

การประเมินผลทางคลินิก ของการให้ยาแอสไพรินในการรักษาโรคติดเชื้อจาก  
แมลงที่ เรียกว่ารุนแรงในทารกและเด็ก



นางสาว อนุสรณ์ ภุจนาพันธ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคณะหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2526

ISBN-974-562-386-5

007899

CLINICAL EVALUATION OF CEFOTAXIME IN TREATMENT OF  
SERIOUS BACTERIAL INFECTION IN  
INFANTS AND CHILDREN

MISS ANUSARA POOJENAPUN



THIS THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS  
FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY

DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY

GRADUATE SCHOOL

CHULALONGKORN UNIVERSITY

1983

ISBN-974-562-386-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์      การประเมินผลทางคลินิกของการใช้ยาเซฟโทรพอกซ์มีในการ  
รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียที่รุนแรงในทารกและเด็ก  
โดย                              นางสาว อรุณรดา ภู่อินาพันธุ์  
ภาควิชา                              เภสัชวิทยา  
อาจารย์ที่ปรึกษา              ศาสตราจารย์ นายแพทย์สมศักดิ์ โล่ห์เลขา



บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็น  
ส่วนหนึ่งของการศึกษาค้นคว้าตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....  
..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ ดร.สุประคิมฐ์ บุญนาค)

.....  
..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.วิไลลักษณ์ อิ่มอุดม)

.....  
..... กรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สมศักดิ์ โล่ห์เลขา)

.....  
..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ อารี สุทประเสริฐ)

.....  
..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.ประสาน ขรรพคุณ)

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



หัวข้อวิทยานิพนธ์ การประเมินผลทางคลินิกของการใช้ยาเซฟโทรซิมในการรักษา  
โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียที่รุนแรงในทารกและเด็ก  
ชื่อผู้ศึกษา นางสาว อรุสรา ภูจินานันท์  
อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมศักดิ์ โล่ห์เสนา  
ภาควิชา เภสัชวิทยา  
ปีการศึกษา 2525

บทคัดย่อ



Cefotaxime (CTX) เป็นยาในกลุ่ม third generation cephalosporin ที่ออกฤทธิ์กว้างขวางทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ นอกจากนี้ยังมีผลต่อเชื้อ Pseudomonas aeruginosa บางพันธุ์ได้ มีพิษต่อไตต่ำ การศึกษาครั้งนี้ต้องการประเมินผลของยาในแง่ต่าง ๆ เพื่อเป็นแนวทางในการใช้ยานี้ในผู้ป่วยคนไทยได้อย่างถูกต้อง และเหมาะสม ผู้ป่วยที่นำมาทำการศึกษา เป็นผู้ป่วยเด็กในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในปี 2524-2525 ซึ่งมีการติดเชื้อที่รุนแรง และได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอื่น ๆ แล้วไม่ดีขึ้น

ผลการทดสอบความไวโดยวิธี disc diffusion ของเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยทั้งก่อน, ระหว่างได้และหลังได้ยา จำนวน 28 พันธุ์ พบว่าไว 16 พันธุ์ (ร้อยละ 57.14) ไวปานกลาง 6 พันธุ์ (ร้อยละ 21.43) และดื้อ 5 พันธุ์ (ร้อยละ 17.86) เมื่อนำเชื้อเหล่านี้มาหาค่า MIC (Minimal Inhibitory Concentration) โดยวิธี Agar dilution พบว่า E. coli ไวต่อ CTX มาก (MIC 0.031-0.125 ไมโครกรัม/มล.) Klebsiella และ Enterobacter aerogenes ก็ไวต่อ CTX เช่นกัน แต่ Enterobacter cloacae MIC จะสูงกว่า (0.125-64 ไมโครกรัม/มล.) สำหรับ Pseudomonas aeruginosa ค่อนข้างดื้อต่อ cefotaxime

