

REFERENCE

1. Bruchhaus, J.D., McEachern, R., and Campbell, G.D Jr. 1998. Hospital-acquired pneumonia: recent advances in diagnosis, microbiology and treatment. Curr Opin Pulm Med. 4: 180-4.
2. Fagon, J.Y., et al. 1993. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluation attributable mortality and hospital stay. Am J Med. 94: 281-8.
3. Richards, M.J., et al. 1999. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med. 27: 887-892.
4. National Nosocomial Infection Surveillance System. 2003. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, Issued August 2003 Am J Infect Cont. 31: 481-498.
5. Shiri, N.V., Ronen, B.A., and Yehuda, C. 2005. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. Curr Opi Infect Dis. 18: 306-313
6. Carmeli, Y., et al. 1999. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risk associated with different anti-pseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother 43: 1379-1382.
7. Paul, G.H., et al. 2004. In vitro activities of the β -lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with β -lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. Antimicrob Agents and Chemother. 48:1586-1592.
8. Williams, J.D. 1997. β -lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. Clin Infect Dis. 24: 494-497.
9. Suwangool, P. 2002. Use of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations to treat nosocomial pneumonia. Infect Dis in Clin Pract. 11: S27-S33.
10. William, A.C. 2002. Pharmacodynamics of antimicrobial: General concepts and applications. In: Nightingale, C.H., Murakawa, T., and Ambrose, P.G., (eds.) Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 1-22. New York: Marcel Dekker.
11. Nicolau, D.P. 2003. Optimizing outcome with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. J Infect Chemother 9: 292-296.
12. Turnidge, J.D.1998. The pharmacodynamics of β -lactams. Clin Infect Dis. 27: 10-20.

13. Preston, S.L. 2004. The Importance of Appropriate Antimicrobial Dosing: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. Ann Pharmacother. 38: S14-8.
14. Craig, W.A. 1995. Interrelationship between pharmacokinetics/pharmacodynamics in determining dosage regimen for broad-spectrum cephalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis. 22: 89-96.
15. Burgess, D.S., Hastings, R.W., and Hardin, T.C. 2000. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. Clin Ther. 22: 66-75
16. JoCarol J M., Khanh QB. 2002. β -lactam Pharmacodynamics. In: Nightingale C.H, Murakawa T., and Ambrose PG, eds. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 99-123. New York: Marcel Dekker.
17. Niel, F.M. 2002. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? Int J Antimicrob Agents. 19: 333-339.
18. Kuti, J.L., Dandekar, P.K., Nightingale, C.H., and Nicolau, D.P.. 2003. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. J of Clin Pharmacol. 43: 1116-1123.
19. Kiffer C.R, Mendes, C, Kuti JL, and Nicolau DP.2004 Pharmacodynamic comparison of antimicrobials against nosocomial isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from the MYSTIC surveillance program: the OPTAMA Program, South America 2002. Diagn Microbiol and Infect Dis. 49:109-116.
20. Kuti J.L., Nicolau D.P. 2005. Making the most of surveillance studies: summary of the OPTAMA Program. Diagn Microbiol Infect Dis. 53: 281-7.
21. Danchivijitr S., et al. 2007. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. J Med Assoc Thai. 98: 1524-1529.
22. Chaiwarith R, Mahatthanaphak S. et al. 2005. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* at Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital. J Infect Dis Antimicrob Agents. 22: 1-8.
23. American Thoracic Society and The Infectious Disease Society of America. 2005. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 171: 388-416.
24. Holford, N.H., and Sheiner L.B. 1982. Kinetics of pharmacologic response. Pharmacol Ther. 16: 143-166.
25. Keith, A.R. 2001. Pharmacodynamic of antiinfective therapy: Taking what we know to the patient's bedside. Pharmacotherapy. 21 : 319S-330S.

