างมี

นัยสำคัญ เช่นเดียวกับในกลุ่มผู้ป่วยหนักที่พบว่าระยะห่างของการให้ยาที่ได้จากการแทนค่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยในสมการความสัมพันธ์เปรียบเทียบกับที่ได้จากการวัดระดับยาในเลือดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับพบว่าระยะห่างของการให้ยา ที่ได้จากการประมาณค่าปริมาตรการกระจายยา และ clearance มีความแตกต่างจากระยะห่างของการให้ยาที่ได้จากการคำนวณโดยการวัดระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยหนัก

ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ค่อนข้างปกติ ระยะห่างของการให้ยาสามารถประมาณได้ทั้งจากสมการความสัมพันธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ตามผลการวิจัยครั้งนี้ หรือจากการประมาณค่าปริมาตรการกระจายยา และ clearance แต่สำหรับกลุ่มผู้ป่วยหนัก เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยามากมายตามที่กล่าวมาข้างต้น ดังนั้นการประมาณค่าปริมาตรการกระจายยาที่เป็นของประชากรทั่วไป และ clearance อาจทำให้ได้ระยะห่างของการให้ยาผิดพลาดได้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีปริมาตรการกระจายยามากกว่าผู้ป่วยทั่วไป และมีปัจจัยอื่นที่มีความสัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยานอกเหนือจากการทำงานของไต คือ albumin และ BMI

สมการของความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยในตัวผู้ป่วยกับค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิจัยในครั้งนี้จะมีประโยชน์มากในการเป็นฐานข้อมูลเบื้องต้น (priori data) เมื่อใช้ Bayesian method มาพยากรณ์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ เพราะข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา กลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ที่บริหารแบบวันละครั้งในผู้ป่วยไทยนั้นยังไม่มีแพร่หลายในเมืองไทย ถ้านำฐานข้อมูลที่มาจากการศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยของคนไทย ก็จะทำให้พยากรณ์ได้แม่นยำมากขึ้นและไม่จำเป็นต้องวัดระดับยาในเลือดหลายครั้ง ทำให้สะดวกและลดค่าใช้จ่ายในการเจาะวัดระดับยาในเลือดที่ต้องเจาะหลายครั้งเมื่อใช้สูตรของ Sawchuk และ Zaske (27, 28) ในการคำนวณ แต่ให้ผลเท่ากับการเจาะน้อยครั้งเมื่อใช้ Bayesian method (78) จากหลักฐานการศึกษาหลายแห่ง (30 – 32, 42, 75) พบว่าการใช้ฐานข้อมูลที่เป็นเฉพาะของกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนั้น ทำให้พยากรณ์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แม่นยำยิ่งขึ้น โดยจะแม่นยำกว่าการใช้ฐานข้อมูลที่มาจากค่าเฉลี่ยของประชากรทั่วไปหรือมาจากประชากรกลุ่มอื่น

ในผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปทั้ง 26 ราย เมื่อดูจากผลการเพาะเชื้อพบว่าเพาะเชื้อขึ้น 9 รายที่เหลืออีก 17 ราย เพาะเชื้อไม่ขึ้น แต่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่แสดงว่าติดเชื้อ ดังนั้นจึงเป็นการให้ยา gentamicin แบบ empirical treatment โดยได้ให้ยาร่วมกับยาด้านจุลชีพชนิดอื่นร่วมด้วยเช่น penicillin G sodium, ampicillin หรือ cefazolin

ในผู้ป่วย 9 รายที่เพาะเชื้อขึ้น มี 6 รายที่เชื้อมีความไวต่อยา gentamicin หลังจากได้ใช้ยา gentamicin จนครบแล้วพบว่าหายจากการติดเชื้อ 5 ราย ที่เหลืออีก 1 รายประเมินไม่ได้ เพราะได้หยุดใช้ยาก่อนที่จะได้ผลการเพาะเชื้อ