ระดับยาในเลือด 1 ชม. หลังให้ยาและก่อนให้ยากครั้งต่อไป เมื่อให้ขนาด 100 มก./กก./วัน (แบ่งให้ทุก 6 ชม.) มีค่า  $26.43 \pm 6.17$  ไมโครกรัม/มล. และ  $2.82 \pm 0.65$  ไมโครกรัม/มล. ความล่าช้า หลังจากให้ยาในช่วงเวลาให้การรักษา ไม่พบว่าการสะสมของยาในร่างกายระดับยาในน้ำไขสันหลัง เมื่อให้ยาขนาด 100-200 มก./กก./วัน มีค่า 1.36-4.2 ไมโครกรัม/มล. สำหรับระดับยาในปัสสาวะสูงมาก สูงกว่าระดับยาในเลือดถึง 265.5 เท่าในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตปกติ และ 7.6 เท่าในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตผิดปกติ

การประเมินผลทางจุลชีววิทยาของ CTX มีเชื้อที่เป็นสาเหตุ 30 พันธุ์ พบว่าเชื้อถูกกำจัดหมดสิ้น 27 พันธุ์ (ร้อยละ 90) เชื้อยังคงมีอยู่ 1 พันธุ์ (ร้อยละ 3.3) และไม่สามารถประเมินผลได้ 2 พันธุ์ (ร้อยละ 6.7)

การประเมินผลทางคลินิกโดยแยกเป็นการศึกษาเชื้อของระบบต่าง ๆ รวม 7 ระบบ และ 29 แห่ง (site of infection) ประกอบด้วย ระบบทางเดินหายใจ(7) ระบบทางเดินปัสสาวะ(4), ระบบเลือด(5), ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่อ(3), ระบบประสาทส่วนกลาง(3), ระบบทางเดินอาหาร(ท่อน้ำดีและตับ)(6) และระบบกระดูก(1) พบว่าคนไข้หายจากโรค(Complete resolution) ร้อยละ 20.7, ดีขึ้น (Improvement) ร้อยละ 55.2, ล้มเหลว(Failure) ร้อยละ 20.7 และไม่สามารถประเมินผลได้ ร้อยละ 3.4 จะเห็นได้ว่าทั้ง 7 ระบบให้การรักษาค่าย CTX ได้ผลดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งระบบทางเดินปัสสาวะให้ผลดีมาก แม้ในบางรายเชื้อที่เป็นสาเหตุคือคือ CTX ในหลอดทดลอง แต่เมื่อให้การรักษาด้วย CTX ก็สามารถกำจัดเชื้อได้หมดสิ้นเนื่องจากระดับยาในปัสสาวะสูง ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อของทางเดินหายใจ เชื้อที่เป็นสาเหตุทั้งหมด 11 พันธุ์ ถูกกำจัดหมด 10 พันธุ์ และเชื้อยังคงอยู่เพียง 1 พันธุ์ (*Pseudomonas aeruginosa*) และมีผู้ป่วย 3 รายในทั้งหมด 7 รายที่ได้รับการประเมินผลทางคลินิกว่า Failure ทั้งนี้เนื่องจากโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ (Underlying disease) รุนแรง


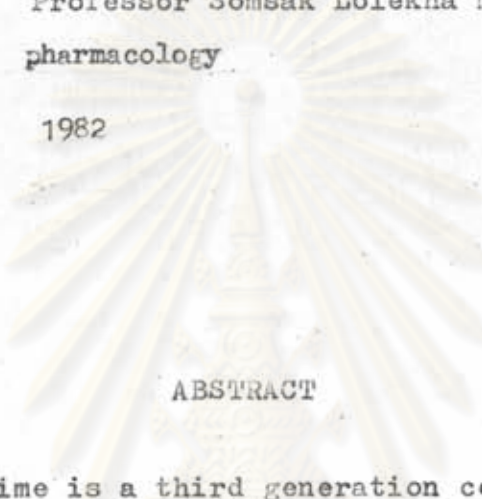
พบว่ามีฤทธิ์ข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 38.1) จากผู้ป่วยทั้งหมด 21 คน ฤทธิ์ข้างเคียงดังกล่าวมี ผื่น, ไข้, การคิดเชื่อบราเคนดิกา, False positive Coombs' test และท้องเดิน จากการตรวจหน้าที่ของระบบโลหิตวิทยา และหน้าที่ของตับและไต ก่อนและหลังให้ยา ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงอันเนื่องมาจากยาแต่ประการใด