26. Fabregas, N. et al. 1999. Diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax. 54: 867-873.
27. Fagon, J.Y. et al. 2000. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. Ann Intern Med. 132: 621-630.
28. Marquette, C.H., et al. 1995. Diagnostic test for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using history as a diagnostic gold standard. Am J Respir Crit Care Med. 151: 1878-1888.
29. Pugin, J. et al. 1991. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis. 143: 1121-1129.
30. Richards, M.J., Edwards J.R., Culver, D.H., Gaynes, R.P. 1999. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med. 27: 887-892.
31. Trouillet, J.L., Chastre, J., Vuagnat, A., et al. 1998. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med. 157: 531-539.
32. Pagon, J.Y., Chastre, J., Hance, A.J., and Montravers, P. 1993. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med. 94: 281-288.
33. Rello, J., et al. 2002. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest. 122: 2121
34. Papazian, L., et al. 1996. Effect of ventilator associated pneumonia on mortality and morbidity. Am J Respir Crit Care Med. 154: 91-97.
35. Heyland, D.K., Cook, D.J., Griffith, L., et al. 1999. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med. 159: 1249-1256.
36. Bregeon, F. et al. 2001. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? Anesthesiology. 94: 554-560
37. Chastre, J., Fagon, J.Y., 2002. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 165: 867-903.
38. Lulitanon A., Tharacichitkul P., Tian-Grim S., et al.1996. Preliminary survey of β -lactamase in Thailand. J Infect Dis Antimicrob Agents. 13: 15-20.
39. Hsueh, P.R. 2002. Guidelines for the management of lower respiratory tract infections in asia. . Infect Dis in Clin Pract. 11: S12-S19.

40. Nicolau, D.P. and Kuti, J.L. 2005. Optimizing antibiotic-related outcomes in the critically ill patients. Infect dis Clin Pract. 13: 158-164.
41. Navon-Venezia S., Ben-Ami R., and Carmeli Y.2005. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting Curr Opin Infect dis. 306-313.
42. American Thoracic Society.1996. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. Am J Respir Crit Care Med. 153: 1771-1725.
43. Drusano, G.L. 2003 .Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis. 36: S42-50
44. Williams J.D. 1997 β -lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam cefoperazone. Clin Infect Dis. 24: 487-493.
45. Ramirez, J.A. 1998. Switch therapy with β -lactamase/ β -lactamase inhibitors in patients with community acquired pneumonia. Ann Pharmacother. 32: S22-26.
46. Drusano, G.L., Human pharmacodynamics of anti-infectives; determination from clinical trial data, In: Nightingale C.H., Murakawa T,
47. Suwangool, P., Leelasupasri, S., and Chuchottaworn, C. 1999. Treatment of nosocomial pneumonia with cefoperazones/sulbactam. J Infect Dis Antimicrob Agents. 16: 65-8.
48. Li, J.T., Yuan, L., Hou J., et al. 1997. Sulbactam/cefoperazone versus cefotaxime for the treatment of moderate-to-severe bacterial infections: results of a randomized controlled clinical trial. Clin Infect Dis. 24: 498-505.
49. Bodey, G.P., Elting, L.S., Narro, J., et al.1993. An open trial of cefoperazone plus sulbactam for the treatment of fever in cancer patients. J Antimicrob Chemother. 32: 141-152.
50. Dennesen, P.J., et al. 2001. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med.163: 1371-1375.
51. Luna, C.M., Blanzaco, D., Niederman MS., and Matarucco W. 2003. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. Crit Care Med. 31:676-682.
52. Singh, N., Rogers, P., Atwood, C.W., Wagener, M.M., and Yu VL. 2000. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med. 162: 505-511.

53. Scholar, E.R., Pratt, W.B. 2000. Antimicrobial drugs; second edition; Treatment of bacterial infections. New York; Oxford press.
54. Fu, D.W., Mei, L.L. and Cheng, Y.L. 2004. *In vitro* activities of β -lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents. 23: 590-595.
55. Fass, R.J., Gregory, W.W., D'Amato, R..F. et al. 1990. *In vitro* activities of cefoperazone and sulbactam singly and in combination against cefoperazone-resistant member of family Enterobacteriaceae and non-fermenters. Antimicrob Agents Chemother. 34: 2256-2259.
56. Brogden, R.N., Carmine, A., Hell, R.C., et al. 1981. Cefoperazone: A review of its *In vitro* antimicrobial activity, pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs. 22: 423-460.
57. Foulds, G., et al. 1983. Pharmacokinetics of sulbactam in humans. Antimicrob Agents Chermother. 23 : 692-699.
58. McEvoy, G.K. 2003. AHFS Drug Information. USA: The American Society of Health-System Pharmacist.
59. Sujata, M.B., Ambrose, P.G., and Jones, R.N. 2002. Pharmacodynamics in the evaluation of drug regimens. Ann Pharmacother. 36: 530-532.
60. DeRyke, C.K., Lee, S.Y., Kuti, J.S., and Nicolau, D.P. 2006. Optimising dosing strategies of antibacterials utilizing pharmacodynamic principle. Drugs. 66: 1-14.
61. Holford, N.H., Sheiner, L.B. 1982. Kinetics of pharmacologic response. Pharmacol Ther. 16: 143-146.
62. Holford, N.H. 2003. Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Rational dosing and the time course of drug action. In: Katzung BG. ed. Basic & Clinical Pharmacology, ninth edition. McGraw-Hill.
63. Winter, M.E. 2004. Basic principles. In: Winter ME. ed, Basic Clinical Pharmacokinetics: Fourth edition. 1-127. USA, Lippincott Williams&Willkins.
64. Rowland, M., Tozer TN.1989. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications 2nd Ed. Philadelphia: Lea&Febiger.
65. Mahcolm, R. and Thomas, N.T. 1995. Distribution kinetics. In: Mahcolm, R. and Thomas, N.T(eds.). Clinical Pharmacokinetics concenpts and application: Third edition. 313-319. USA, Williams&Wilkins.
66. Mahcolm, R. and Thomas, N.T. 1995. Distribution. In: Mahcolm, R. and Thomas, N.T(eds.). Clinical Pharmacokinetics concenpts and application: Third edition. 137-155. USA, Williams&Wilkins.