ในผู้ป่วยอายุกรรมทั่วไป 5 รายที่หายจากการติดเชื้อหลังจากได้รับยา gentamicin ตรงกับความไวของเชื้อ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าระดับยาสูงสุด (peak level) โดยเฉลี่ยเป็น  $10.91 \pm 2.86$  มก./ลิตร (7.45 – 14.00) ซึ่งถือว่าต่ำกว่าในทางทฤษฎี โดยการให้ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในขนาดที่สูง และขยายช่วงเวลาการให้ยานั้นควรให้อัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดหลังจากให้ยาต่อค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 10 (5, 15, 17) ซึ่งก็มีหลักฐานยืนยันว่าระดับยาที่ได้อย่างน้อยควรเท่ากับ 20 มก./ลิตร (5, 20, 56)

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อหลังจากให้ยา gentamicin แล้ว พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา gentamicin เพียงตัวเดียวเป็นยาต้านจุลชีพมีจำนวน 3 รายเท่านั้น คือติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ 1 ราย และกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน 2 ราย จากการที่ยากลุ่มนี้ขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ ทำให้ความเข้มข้นของยาที่ไตสูงมาก (3, 4) ดังนั้นระดับยา gentamicin ในเลือดที่ไม่สูงมากก็เพียงพอต่อการฆ่าเชื้อได้

ส่วนผู้ป่วยอีก 2 รายแพทย์ได้ให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นคือ 1 รายเป็นโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ แพทย์ได้ให้ยาร่วมกับ amoxicillin เพื่อรักษาการติดเชื้อของทางเดินหายใจตอนบน ส่วนอีกรายมีการติดเชื้อในกระแสโลหิตเนื่องจากเชื้อ *Escherichia coli* ซึ่งรายนี้มีระดับยาในเลือดสูงสุดเท่ากับ 8.87 มก./ลิตร ซึ่งต่ำมากจนอาจไม่เพียงพอในการฆ่าเชื้อในกระแสโลหิตได้ อย่างไรก็ตามแพทย์ได้ให้ร่วมกับ cefazolin ซึ่งเป็นยาที่เชื้อมีความไวเช่นกัน ดังนั้นรายนี้จึงสรุปไม่ได้ว่า ระดับยา gentamicin เพียงเท่านี้เพียงพอในการฆ่าเชื้อหรือไม่ เพราะผู้ป่วยอาจหายจากการติดเชื้อเนื่องจากยา cefazolin เพียงตัวเดียวก็ได้

ในกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุกรรมทั้งหมด 18 รายพบว่าเพาะเชื้อขึ้น 9 ราย ที่เหลืออีก 9 ราย เพาะเชื้อไม่ขึ้น ในผู้ป่วยหนักที่เพาะเชื้อขึ้น 9 ราย มีอยู่ 6 รายที่ใช้ยา gentamicin ได้ตรงกับความไวของเชื้อ ส่วนอีก 2 ราย เชื้อมีความไวต่อยาตัวอื่น และอีก 1 ราย มีเชื้อที่ดื้อต่อยา gentamicin

ในผู้ป่วยหนัก 6 ราย ที่ได้รับยา gentamicin ได้ตรงกับความไวของเชื้อ พบว่ามีผู้ป่วย 2 รายหายจากการติดเชื้อ ส่วนอีก 1 รายไม่หายจากการติดเชื้อจนต้องเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่น และที่เหลืออีก 3 รายได้เสียชีวิตในเวลาต่อมา

ผู้ป่วยหนัก 2 รายที่ได้ยา gentamicin ตรงกับความไวของเชื้อ และหายจากการติดเชื้อ มีระดับยาสูงสุดเพียง 6.86 และ 9.48 มก./ลิตร อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้ง 2 รายได้รับยาด้านจุลชีพชนิดอื่นร่วมด้วยคือ ampicillin กับ cefotaxime ซึ่งเป็นยาที่เชื้อมีความไวต่อยาได้ดีเช่นกัน ดังนั้นจึงสรุปได้ยากว่าผู้ป่วยมีระดับยา gentamicin เพียงพอในการฆ่าเชื้อหรือไม่ หรือเป็นเพราะว่าหายจากการติดเชื้อเนื่องจากยาด้านจุลชีพชนิดอื่นที่ให้ร่วมด้วย