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Thesis Title      Clinical Evaluation of Cefotaxime in Treatment  
                         of Serious Bacterial Infection in Infants and  
                         Children  
Name                Miss Anusara Poojenapun  
Thesis advisor    Professor Somsak Lolekha M.D., Ph.D.  
Department        pharmacology  
Academic year    1982



ABSTRACT

Cefotaxime is a third generation cephalosporin with broad spectrum activity against both gram positive and gram negative bacteria. It is also effective against some strains of Pseudomonas aeruginosa. Its nephrotoxicity is low. This study wanted to evaluate various aspects of this drug (in vitro activity, efficacy, antibiotic level and safety) in order to use as a guide line for treatment of infectious diseases in Thailand. Patients studied were from department of pediatrics, Ramathibodi hospital and Pramongkutklao hospital in 1981-1982 who had serious infections and failed to respond to other antimicrobial agents.

In vitro susceptibility testing of 28 strains the organisms isolated from the patients before, during, and after cefotaxime treatment by using disc diffusion technique revealed

that 16 strains were sensitive (57.14%), 6 strains were intermediate sensitive (21.43%) and 5 strains were resistant (17.86%). Minimum inhibitory concentration determination of these organisms by agar dilution technique revealed that E.coli, Klebsiella spp. and Enterobacter aerogenes were very sensitive to cefotaxime (MIC 0.031-0.125 µg/ml.) Enterobacter cloacae had higher MIC (0.125-64 µg/ml). Pseudomonas aeruginosa were relative resistant to cefotaxime.

Peak (1 hour after injection) and trough serum concentration of cefotaxime in a dose of 100 mg/kg/day (divided into 4 doses every 6 hours) were  $26.43 \pm 6.17$  µg/ml and  $2.82 \pm 0.65$  µg/ml respectively. There was no evidence of drug accumulation after prolonged treatment. Cefotaxime concentration in the cerebrospinal fluid in the dose of 100-200 mg/kg/day ranged from 1.36 to 4.2 µg/ml. Urinary concentration of the drug was 265 times higher than serum concentration in patients with normal renal function and 7.6 times serum concentration in patients with renal impairment.

Bacteriological results of 30 strains of causative organisms revealed 27 elimination (90%), 1 persistent (3.3%) and 2 indeterminate (6.7%).

Clinical efficacy of cefotaxime was evaluated by system of infection. There were 29 site of infections in 7 systems; respiratory (7), urinary tract (4), septicemia (5) skin and



soft tissue (3), central nervous system (3), intestinal and hepatobiliary (6), bone and joint (1). The results were complete resolution 20.7%, improvement 55.2%, failure 20.7%, and indeterminate 3.4%. This data indicated that cefataxime was an effective drug in the treatment of infection at various sites especially in urinary tract infection. The organisms could be eliminated from the urine in spite of in vitro resistant since the urinary concentration of the drug was very high. Ten out of 11 organisms isolated from patients with respiratory tract infection were eliminated. Only one strain (Pseudomonas aeruginosa) was persistent. However, 3 out of 7 patients were evaluated as clinical failure, This was due to severe underlying diseases.

Adverse drug reactions were found in 8 out of 21 cases (38.1%). They were rashes, fever, candida superinfection, false positive Coombs' test and diarrhoea. There were no change in hematologic, liver and renal function after treatment with cefotaxime.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณสำหรับความกรุณาอย่างสูงสุดของอาจารย์ที่ปรึกษา  
ศาสตราจารย์ นายแพทย์สมศักดิ์ โล่ห์เลขา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมผู้ช่วยศาสตราจารย์วิทยา  
จินตบุตร ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ ปรึกษาให้ความรู้และให้ความช่วยเหลือแก้ไขข้อบกพร่อง  
ต่างๆ เป็นอย่างดีตลอดระยะเวลาการศึกษา การวิจัย และการเขียนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จน  
เป็นผลสำเร็จ

ขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงหมินดา ชัยเนตร และผู้ช่วย  
ศาสตราจารย์มาลัย วรวิจิตร ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี  
มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้กรุณาให้ความสะดวกในการขอเก็บเชื้อมาใช้ในการทดลอง

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของศูนย์วิจัย คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดีที่  
กรุณาให้ความรู้, คำแนะนำและความสะดวกในการปฏิบัติการทางห้องทดลอง ตลอดระยะเวลา  
ในการวิจัย

ขอขอบคุณแพทย์และพยาบาลประจำหอผู้ป่วยเด็ก โรงพยาบาลรามาธิบดีที่ได้กรุณา  
ให้คำแนะนำและให้ความสะดวกในการเจาะเลือด, เก็บน้ำส้วมของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา

ขอกราบขอบพระคุณภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
และอาจารย์ทุกท่านที่ได้กรุณาช่วยเหลือให้คำแนะนำต่างๆ จนกระทั่งงานวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วง  
ไปด้วยดี.







สารบัญตารางประกอบ



หน้า

ตารางที่ 1 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX เปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ..... 20

ตารางที่ 2 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อที่คือคือ cephalosporins อื่นๆ..... 25

ตารางที่ 3 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ไวและคือคือ cephalothin, cefoxitin และ cephamandole..... 26

ตารางที่ 4 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อแบคทีเรียที่สร้าง beta-lactamase ..... 27

ตารางที่ 5 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX เปรียบเทียบกับ cephalosporin อื่น ๆ ต่อแบคทีเรียที่คือคือ gentamicin และ mezlocillin ..... 30

ตารางที่ 6 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อที่คือคือ gentamicin และ mezlocillin ..... 33

ตารางที่ 7 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อแบคทีเรียที่คือคือ ยานลายตัว ..... 34

ตารางที่ 8 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อ H.influenzae ที่คือคือ Ampicillin ..... 37

ตารางที่ 9 ความไวของเชื้อ N.gonorrhoea ในหลอดทดลอง..... 39

ตารางที่ 10 ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX และ desacetyl CTX .... 42

ตารางที่ 11 ผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ใหญ่จำนวน 1608 คน ..... 53

สารบัญตารางประกอบ

หน้า

<u>ตารางที่ 1</u>	ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX เปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ .....	20
<u>ตารางที่ 2</u>	ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อที่ก่อก่อ cephalosporins อื่นๆ.....	25
<u>ตารางที่ 3</u>	ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ไวและก่อก่อ cephalothin, cefoxitin และ cephamandole.....	26
<u>ตารางที่ 4</u>	ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อแบคทีเรียที่ผลิตสร้าง beta-lactamase .....	27
<u>ตารางที่ 5</u>	ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX เปรียบเทียบกับ cephalosporin อื่น ๆ ต่อแบคทีเรียที่ผลิตก่อก่อ gentamicin และ mezlocillin .....	30
<u>ตารางที่ 6</u>	ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อที่ก่อก่อ gentamicin และ mezlocillin .....	33
<u>ตารางที่ 7</u>	ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตก่อก่อ ยานลายตัว .....	34
<u>ตารางที่ 8</u>	ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX ต่อ H.influenzae ที่ก่อก่อ Ampicillin .....	37
<u>ตารางที่ 9</u>	ความไวของเชื้อ N.gonorrhoea ในหลอดทดลอง.....	39
<u>ตารางที่ 10</u>	ฤทธิ์ในหลอดทดลองของ CTX และ desacetyl CTX ....	42
<u>ตารางที่ 11</u>	ผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ใหญ่จำนวน 1608 คน .....	53