67. Rammelkamp, C.H., Keefer C.S. 1943. The absorption, excretion, and distribution of penicillin. J Clin Invest. 22: 425-437.
68. Mahcolm, R. and Thomas, N.T. 1995. Elimination. In: Mahcolm, R. and Thomas, N.T(eds.). Clinical Pharmacokinetics concepts and application: Third edition. 156-183. USA, Williams&Wilkins.
69. Robert, E.P. 2005. Estimating creatinine clearance. In: Murhpy, J.E. (ed.). Clinical Pharmacokinetics: Third edition. 1-11. Maryland USA., American Society of Health-System Pharmacists.
70. Nigtigale, C.H., and Murakawa, T. 2002. Microbiology and Pharmacokinetics. In: Nightingale C.H, Murakawa T., and Ambrose PG, eds. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 23-39. New York: Marcel Dekker.
71. Winter, M.E. 2004. Basic principles. In: Winter M.E. ed, Basic Clinical Pharmacokinetics: Fourth edition. 1-127. USA, Lippincott Williams&Wilkins.
72. Watson, D.G. 2005. High-pressure liquid chromatograph. In: Watson, D.G. (ed). Pharmaceutical Analysis: Second edition. 267-314. China: Elsevier.
73. Johan, G. and Weiner, D. 1997. Non compartment analysis. In: Johan, G. and Weiner, D.(eds.). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic data analysis concepts and applications 58-71. Sweden, Apotekarsocieteten.
74. JoCarol, J.M. and Khanh, Q.B. β -lactam pharmacodynamics. In: Nightingale, C.H., Murakawa, T., and Ambrose, P.G., (eds.) Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 99-123. New York: Marcel Dekker.
75. Burgess, D.S. 2005. Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of *Pseudomonase aeruginosa* infections. Clin Infect Dis. 40: S99-104.
76. Craig, W.A. 1997. Pharmacokinetic/Pharmacodynamics parameter : Rational for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis.26: 1-12.
77. Drusano, Gl., Johnson, D.E., Rosen M. 1993. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas sepsis*. Antimicrob Agents Chemother. 37: 483-490.
78. Cook, A. M. 2005. Pharmacokinetic alterations of antimicrobial in the critically ill. J of Pharmacy Practice. 18: 75-83.
79. Nicolau, D.P. and Kuti, J.L. 2005. Optimizing antibiotic-related outcomes in the critically ill patients. Infect dis Clin Pract. 13: 158-164.