ผู้ป่วยหนัก 1 รายที่ได้ยา gentamicin ตรงกับความไวของเชื้อแต่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ยา คือผู้ป่วยเป็นปอดบวมเนื่องจากติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial pneumonia) จากผลการเพาะเชื้อของเสมหะพบว่ามีเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ซึ่งตอบสนองต่อยา cefazolin, gentamicin, amikacin และ sulfamethoxazole โดยครั้งแรกให้ gentamicin ร่วมกับ penicillin G sodium เป็นเวลา 5 วันพบว่าไข้ไม่ลดลงแพทย์จึงเปลี่ยนไปให้ยา cefazolin แทน พบว่าเมื่อให้ยา cefazolin จนครบแล้วผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อชนิดนี้ ผู้ป่วยรายนี้มีระดับยา gentamicin สูงสุดเท่ากับ 6.93 มก./ลิตร ซึ่งตามหลักการรักษาโรคปอดบวมแล้วต้องให้ได้ระดับยา gentamicin อย่างน้อย 20 มก./ลิตร (5, 17, 20) ถึงจะได้ผล และยาด้านจุลชีพอื่นที่ให้ร่วมด้วยคือ penicillin G sodium ซึ่งเชื้อดื้อต่อยาตัวนี้แล้ว ดังนั้นยาที่มีผลในการรักษาการติดเชื้อก็คือ gentamicin เพียงตัวเดียว แต่เมื่อให้ระดับยาที่ต่ำจึงทำให้การให้ยา gentamicin ล้มเหลวจึงต้องเปลี่ยนไปใช้ยาปฏิชีวนะตัวอื่นคือ cefazolin แทน

มีผู้ป่วยหนัก 3 รายที่เสียชีวิต ทั้งๆที่ผลการเพาะเชื้อพบว่าเชื้อมีความไวต่อยา gentamicin และได้มีการให้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นร่วมด้วยคือ penicillin G sodium หรือ cefazolin ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 3 ราย มีค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดเป็น  $9.23 \pm 1.71$  มก./ลิตร (7.96 – 11.30) แต่อย่างไรก็ตามสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยเหล่านี้อาจไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต เนื่องจากได้รับยาในขนาดที่ต่ำเกินไปจนทำให้ไม่เพียงพอในการฆ่าเชื้อ เพราะผู้ป่วยที่เสียชีวิตแต่ละคนมีโรคอื่นที่นอกเหนือจากการติดเชื้อ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure), pulmonary edema, pleural effusion, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction), cerebral emboli, มะเร็งที่ตับ, cerebrovascular accident, ปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือชัก

ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีโรคมากกว่า 1 โรค ดังนั้นจึงสรุปได้ยากว่าภาวะติดเชื้อมีส่วนสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือไม่

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไม่รุนแรง โดยเฉพาะการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ หรือกรวยไตอักเสบเฉียบพลันนั้นไม่จำเป็นต้องมีระดับยา gentamicin ที่สูงถึง 20 มก./ลิตร ก็เพียงพอในการรักษาแล้ว (จากผลการวิจัยนี้พบว่าระดับยาประมาณ 10 มก./ลิตร) แต่ในรายที่ติดเชื้อรุนแรงเช่น ปอดบวม หรือมีการติดเชื้อในกระแสโลหิตควรจะให้ยา gentamicin ในระดับที่สูงกว่านี้เพื่อให้เพียงพอในการฆ่าเชื้อ

จากผลการวิจัยครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยบางรายไม่หายจากการติดเชื้อ ทั้งๆที่ผลการเพาะเชื้อแสดงว่าเชื้อมีความไวต่อยา gentamicin แต่ต้องเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยา gentamicin ในขนาดที่ต่ำเกินไป ทำให้ระดับยาในเลือดต่ำไม่เพียงพอในการฆ่าเชื้อ นอกจากนี้การให้ยาด้านจุลชีพนียมิให้ gentamicin ร่วมกับยาด้านจุลชีพชนิดอื่น เช่นยากลุ่มเพนนิซิลลิน หรือเซฟาโลสปอรินทำให้พิสูจน์ได้ยากว่าผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อเนื่องจากยา gentamicin หรือจากยาด้านจุลชีพอื่นที่ให้ร่วมด้วย หรือว่าเสริมฤทธิ์กัน เพราะว่าแพทย์ได้ให้ยา gentamicin ในขนาดที่ต่ำกว่าทางทฤษฎี ทำให้ไม่ทราบวาระดับยาที่ให้นั้นเพียงพอในการฆ่าเชื้อหรือไม่ และเมื่อให้ยา gentamicin เป็นยาด้านจุลชีพเพียงตัวเดียวแล้วระดับยาในเลือดเท่าไรถึงจะเพียงพอในการฆ่าเชื้อ

ผลการวิจัยครั้งนี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่มีระดับยา gentamicin ในเลือดสูงสุดหลังให้ยามีค่าถึง 20 มก./ลิตร อย่างไรก็ตามยังไม่มีใครยืนยันได้ว่าเมื่อระดับยาในเลือดที่สูงกว่า 20 มก./ลิตร มากๆจะทำให้เสี่ยงต่อการเกิดพิษหรือไม่ และมีความจำเป็นแค่ไหนที่จะต้องให้ยาในระดับ 20 มก./ลิตร ในรายที่ติดเชื้อที่มีค่า MIC ต่ำๆ ในทางกลับกันการให้ยาในขนาดสูงจะทำให้ใช้ยาเกินความจำเป็นและทำให้สิ้นเปลือง นอกจากนี้ยังเป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษอีกด้วย ดังนั้นควรจะมีการศึกษากันต่อไปในผู้ป่วยไทยวาระดับยาที่เหมาะสมสำหรับคนไทยนั้นควรจะเป็นเท่าไร เนื่องจากยา gentamicin มีราคาถูกและยังใช้รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบได้ดี เพื่อจะได้นำมาใช้อย่างถูกต้องจะทำให้เพิ่มประสิทธิผลในการรักษาและลดค่าใช้จ่ายในการใช้ยาด้านจุลชีพกลุ่มอื่นโดยไม่จำเป็นเช่น ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน หรือฟลูโอโรควิโนโลนเป็นต้น ซึ่งยาเหล่านี้มีราคาค่อนข้างแพง

### 5.3. ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาในครั้งนี้ได้ทำการศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรม ซึ่งไม่รวมผู้ป่วยที่มีแผลไหม้จากการถูกไฟไหม้หรือน้ำร้อนลวก ไตวายขั้นรุนแรง ตั้งครรภ์ ตับแข็งหรือมีภาวะท้องมานอย่างรุนแรง มีบาดแผลถลอกหรือได้รับการผ่าตัด และเด็ก ดังนั้นผลการวิจัยครั้งนี้อาจจะนำไปใช้ในในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ได้ เพราะผู้ป่วยเหล่านี้อาจมีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ทำการวิจัยครั้งนี้ ซึ่งต้องทำการศึกษาเป็นเฉพาะกลุ่มต่อไป

เนื่องจากมีงบประมาณจำกัดทำให้ศึกษาจำนวนผู้ป่วยได้ไม่มาก โดยได้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปจำนวน 26 ราย และกลุ่มผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรมจำนวน 18 ราย ดังนั้นควรจะทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต ว่ามีความแตกต่างจากที่ได้ศึกษาในครั้งนี้หรือไม่ และทำการรวบรวมเป็นฐานข้อมูลที่ใหญ่ขึ้น เพื่อสามารถอธิบายผู้ป่วยได้ครอบคลุมยิ่งขึ้น และสร้างเป็น nomogram สำหรับคนไทย เนื่องจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ในผู้ป่วยคนไทยที่บริหารแบบวันละครั้งนั้นยังไม่แพร่หลายนัก