<u>ตารางที่</u> 12	ผลการศึกษาทางคลินิกในเด็กจำนวน 236 คน.....	54
<u>ตารางที่</u> 13	แสดงผลข้างเคียงของการใช้ CTX .....	55
<u>ตารางที่</u> 14	ตารางการแปลผลการทดสอบความไวของแบคทีเรียโดย Kirby-Bauer method .....	61
<u>ตารางที่</u> 14.1	เพศและระดับอายุของผู้ป่วยที่นำมาทำการศึกษา.....	72
<u>ตารางที่</u> 15	เชื้อแบคทีเรียที่เพาะได้จากสิ่งส่งตรวจของคนไข้ 21 ราย ที่นำมาทดสอบความไว .....	73
<u>ตารางที่</u> 16	แสดงผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียโดยวิธี Disc diffusion .....	75
<u>ตารางที่</u> 17	แสดงความไวของเชื้อแบคทีเรียค้อยา CTX โดย Disc diffusion method .....	77
<u>ตารางที่</u> 18	แสดงค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียจำนวน 27 พันธุ์.....	79
<u>ตารางที่</u> 19	แสดงความไวของเชื้อจำนวน 27 พันธุ์ ค้อยา CTX โดย Agar dilution technique .....	81
<u>ตารางที่</u> 20	แสดงระดับของ CTX ก่อนให้ยาและหลังให้ยา 1 ชม. ของการให้ยาค้างแรก ๆ และครั้งสุดท้าย ในผู้ป่วย 10 ราย...	83
<u>ตารางที่</u> 21	แสดงระดับยา CTX ในคนไข้จำนวน 20 ราย .....	84
<u>ตารางที่</u> 22	ระดับยา CTX ในน้ำไขสันหลังของผู้ป่วย 2 ราย .....	86
<u>ตารางที่</u> 23	แสดงถึงเชื้อที่เป็นสาเหตุและบริเวณที่มีการติดเชื้อ .....	124
<u>ตารางที่</u> 24	แสดงถึง Bacteriological response ของเชื้อ 30 พันธุ์ ค้อยา CTX .....	128
<u>ตารางที่</u> 25	แสดงการประเมินผลทางจุลชีววิทยา แยกเป็นระบบต่าง ๆ ที่มีการติดเชื้อ .....	129



<u>ตารางที่</u> 26	แสดงการประเมินผลทางคลินิก โดยแยกเป็นระบบต่าง ๆ ที่มีการศึกษา ..... 130
<u>ตารางที่</u> 27	ประวัติการให้การรักษาในคนไข้ 5 ราย ที่ได้รับการประเมิน ผลทางคลินิกว่าล้มเหลว ..... 131
<u>ตารางที่</u> 28	แสดงถึงผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของ CTX ในคนไข้ที่มา มาศึกษาทั้งหมด 21 ราย ..... 133
<u>ตารางที่</u> 29	แสดงลักษณะการเกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของ CTX ในแต่ละราย ..... 134



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพประกอบ

	หน้า
<p><u>ภาพที่ 1</u> แสดงถึงจำนวนของเชื้อที่ถูกยับยั้งด้วย MIC ค่าต่าง ๆ เปรียบเทียบระหว่าง CTX, cefuroxime, cefamandole, cefoxitin และ ampicillin .....</p>	38
<p><u>ภาพที่ 2</u> แสดงระกำยาในบัสสาวะของผู้ป่วย 3 ราย .....</p>	88



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศัพท์ย่อ

BS	=	blood sugar
BUN	=	blood urea nitrogen
CFU	=	colony forming unit
CBC	=	complete blood count
IC	=	inhibitory concentration
inj.	=	injection
IM	=	intramuscular
IV	=	intravenous
l	=	litre
ml	=	millilitre
M	=	molar
µg	=	microgram
µl	=	microlitre
N	=	Normal
PBP	=	penicillin binding protein
ref.std.	=	reference standard
Spp.	=	specie
TSC	=	tracheal suction culture
UP	=	unidentified peak
V/V	=	volume by volume
W/V	=	weight by volume
ก.	=	กรัม
กก.	=	กิโลกรัม
ชม.	=	ชั่วโมง
ชม.	=	เซนติเมตร
ข.	=	องศาเซลเซียส
ค.	=	เดือน
ลบ.ชม.	=	ลูกบาศก์เซนติเมตร
มล.	=	มิลลิลิตร