80. Drusano, G. Labro M.T., et al. 1998. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. Clin Microbiol Infect. 4 : S27-41.
81. Moore , R.D., Lietman, P.S., and Smith C.R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimum inhibitory concentration. J Infect Dis. 155: 93-99.
82. Micek ST., Heuring TJ. and Hollands JM. 2006. Optimizing antiviotic treatment for ventilator associated pneumonia. Pharmaotherapy. 26: 204-213.
83. Merrikin DJ., Briant J., and Rolinson GN. 1983. Effect of protein binding on antibiotic activity in vivo. J Antimicrob Chemother. 11: 233-8.
84. Drusano, G.L. 2004. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug" Nat Rev Microbiol. 2 : 289-300.
85. Drusano, GL, Preston SL., Hardalo C., Hare R., Benfield D. et al. 2001. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. Antimicrob Agents Chemother 45: 13-12.
86. Bonate, P.L. 2001. A Brief introduction to Monte Carlo Simulation. Clin. Pharmacokinet. 40: 15-22.
87. Mouton, J.W., Dudley, M.N., Derendorf, H., and Drusano GL. 2005. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic terminology for antiinfective drugs: an update. J Antimicrob Chemother.
88. Bradley, J.S., Dudley, M.A., Drusano, G.L. 2003. Predicting efficacy of antibiotics with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. Pediatric Infect Dis J. 22: 982-992.
89. Kuti, J. L., et al. 2004. Pharmacodynamics of meropenem and imipenem against Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Pharmacotherapy. 2004. 24: 8-15.
90. Hanberger, H., Nilsson, L.E., Nilsson, M., and Maller, R. 1991. Post antibiotic effect of β -lactam antibiotics on gram negative bacteria in relation to morphology, initial killing and MIC. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 10: 927-934.
91. Vogelman, B., Gudmundsson, S., Turnidge, J., et al. 1998. In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. J Infect Dis. 157: 287-298.
92. Wise, R. 1983. Protein binding of β -lactams : The effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration. J Antimicrob Chemother. 12: 1-18.
93. Leggett. J.E., Craig, W.A. 1989. Enhancing effect of serum ultrafiltrate on the activity of cephalosporins against gram negative bacilli. Antimicrob Agents Chemother. 33: 35-40.

94. Chambers, H.F., Mills, J., Drake, T.A., and Sande, M.A. 1984. Failure of a once-daily regimen of cefonicid for treatment of endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. Rev Infect Dis. 6: 5870-5874.
95. Vogelman, B., et al. 1988 In vi vo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. J Infect Dis. 157: 287-298.
96. Wise, R. Protein binding of β -lactams: 1983. The effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration I. J Antimicrob Chemother 12 : 1-8.
97. Preston, S.L. 2004. The Importance of Appropriate Antimicrobial Dosing: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. Ann Pharmacother. 38: S14-8.
98. JoCarol, J.M. and Khanh, Q.B. β -lactam pharmacodynamics. In: Nightingale, C.H., Murakawa, T., and Ambrose, P.G., (eds.) Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 99-123. New York: Marcel Dekker.
99. Friedland, I.R. 1995. Comparison of the response to antimicrobial therapy to penicillin resistant and penicillin susceptible pneumococcal disease. Ped Infect Dis J. 14: 885-890
100. Lister, P.D., et al. 1997. Importance of β -lactamase inhibitor pharmacokinetics in the pharmacodynamic of inhibitor-drug combinations: Studies with piperacillin-tazobactam and piperacillin-sulbactam. Antimicrobial Agents Chemother. 41: 721-727.
101. Alexov, M., Lister, P.D., Sanders, C.C. Efficacy of ampicillin-sulbactam is not dependent upon maintenance of a critical ratio between component: Sulbactam plasmacokinetics in pharmacodynamic interaction. Antimicrob Agents Chemother. 47: 2468-2477.
102. Jones, R.N. and Dudley, M.N.1997. Microbiologic and pharmacodynamic principles applied to the antimicrobial susceptibility testing of ampicillin/sulbactam: Analysis of the correlations between in vitro test results and clinical response. Digan Microbiol Infect Dis. 159: 5-18.
103. Strayer, A.H., et al. 1994. Pharmacodynamics of piperacillin alone and in combination with tazobactam against piperacillin-resistant and susceptible organisms in an in vitro model of infection. Antimicrob Agents Chemother. 38: 2351-2356.
104. Lodise, T.P., Lomaestro, B.M., and Drusano, G.L. 2006. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: Focus on β -lactam antibiotic. Pharmacotherapy. 26: 1320-1332.
105. Lomaestro, B.M., Drusano, G.L. 2005. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation. Antimicrob Agents Chemother. 49: 461-463.