สมการความสัมพันธ์ของปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่มีต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์จากผลการวิจัยครั้งนี้เป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเป็นอย่างยิ่ง เพราะมีบางค่าทางเภสัชจลนศาสตร์มีความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นนอกเหนือจาก creatinine clearance หรือไม่มีความสัมพันธ์กับค่า creatinine clearance เลย ดังนั้นการใช้ค่า creatinine clearance มาพยากรณ์ขนาด และช่วงเวลาการให้ยาตาม nomogram ของชาติตะวันตก (20, 25) หรือการคำนวณโดยประมาณค่าปริมาตรการกระจายยาที่มาจากประชากรทั่วไป ก็จะทำให้ได้ขนาดยาที่ต่ำเกินไป หรือสูงจนเกินไปทำให้ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา หรือเกิดพิษจากยาได้

จากสมการความสัมพันธ์พบว่าผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปที่เหมาะสมในการให้ยาแบบวันละครั้งควรมีค่า creatinine clearance มากกว่า 36 มล./นาที ส่วนผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance ต่ำกว่านี้ควรขยายช่วงเวลาการให้ยามากกว่า 24 ชั่วโมง สำหรับกลุ่มผู้ป่วยหนักนั้นควรมีการวัดระดับยาในเลือดเป็นรายๆไป เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความหลากหลายทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละคนสูง การใช้สมการความสัมพันธ์ที่ได้จากผลการวิจัยครั้งนี้ก็อาจทำให้พยากรณ์ระยะห่างของการให้ยาผิดพลาดได้



จากผลการวิจัยพบว่าทั้งผู้ป่วยทั่วไป และผู้ป่วยหนักทางอายุรกรรมบางคนอาจต้องให้ยาในระยะห่างที่มากกว่าวันละครึ่ง คือ 36, 48, 60 หรือ 72 ชั่วโมง ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงเป็นอย่างยิ่ง เพราะการให้ยาแบบวันละครึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจเกิดการสะสมของยา และทำให้เกิดพิษต่อหูและไตได้ อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติ เมื่อคำนวณได้ระยะห่างที่มากกว่า 48 ชั่วโมง ควรเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา

พบว่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยที่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และผู้ป่วยหนักนั้นมีความแตกต่างกัน โดยบางครั้งเป็นปัจจัยเดียวกันแต่อธิบายได้ไม่เท่ากัน หรือบางครั้งก็อธิบายได้ด้วยปัจจัยคนละปัจจัย ดังนั้นสิ่งที่ต้องคำนึงเป็นอย่างยิ่งเมื่อจะใช้ยา gentamicin ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มคือจะต้องติดตามปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อขนาดยาและช่วงเวลาการให้ยา เพื่อสามารถนำมาใช้ในทางคลินิกได้ และสิ่งที่ต้องคำนึงอีกคือกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป กับกลุ่มผู้ป่วยหนักมีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะปริมาตรการกระจายยาของกลุ่มผู้ป่วยหนักจะสูงกว่า และมีการขจัดยาที่ช้ากว่า ดังนั้นขนาดยาที่ใช้ต้องให้ในขนาดที่สูงกว่าเพื่อให้เพียงพอในการรักษา และมีช่วงห่างของการให้ยาที่นานกว่า เพื่อป้องกันการสะสมของยาจนทำให้เกิดพิษ เพราะยากุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหูและต่อไตสูง