106. Tam, V.H., Mckinnon, P.S. et al. 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother. 47: 1853-1861.
107. Reitberg, D.P., Whall, T.J., and Chung M. et.al. 1988. Multiple dose pharmacokinetics and toleration of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given as single agents or in combination. Antimicrob Agents and Chemother. 32: 42-46.
108. Reitberg, D.P, Marble, D.A, Schultz, R. et.al. 1988. Pharmacokinetics of cefoperazone (2.0g) and sulbactam (1.0g) coadministered to subjects with normal renal function, patients with decreased renal function, and patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Antimicrob Agents and Chemother. 32: 503-509.
109. Schwartz, J.I, Jauregui, L.E, Bachmann, K.A. 1988. Multiple-dose pharmacokinetics of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given in combination to infected, seriously ill, elderly patients. Antimicrob Agents and Chemother. 32: 730-735.
110. Rho, J.P, Castle, S, Smith, K. et al. 1992. Effect impaired renal function on the pharmacokinetics of coadministered cefoperazone and sulbactam. J of Antimicrob Chemother. 29 :701-709.
111. Francis, Y.W. et al. 1988. Effect of protein binding on serum bactericidal activities of ceftazidime and cefoperazone in healthy volunteer. Antimicrob Agents and Chemother. 32: 298-302
112. Shimizu K. 1980. Cefoperazone: absorption, excretion, distribution and metabolism. Clin Ther. 3: 60-79
113. Foulds G, Stankewich JP, Marshall DC. 1983. Pharmacokinetics of sulbactam in Human. Antimicrob Agent and Chemother. 23: 692-699.

Appendices

Appendix A. Informed Consent Form.

เอกสารชี้แจงข้อมูล/คำแนะนำแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย

<p>ชื่อคณะผู้วิจัย นางนราวดี เนียมหุ่น ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นพ. อรรถวุฒิ ดีสมโชค รองศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา รองศาสตราจารย์ ดร. พิณทิพย์ พงษ์เพชร</p>	<p>ผู้ทำวิทยานิพนธ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ร่วมและแพทย์ประจำโครงการ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม</p>
<p>สถานที่วิจัย โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่</p>	

บุคคลและวิธีติดต่อเมื่อมีเหตุฉุกเฉินหรือความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

- นางนราวดี เนียมหุ่น
ที่อยู่ โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ที่ทำงาน 02-2188403
โทรศัพท์ส่วนตัว 081-5682428
- นายแพทย์อรรถวุฒิ ดีสมโชค
ที่อยู่ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
โทรศัพท์ที่ทำงาน 053-946447, 053-945482
โทรศัพท์ส่วนตัว -

ผู้สนับสนุนการวิจัย บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมการวิจัยนี้เนื่องจากท่านได้รับยาปฏิชีวนะเซฟโฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมในการรักษาโรคปอดอักเสบ ท่านจะได้อ่าน (หรือที่ผู้วิจัยอ่านให้ท่านทราบ) ข้อมูลข้างล่างนี้ก่อน ถ้าหากท่านมีข้อข้องใจใดเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยนี้ สามารถซักถามจากแพทย์หรือผู้วิจัยได้ หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษานี้ ท่านจะได้รับสำเนาใบยินยอมที่ท่านเซ็นชื่อไว้กำกับ 1 ฉบับ

หลักการและเหตุผลของการวิจัย

ยาสูตรผสมของเซฟโฟเพอราโซน-ซัลแบคแทม เป็นยาด้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพและข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อในหลายระบบ เช่น การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ในช่องท้อง ผิวหนังและเนื้อเยื่อ ข้อและกระดูก เยื่อหุ้มสมองอักเสบ รวมถึงการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อ แต่ในปัจจุบันพบว่าอัตราการดื้อยาด้านจุลชีพในกลุ่มนี้สูงเพิ่มมากขึ้น ซึ่งอาจส่งผลทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะติดเชื้อลดลง เนื่องจากความสามารถในการฆ่าเชื้อของยาในกลุ่มนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ยาสัมผัสกับเชื้อในร่างกาย ซึ่งหมายความว่าหากยาอยู่ในร่างกายนานมากเท่าไร จะยิ่งทำให้เชื้อแบคทีเรียถูกฆ่าตายเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นหากเราทราบระดับยาในเลือดของผู้ป่วยและความสามารถในการยับยั้งเชื้อของยา จะทำให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการกำหนดรูปแบบและขนาดของการให้ยาเซฟโฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมทั้งนี้เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการรักษามากที่สุด

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบระดับยาเซฟโทรเฟอราโซน- ซัลแบคแทมในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อ
2. เพื่อประเมินความเหมาะสมของขนาดยาเซฟโทรเฟอราโซน- ซัลแบคแทม ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อ
3. เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อที่ได้รับการรักษาด้วยยาเซฟโทรเฟอราโซน-ซัลแบคแทม

หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการปฏิบัติดังนี้

1. ได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดการทำงานของ ระบบเลือด ดับ และ ไต ในกรณีที่ยังไม่มีการตรวจวัดในระหว่างการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลครั้งนี้
2. หลังจากที่แพทย์พิจารณาสั่งจ่ายยาเซฟโทรเฟอราโซน-ซัลแบคแทม เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อให้แก่ท่านต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 ขนาน ท่านจะถูก เจาะเลือดจากหลอดเลือดดำ 4 ครั้ง ครั้งละ 7 มิลลิลิตร คือ ก่อนได้รับเซฟโทรเฟอราโซน-ซัลแบคแทม และ ที่ 10 นาที , 2 และ 4 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาเซฟโทรเฟอราโซน-ซัลแบคแทม ทั้งนี้เพื่อตรวจวัดระดับยาในกระแสเลือด ณ เวลาต่าง ๆ ภายหลังได้รับการฉีดยา
3. เสมหะของท่านซึ่งโดยปกติจะถูกส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยภาวะติดเชื้อนั้น หากผลการเพาะเชื้อพบว่าเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ คือ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* ผู้วิจัยจะนำเสมหะนั้นไปตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาความสามารถในการยับยั้งเชื้อของเซฟโทรเฟอราโซน-ซัลแบคแทม

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้ทราบถึงความสามารถในการทำงานของดับ ไต และระบบเลือดจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
2. ทำให้ทราบถึงระดับยาเซฟโทรเฟอราโซน-ซัลแบคแทม ในกระแสเลือด ณ เวลาต่าง ๆ ซึ่งสามารถนำมาประเมินถึงความเหมาะสมของขนาดยาที่ใช้รักษาได้
3. ทำให้ทราบถึงความสามารถของยาเซฟโทรเฟอราโซน-ซัลแบคแทมในการยับยั้งเชื้อที่ก่อโรคในครั้งนี้

หากท่านไม่ต้องการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย หรือเปลี่ยนใจระหว่างร่วมศึกษาวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้หากท่านไม่สมัครใจ หรือหลังจากที่ท่านตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้แล้วท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา หากท่านไม่ต้องการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยหรือต้องการหยุดหรือถอนตัวจากการศึกษา จะไม่มีผลกระทบต่อการรักษาและการดูแลอื่นใดของท่านจากแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ

ความเสี่ยงจากการเข้าร่วมการวิจัย

ความเสี่ยงในการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยานี้ใกล้เคียงกับการเจาะเลือดโดยทั่วไปคืออาจจะรู้สึกปวดบริเวณที่เจาะหรือมีจ้ำเลือดบริเวณที่เจาะ มีความเสี่ยงน้อยมากที่จะเกิดการติดเชื้อจากการเจาะเลือด

การเจาะเลือดนั้นจะเจาะโดยพยาบาลที่มีความชำนาญในการเจาะเลือดด้วยความนุ่มนวล รมัตรีระวัง และจะมีแพทย์ดูแลผู้ป่วยถ้ามีปัญหาเกี่ยวกับการเจาะเลือด

การเก็บข้อมูลเป็นความลับ

ข้อมูลของท่านที่ถูกบันทึกไว้ระหว่างการศึกษ จะถูกเก็บเป็นความลับตลอดเวลา ข้อมูลจะถูกรวบรวมไว้ในฐานข้อมูลและนำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางการวิจัยทางการแพทย์เท่านั้น มีการกำหนดรหัสลับเพื่อไม่ให้เกิดการอ้างถึงชื่อ เลขประจำตัวผู้ป่วยของท่าน และมีการกำหนดสิทธิการเข้าถึงข้อมูลเฉพาะ คณะผู้วิจัยและบุคคลที่แพทย์ผู้ศึกษาวิจัยอนุญาตเท่านั้น

รายละเอียดเรื่องค่าใช้จ่าย

ผู้วิจัยจะออกค่าใช้จ่ายให้ผู้เข้าร่วมโครงการดังนี้

1. ค่าตรวจสุขภาพทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระบบเลือด การทำงานของตับ และ การทำงานของไตในกรณีที่ท่านยังไม่ได้รับการตรวจวัดในระหว่างที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลครั้งนี้
2. ค่าตรวจวัดระดับยาเซฟโฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมในเลือด
3. ค่าตรวจความสามารถในการยับยั้งเชื้อของยาเซฟโฟเพอราโซน-ซัลแบคแทม
4. ค่าชดเชยในการเสียเวลาของผู้ร่วมวิจัย 300 บาท

ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องเสียค่ายา เซฟโฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมเองในกรณีที่เบิกไม่ได้ เนื่องจากเป็นยาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจำเป็นต้องได้รับเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบเดิมอยู่แล้วตามการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีสิทธิรักษาโดยไม่ต้องเสียค่ายาก็ยังคงสิทธินั้นตามปกติ

หนังสือยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Informed Consent Form)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อาศัยอยู่บ้านเลขที่.....

ถนน.....แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

ได้รับทราบรายละเอียดในโครงการวิจัยเรื่อง“การใช้เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เพื่อประเมินขนาดที่แนะนำใช้ของยาเซฟโฟเพอราโซน-ซัลแบคแทมในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล” โดยข้าพเจ้าได้รับทราบเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีวิจัย สิ่งที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับจากผู้วิจัย ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย ความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นเป็นอย่างดีแล้ว ข้าพเจ้ามีความเข้าใจทุกประการและยินยอมเข้าร่วมโครงการนี้ด้วยความสมัครใจ หากข้าพเจ้ามีข้อสงสัยประการใด ข้าพเจ้าจะติดต่อกับ นายแพทย์อรรถวุฒิ ตีสุมโชค ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โทร. 053-946447 หรือ เภสัชกรหญิง นราวดี เนียมหุ่น โทร. 081-568-2428

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะขอถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องแจ้งให้ทราบล่วงหน้า โดยการถอนตัวจากการวิจัยนี้จะไม่มีการกระทบต่อการได้รับบริการหรือการรักษาที่ข้าพเจ้าจะได้รับแต่ประการใด

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยว่าจะไม่เปิดเผยข้อมูลหรือผลการวิจัยของข้าพเจ้าเป็นรายบุคคลต่อสาธารณชน และจะเปิดเผยได้เฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น

ข้าพเจ้าได้รับทราบและได้ซักถามผู้วิจัยจนหมดข้อสงสัยโดยตลอดแล้วและยินดีเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้จึงลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน

ลงชื่อผู้ยินยอมหรือผู้แทนโดยชอบธรรม
(.....)

ลงชื่อผู้ทำการวิจัย
(เภสัชกรหญิงนราวดี เนียมหุ่น)

ลงชื่อพยาน
(.....)

APPENDIX B. Clinical Pulmonary Infection Score Calculation (CPIS score)**Clinical Pulmonary Infection Score Calculation³⁶**

Temperature (°C)

≥ to 36.5 and ≤ to 38.4 = 0 point

≥ to 38.5 and ≤ to 38.9 = 1 point

≥ to 39 and ≤ to 36 = 2 point

Blood leukocytes, mm³

≥ to 4,000 and ≤ to 11,000 = 0 point

< 4,000 or >11,000 = 1 point + band forms ≥ to 50% = add 1 point

Tracheal secretions

Absence of tracheal secretions = 0 point

Presence of nonpurulent tracheal secretions = 1 point

Presence of purulent tracheal secretions = 2 points

Oxygenation: PaO₂/FiO₂, mmHg

> 240 or ARDS (ARDS defined as PaO₂/FiO₂, or equal to 200, pulmonary arterial wedge pressure

≤ to 18 mmHg and acute bilateral infiltrates) = 0 point

≤ to 240 and no ARDS = 2 points

Pulmonary radiography

No infiltrate = 0 point

Diffuse (or patchy) infiltrate = 2 points

Localized infiltrate = 2 points

Progression of pulmonary infiltrate

No radiographic progression = 0 point

Radiographic progression (alter CHF and ARDS excluded) = 2 points

Culture of tracheal aspirate

Pathogenic bacteria cultured in rare or light quantity or no growth = 0 point

Pathogenic bacteria cultured in moderate or heavy quantity = 1 point

Same pathogenic bacteria seen on Gram stain, add 1 point

ARDS = acute respiratory distress syndrome; CHF = congestive heart failure: PaO₂/FiO₂ = ratio of arterial oxygen pressure to fraction of inspired oxygen

CPIS as baseline was assessed on the basis of the first five variables, i.e. temperature, blood leukocyte count, tracheal secretions, oxygenation, and character of pulmonary infiltrate, CPIS at 72 h was calculated based on all seven variables and took into consideration the progression of the infiltrate and culture results of the tracheal aspirate. A score > 6 at baseline or at 72 h was considered suggestive of pneumonia.

APPENDIX C.

เลขที่ผู้ป่วย.....

ส่วนที่ 1 ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย

ชื่อ-สกุลผู้ป่วย.....เลขประจำตัวโรงพยาบาล.....อายุ.....ปี
 เพศ () ชาย () หญิงหอพักผู้ป่วย.....วันที่รับไว้.....วันที่จำหน่าย

Principle diagnosis.....
 Comorbidity.....
 Complication.....
 Operation /Procedure.....

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโรคปอดอักเสบที่ติดเชื้ในโรงพยาบาล

	วันที่	เชื้ก่อโรค	ความไวต่อยาปฏิชีวนะ
<input type="checkbox"/> HAP
<input type="checkbox"/> Other infection
.....
.....
.....
.....
.....
.....

การใช้ยาปฏิชีวนะ

ระยะเวลา	เริ่ม	หยุด	รวม
<input type="checkbox"/> ยา Cefoperazone/sulbactam
<input type="checkbox"/> ยาอื่น ๆ.....
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

ส่วนที่ 3 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของยาเซฟโทรเฟอราโซน-ซัลแบคแทม

1. ระดับยาในเลือด ณ เวลา ต่าง ๆ

จุดที่ 1 ณ เวลา..... ระดับยา.....

จุดที่ 2 ณ เวลา..... ระดับยา.....

จุดที่ 3 ณ เวลา..... ระดับยา.....

จุดที่ 4 ณ เวลา..... ระดับยา.....

2. ความสามารถในการยับยั้งเชื้อของยาเซฟโทรเฟอราโซน-ซัลแบคแทม

ค่า MIC ของยาต่อเชื้อ *P.aeruginosa*

ค่า MIC ของยาต่อเชื้อ *A. baumannii*

ส่วนที่ 4 การประเมินผลการรักษา

1. Initial response NO

Yes (Day 1, 3, 7) ประเมินต่อในข้อ 2.

ประเมินจาก 2 ใน 5 ของเกณฑ์ต่อไปนี้

1. Lowering of fever > 1°C

2. Significant reduction of vasoactive drug use (>10% decrease dose of max rate as compared with previous day)

3. Significant increase PaO₂/FiO₂ (>10% increase as compared with previous day)

3. Significant improvement of sputum production

4. Significant reduction of WBC (if baseline >12,000) (> 10% reduction as compared with previous value)

2. Clinical Point of cure: required all following

no vasoactive drug need > 24 hr

Absence or non-purulent secretion

CXR no progression/no cavities/ no effusion

no fever > 24 hr

CPIS <6

3. Pneumonia clinical outcome (สรุปจากข้อ 1 และ 2)

- Cured
- Improved
- Failed/persistent
- Relapsed
- Dead ระบุสาเหตุ.....

4. Pneumonia Microbial outcome

- Eradicated/Presumed eradicated (no more sputum)
- Persistent (same bacteria)
- Reinfection (new bacteria)
- Relapsed (same bacteria)

Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS 0-12)

	Baseline	D3	D7	
Date				
1. Temp (°C) 36.5-38.4 = 0 38.5-38.9 = 1 ≤ 36 or ≥ 39 = 2				
2. WBC (mm³) 4000-11000 = 0 <4000 or > 11,000 = 2				
3. Tracheal secretion Absence = 0 No purulent = 1 Purulent = 2				
4. Oxygenation (PaO₂/FiO₂) > 240 or ARDS = 0 ≤ 240 or no ARDS = 2				
5. CXR No infiltration = 0 Diffuse (or patchy) infiltration = 1 Localized infiltration = 2				
6. Progression of pulmonary infiltration No CXR progression = 1 CXR progression = 2 (After CHF and ARDS excluded)				
7. Culture of tracheal aspirate Pathogenic bacteria Rare, light or negative = 0 Moderate/many = 1 Same pathogenic seen on gram stain = 2				
Total Score				

VITA

Mrs. Narawadee Niamhun was born on August 14, 1974 in Norway. She received a Bachelor of Pharmacy degree in 1995 from Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University and Master of Pharmaceutical Care degree in 1999 from Faculty of Pharmacy, Chulalongkorn University. She is a lecturer in Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University.