การวิจัยครั้งนี้มีข้อจำกัดคือไม่สามารถแสดงปัจจัยทางด้าน oxygen consumption, cardiac index, oxygen extraction ratio ได้ เนื่องจากมีข้อจำกัดในด้านเครื่องมือและผู้เชี่ยวชาญ นอกจากนี้ผู้ป่วยหนักที่ทำการศึกษานี้ไม่ได้มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต ได้รับเครื่องช่วยหายใจ หรือได้รับ PEEP ทุกราย และหาผู้ป่วยที่มีการใช้ยา gentamicin และมีภาวะช็อคเนื่องจากการติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมด้วย ตลอดจนได้รับยากุ่ม catecholamine ได้ยาก ทำให้ไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ของการบำบัดเพื่อประคองชีพ และการตอบสนองของพลวัตการไหลเวียนโลหิตว่ามีผลต่อผู้ป่วยหนักหรือไม่ ดังที่ได้มีผู้ทำการศึกษามาแล้ว (45) และทำให้ได้สมการความสัมพันธ์จากการวิเคราะห์เฉพาะปัจจัยที่มีอยู่เท่านั้น โดยที่ไม่ทราบว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์หรือไม่

ความสัมพันธ์ของขนาดการใช้ยาและปริมาตรการกระจายยาในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไปนั้นได้ศึกษาจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีระดับ albumin ต่ำ และมีส่วนน้อยที่มีระดับ albumin อยู่ในช่วงปกติ จึงทำให้ได้ความสัมพันธ์คือขนาดยาที่มีความสัมพันธ์กับระดับ albumin เพียงปัจจัยเดียว แทนที่จะสัมพันธ์กับการทำงานของไตเช่น creatinine clearance ดังแสดงใน nomogram ต่างๆ (20, 25) ดังนั้นควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีระดับ albumin อยู่ในช่วงปกติร่วมด้วย

มากกว่านี้ในผู้ป่วยคนไทย ว่ายังคงมีความสัมพันธ์กับขนาดการใช้ยาอยู่หรือไม่ หรือมีปัจจัยอื่นมีผลร่วมด้วยหรือไม่ เพื่อที่จะได้ข้อมูลครอบคลุมยิ่งขึ้น และเป็นประโยชน์ในการสร้าง nomogram สำหรับคนไทยโดยเฉพาะ

จากการคำนวณพบว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุกรรมทั่วไปขนาดยาที่เหมาะสมคือ  $8.05 \pm 1.50$  มก./กก. ส่วนของกลุ่มผู้ป่วยหนักคือ  $9.57 \pm 2.21$  มก./กก. ขนาดยาที่คำนวณได้นี้ควรมีการทดลองใช้จริงกับผู้ป่วยโดยการแทนค่าปัจจัยในตัวผู้ป่วยในสมการความสัมพันธ์ที่ได้ และลองวัดระดับยาในเลือดเพื่อดู bias กับ precision และควรทำการติดตามว่าขนาดยาที่สูงขนาดนี้ในคนไทยจะมีผลทำให้เกิดพิษได้หรือไม่ ซึ่งปกติแพทย์ไม่นิยมให้ยาในขนาดที่สูงแบบนี้ เนื่องจากเป็นขนาดยาที่สูงกว่าที่ได้มีการแนะนำกันไว้คือ 5 - 7 มก./กก. (5, 81)

จากการทำวิจัยครั้งนี้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุกรรมทั่วไปได้รับยา gentamicin ในขนาด  $4.09 \pm 1.02$  มก./กก. ส่วนผู้ป่วยหนักได้รับ  $4.65 \pm 0.98$  มก./กก. และไม่มีรายใดที่ได้รับยามากกว่า 240 มก.ต่อวัน ทำให้ไม่พบว่าขนาดยาที่คำนวณได้ใหม่นี้มีผลทำให้เกิดพิษต่อไตและต่อหูเพิ่มขึ้นหรือไม่ และการได้รับยาในขนาดที่สูงนั้นจะใช้เวลาในการกระจายยาตัวจนถึงสมดุลย์ในผู้ป่วยไทยนั้นนานเพียงใดยังไม่ทราบ

Demzar และคณะ (54) ได้ศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีเมื่อได้รับยา gentamicin ในขนาดยาที่ต่ำคือ 2 มก. /กก. จะใช้เวลาในการกระจายยาจนถึงสมดุลย์เท่ากับ 1.5 ชั่วโมง ส่วนในขนาดที่สูงคือ 7 มก./กก. จะใช้เวลา 2.7 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา แต่จากประสบการณ์ในการทำวิจัยครั้งนี้ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาในขนาดที่ต่ำ แต่มีระดับ creatinine ในซีรัมสูง หรือมีอายุมาก ทำให้ผู้ป่วยบางรายจะใช้เวลามากกว่า 3 ชั่วโมง ดังนั้นถ้าจะทำการเจาะเลือดในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับยาในขนาดที่สูงตามที่แนะนำข้างต้นควรเจาะเลือดหลังจากให้ยาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง ถ้าจะคำนวณโดยใช้แบบ one compartment model และทำการเจาะเลือดอย่างน้อย 3 ครั้ง และให้แต่ละครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 ช่วงของค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา เพราะจะได้เห็นการเปลี่ยนแปลงชัดเจนและลดความเสี่ยงที่จะได้ระดับยาครั้งแรกอยู่ในช่วงของการกระจายยา

การเจาะเลือดหลายครั้งจะสามารถทราบได้ว่าการเจาะเลือดครั้งแรกนั้นยาอยู่ในช่วงของการกระจายตัวหรือไม่ โดยเมื่อสร้างกราฟระหว่างค่า log ของระดับยากับเวลาหลังจากสิ้นสุดการหยดยาเข้าสู่เส้นเลือดดำจะไม่ได้กราฟเป็นเส้นตรง ถ้าการเจาะเลือดครั้งแรกยากำลังอยู่ในช่วงของการกระจายตัวจะทำให้ได้ระดับยาที่สูงกว่าความเป็นจริง ทำให้ความชันระหว่างจุดแรกกับจุด

ที่สองชันกว่าระหว่างจุดที่สองกับจุดที่สามหรือจุดอื่นๆ ถ้านำความชันที่ได้ระหว่างการเจาะครั้งแรกกับครั้งที่สองมาใช้ก็จะทำให้การคำนวณเภสัชจลนศาสตร์ผิดพลาดได้ นอกจากนี้ควรใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการสร้างกราฟและคำนวณหาค่าความชัน เนื่องจากการพล็อตด้วยมือและลากเส้นโดยประมาณจากสายตาอาจทำให้เกิดการคลาดเคลื่อนได้ ส่งผลให้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณได้ผิดพลาด

สมการที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้สามารถนำไปใช้ในการพยากรณ์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ตลอดจนขนาด และระยะห่างของการให้ยาได้ในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป และกลุ่มผู้ป่วยหนัก แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้อาจไม่ได้ครอบคลุมประชากรกลุ่มนี้ได้ทั้งหมด เนื่องจากได้ศึกษาในผู้ป่วยจำนวนที่ไม่มาก ดังนั้นถ้านำสมการนี้ไปใช้กับผู้ป่วยที่มีข้อมูลอยู่นอกช่วงที่ได้ทำการวิจัยก็อาจทำให้สมการมี bias และ precision ที่ไม่ดีได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยหนัก ซึ่งมีความหลายหลายทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละคนสูง ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคตเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ครอบคลุมมากยิ่งขึ้น

นอกจากนี้ควรจะมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆด้วย เพื่อที่จะได้ศึกษาว่ามีเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างกันหรือไม่ เพื่อที่จะได้เป็นฐานข้อมูลสำหรับคนไทย เพื่อนำมาใช้ในการพยากรณ์ขนาด และระยะห่างของการให้ยาในผู้ป่วยแต่ละรายได้ ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการใช้ยาในกลุ่มนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากยากกลุ่มนี้มีราคาถูก และมีการใช้อย่างแพร่หลายมากในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบ