

การประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวนโคมัยซิน
ในผู้ป่วยกระดูกและข้อ

นางสาวปาริฉัตร เทศน์สาลี

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

EVALUATION OF VANCOMYCIN AREA UNDER CONCENTRATION-TIME CURVE IN
ORTHOPAEDIC PATIENTS

Miss Parichat Tessalee

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2012

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมา
กับเวลาของแวน โคมัยซินในผู้ป่วยกระดูกและข้อ

โดย

นางสาวปาริฉัตร เทศน์สาดี

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วันชัย ตริยะประเสริฐ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพ็ชร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ)

..... กรรมการ

(อาจารย์ ดร.ชติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... กรรมการ

(อาจารย์ ดร.บราลี ปัญญาวุธ ไซ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(เภสัชกรหญิง สุวรรณิ เจริญพิชิตนันท์)

ปริญญ์ เสด็จเสด็จ : การประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของ
 แวนโคมัยซินในผู้ป่วยกระดูกและข้อ. (EVALUATION OF VANCOMYCIN AREA
 UNDER CONCENTRATION-TIME CURVE IN ORTHOPAEDIC PATIENTS) อ.ที่
 ปริญญาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ.ดร. วันชัย ตรียะประเสริฐ, 74 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของ
 แวนโคมัยซินในผู้ป่วยโรคข้อและกระดูก

วิธีการศึกษา: ศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า ทำการศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วยที่เข้ารับ
 การรักษาที่โรงพยาบาลเลิดสิน จำนวน 21 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาภาวะติดเชื้อที่กระดูก
 ด้วยยาแวนโคมัยซิน มีการติดตามตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด (Therapeutic drug
 monitoring) คือ ระดับยาค่ำสุด และระดับยาสูงสุด ค่าระดับยาในเลือดจากจำนวนตัวอย่างทั้งหมด
 74 ตัวอย่าง ถูกนำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Nonlinear mixed-effects model (NONMEM) เพื่อหา
 อัตราการกำจัดยาของผู้ป่วยซึ่งนำมาใช้คำนวณหาพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลา
 (Area under the concentration-time curve, AUC) ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าAUC/MIC และ
 ผลการรักษาทางคลินิก

ผลการศึกษา: ระดับยาค่ำสุดและระดับยาสูงสุดในเลือด มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 20.62 ± 10.79
 และ 32.69 ± 19.56 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ อัตราการกำจัดยาเฉลี่ยมีค่าเท่ากับ $3.59 \pm$
 1.49 ลิตรต่อชั่วโมง เปรียบเทียบ AUC/MIC ซึ่งกำหนดให้ค่า MIC มีค่าเท่ากับ 1 ผู้ป่วยมีค่า
 AUC/MIC น้อยกว่า 400 ระหว่าง 400-800 และสูงกว่า 800 มีจำนวน 6, 13 และ 2 รายตามลำดับ
 พบว่าผู้ป่วยที่มีผลการรักษาทางคลินิกที่ดีมีค่า AUC/MIC น้อยกว่า 400 ระหว่าง 400-800 และสูง
 กว่า 800 จำนวน 5, 13 และ 2 รายตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา: ค่าAUC/MIC มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาทางคลินิก AUC/MIC
 มากกว่าหรือเท่ากับ 400 เป็นค่าตัวชี้วัดที่ควรนำมาใช้เพื่อประเมินผลการรักษาทางคลินิกที่ดีใน
 ผู้ป่วยโรคข้อและกระดูกได้

ภาควิชา.....เภสัชกรรมปฏิบัติ.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา.....2555.....

5276579233 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : VANCOMYCIN / AREA UNDER CONCENTRATION-TIME CURVE / ORTHOPAEDIC

PARICHAT TESSALEE : EVALUATION OF VANCOMYCIN AREA UNDER CONCENTRATION-TIME CURVE IN ORTHOPAEDIC PATIENTS. ADVISOR : ASST. PROF. WANCHAI TREYAPRASERT, Ph.D., 74 pp.

Objective: The aim of this study was to evaluate area under concentration time curve (AUC) of vancomycin with clinical response in orthopaedic patients.

Method: Prospective descriptive study was conducted in 21 hospitalized patients who were received vancomycin treatment for bone infection at Lerdsin Hospital. Serum vancomycin trough and peak concentrations in therapeutic drug monitoring were collected. A total of 74 serum drug concentrations were analyzed for population pharmacokinetic modeling by Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) computer program. Predicted AUC in each patient obtained from estimated vancomycin clearance. Relationship between AUC/MIC and clinical response were observed.

Results: The mean of trough and peak level were 20.62 ± 10.79 and 32.69 ± 19.56 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The average vancomycin clearance value was 3.59 ± 1.49 L/h. Compared with AUC/MIC target at MIC value of 1 $\mu\text{g/mL}$, AUC/MIC value was < 400, 400-800 and >800 in 6, 13 and 2 patients, respectively. Patients with AUC/MIC of < 400, 400-800 and >800 showed good response in 5, 13 and 2 respectively.

Conclusion: The correlation between predicted AUC/MIC and clinical response was good. AUC/MIC of ≥ 400 should be accepted in orthopaedic patient.

Department : Pharmacy Practice Student's Signature

Field of Study : Clinical Pharmacy Advisor's Signature

Academic Year : 2012

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีเนื่องจากผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลือ ดูแลเอาใจใส่เป็นอย่างดีจากหลายฝ่าย โดยเฉพาะอาจารย์ที่ปรึกษา คือ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ตรียะประเสริฐ ในการแนะนำตรวจแก้ไข ให้ข้อเสนอแนะ ติดตามความก้าวหน้าในการดำเนินการวิจัย รวมถึงเป็นผู้ผลักดันและมอบกำลังใจตลอดระยะเวลาการทำวิจัย ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของอาจารย์เป็นอย่างยิ่งและขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ อาจารย์ ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล อาจารย์ ดร.บราลี ปัญญาวุธ ไซ และเภสัชกรหญิง สุวรรณิ์ เจริญพิชิตนันท์ หัวหน้างานวิชาการกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเลิดสิน กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำ แนวคิด และข้อแก้ไข ทำให้งานวิจัยฉบับนี้ผ่านพ้นไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่เป็นผู้มอบทุนอุดหนุนงานวิจัย

ขอขอบคุณ แพทย์ และพยาบาลประจำหอผู้ป่วยใน ศัลยกรรมกระดูกชาย1 ศัลยกรรมกระดูกชาย2 ศัลยกรรมกระดูกหญิง และพิเศษศัลยกรรมกระดูกชายและหญิง โรงพยาบาลเลิดสิน ทุกท่านที่กรุณาสละเวลาเก็บตัวอย่างและข้อมูลต่างๆในการทำงานวิจัย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ห้องเจาะเลือด โรงพยาบาลเลิดสินทุกท่านที่ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บตัวอย่างและประสานงานกับห้องปฏิบัติการภายนอกโรงพยาบาล

นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้รับการช่วยเหลือและกำลังใจจากคุณพ่อคุณแม่พี่น้องและเพื่อนๆ ตลอดจนบุคคลต่างๆที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและความช่วยเหลือของทุกท่านเป็นอย่างยิ่ง จึงกราบขอบพระคุณและขอบคุณไว้ในโอกาสนี้

สารบัญ

| | หน้า |
|---|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | จ |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ฉ |
| สารบัญ..... | ช |
| สารบัญตาราง..... | ฅ |
| สารบัญแผนภูมิ..... | ญ |
| คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ..... | ฎ |
| บทที่ 1 บทนำ..... | 1 |
| 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา..... | 1 |
| 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... | 3 |
| 1.3 ขอบเขตของการวิจัย..... | 3 |
| 1.4 คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย..... | 3 |
| 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... | 4 |
| บทที่ 2 ทฤษฎีแนวคิดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 5 |
| 2.1 พยาธิวิทยาของกระดูก..... | 5 |
| 2.2 ทฤษฎีเบื้องต้นในการเลือกใส่ยาปฏิชีวนะ..... | 7 |
| 2.3 ข้อบ่งชี้ของการใส่ยาแวนโคมัยซิน..... | 9 |
| 2.4 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย..... | 13 |
| 2.5 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 16 |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... | 23 |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย..... | 29 |
| 4.1 ข้อมูลทั่วไป..... | 29 |
| 4.2 ขนาดการใส่ยาในผู้ป่วยแต่ละราย ระดับยาในเลือดและการปรับยา..... | 31 |
| 4.3 ผลการรักษาทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ..... | 35 |
| 4.4 การคำนวณและข้อมูลที่วิเคราะห์ได้จากโปรแกรม NONMEM..... | 38 |
| บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายและข้อเสนอแนะ..... | 48 |

| | หน้า |
|--|------|
| รายการอ้างอิง..... | 54 |
| ภาคผนวก..... | 58 |
| ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย..... | 59 |
| ภาคผนวก ข แบบบันทึกผลการตรวจร่างกาย..... | 61 |
| ภาคผนวก ค แบบบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ..... | 62 |
| ภาคผนวก ง แบบบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา..... | 64 |
| ภาคผนวก จ แบบบันทึกการตรวจวัดระดับยาในเลือด..... | 65 |
| ภาคผนวก ฉ แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา..... | 66 |
| ภาคผนวก ช เอกสารคำแนะนำอาสาสมัครหรือใบแสดงความยินยอมของอาสาสมัคร..... | 67 |
| ภาคผนวก ซ Consent form..... | 69 |
| ภาคผนวก ฌ สมการคำนวณหาค่าการกำจัดยา..... | 70 |
| ภาคผนวก ฎ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแต่ละราย..... | 71 |
| ภาคผนวก ฏ ชุดคำสั่ง interindividual variability model และ residual variability model.... | 73 |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... | 74 |

สารบัญตาราง

| | หน้า |
|---|------|
| ตารางที่ 1 Report of Susceptibility Testing of <i>Staphylococcus aureus</i> for internal quality control..... | 16 |
| ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย..... | 30 |
| ตารางที่ 3 ข้อมูล Dosage regimen ที่ผู้ป่วยได้รับ ระดับยาในเลือดก่อนและ การปรับขนาดยาเมื่อสิ้นสุดการรักษา..... | 32 |
| ตารางที่ 4 สรุประดับยาในเลือดของผู้ป่วย..... | 34 |
| ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ของผู้ป่วยแต่ละราย..... | 36 |
| ตารางที่ 6 ค่า Objective Function Value ของแบบจำลอง เมื่อใช้ structural model เป็นแบบ one-compartment model และผลการทดสอบ interindividual variability model และ residual variability model ด้วยแบบจำลองต่างๆ..... | 39 |
| ตารางที่ 7 ผลการวิเคราะห์ interindividual variability model รูปแบบ exponential model และ residual variability model รูปแบบ additive model..... | 40 |
| ตารางที่ 8 ขนาดยาที่ได้รับต่อวัน ค่าการกำจัดยา ค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลา ค่าระดับยาค่าสุด และผลการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย..... | 44 |
| ตารางที่ 9 ค่าการกำจัดยาและค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมา กับเวลา จากโปรแกรม NONMEM เทียบกับการคำนวณด้วยสมการ..... | 46 |

สารบัญแผนภูมิ

| | หน้า |
|---|------|
| แผนภูมิที่ 1 MIC Clinical breakpoints of MRSA | 17 |
| แผนภูมิที่ 2 MIC Clinical breakpoints of MSSA..... | 18 |
| แผนภูมิที่ 3 ภาวะโรคแทรกซ้อนของผู้ป่วย | 31 |
| แผนภูมิที่ 4 Goodness of fit plot ของ Population predicted concentration & Observed concentration เปรียบเทียบกับ Individual predicted concentration & Observed concentration..... | 41 |
| แผนภูมิที่ 5 Goodness of fit plot ของ Residuals & Predicted concentration..... | 42 |
| แผนภูมิที่ 6 Goodness of fit plot ของ Weighted residuals & Predicted concentration..... | 43 |

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

| | |
|---------------------|--|
| AMT | Amount data item |
| ASHP | The American Society of Health-System Pharmacists |
| AUC | Area under the concentration-time curve |
| BMI | Body mass index |
| BUN | Blood urea nitrogen |
| CBC | Complete blood count |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CFR | Cumulative fraction of response |
| CL | Clearance |
| CL _{CR} | Creatinine clearance |
| c _{peak} | Peak concentration |
| c _{trough} | Trough concentration |
| CRP | C-reactive protein |
| DRESS syndrome | Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms |
| DV | Dependent Variable data item |
| ESR | Erythrocyte sedimentation rate |
| EUCAST | The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing |
| EVID | Event Identification data item |
| g | Gram |
| mg | Milligram |
| hr | Hour |
| ID | Identification data item |
| II | Interdose Interval data item |
| IPRED | Individual predicted concentration |
| iv | intravenous |
| L | Litre |

| | |
|----------|--|
| MCH | Mean corpuscular hemoglobin |
| MCHC | Mean corpuscular hemoglobin concentration |
| MCV | Mean corpuscular volume |
| MDV | Missing Dependent Variable data item |
| mg | Milligram |
| MIC | Minimal inhibitory concentration |
| MRSA | Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> |
| MSSA | Methicillin-sensitivity <i>Staphylococcus aureus</i> |
| NONMEM | Nonlinear mixed-effects model |
| OFV | Objective function value |
| q | Every |
| PAE | Post antibiotic effect |
| PRED | Population predicted concentration |
| RBC | Red blood cell |
| RATE | Rate data item |
| RDW | Red cell distribution width |
| RES | Residuals |
| RNA | Ribonucleic acid |
| s_{cr} | Serum creatinine |
| SD | Standard Deviation |
| SS | Steady-state data item |
| std. | Standard |
| TDM | Therapeutic drug monitoring |
| TIME | Time data item |
| VISA | Vancomycin-intermediate susceptibility |
| WBC | White blood cell |
| WRES | Weighted residuals |

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การติดเชื้อที่กระดูกมีได้สองลักษณะคือการติดเชื้อที่ก่อให้เกิดการอักเสบของกระดูกหรือที่เรียกว่า osteomyelitis และการติดเชื้อที่บริเวณข้อกระดูกหรือ septic or infectious arthritis ซึ่งแม้ว่าทั้งสองลักษณะจะมีความแตกต่างทางด้านของพยาธิสภาพของโรคและอาการที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย แต่เป้าหมายในการรักษาภาวะกระดูกอักเสบและการติดเชื้อที่บริเวณข้อกระดูกยังคงเป็นการรักษาให้ผู้ป่วยหายจากอาการและป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ทั้งนี้ในเรื่องของภาวะกระดูกอักเสบ พบว่าแนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ขึ้นกับระยะเวลาการดำเนินของโรคเป็นสำคัญ หากผู้ป่วยอยู่ในภาวะอักเสบเฉียบพลัน จะมีการทำนายโรคได้ดีกว่า โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการหายจากโรคสูงถึงร้อยละ 80 หากได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับการใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมเป็นระยะเวลาติดต่อกัน 4 ถึง 6 สัปดาห์ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบของกระดูกเรื้อรังจะพบการทำนายโรคได้ไม่ดีเท่าที่ควร เป็นผลจากการติดเชื้อที่กระดูกเป็นระยะเวลานานทำให้เนื้อกระดูกอักเสบและสูญเสียภาวะการทำงาน ตัวยาปฏิชีวนะเข้าไปออกฤทธิ์ในตำแหน่งที่มีการอักเสบได้ยากจึงทำการขจัดเชื้อได้ไม่ดี การรักษานอกเหนือจากการที่ต้องให้ยาปฏิชีวนะในระยะเวลาที่เพิ่มมากขึ้น ต้องมีการขจัดกระดูกส่วนที่สูญเสียการทำงานออกไปจึงจะทำให้อัตราการหายจากโรคสูงขึ้น ในทางตรงกันข้ามพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อที่ข้อกระดูกมีแนวทางการรักษาที่ง่ายและใช้ระยะเวลาในการรักษาน้อยกว่า อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยติดเชื้อ Staphylococcal พบว่ามีความเสี่ยงสูงที่ข้อกระดูกจะถูกทำลาย แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการนำเทคนิควิธีการใหม่มาใช้ ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดด้วยวิธีใหม่และทันสมัยมากยิ่งขึ้น การทำ bone cements แต่ยังคงพบว่าภาวะกระดูกอักเสบ และการติดเชื้อที่กระดูกยังคงเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้นและภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลได้

จากรายงานการเกิดภาวะการอักเสบของกระดูกที่พบในโรงเรียนแพทย์ของอเมริกา[1] ในรอบ 4 ปีพบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาถึง 247 ราย และโดยเฉลี่ยในรอบหนึ่งปีจะพบอัตราการเกิดในเด็กเท่ากับ 0.4 ในผู้ป่วยเด็ก 1,000 คน ในจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะการอักเสบของกระดูกทั้งหมดพบว่าสาเหตุหลักร้อยละ 47 เกิดจากการแพร่กระจายของเชื้อไม่ว่าจะเป็นในระหว่างการทำหัตถการ การผ่าตัด การทำ direct puncture รวมถึงการติดเชื้อจากเนื้อเยื่อข้างเคียง ร้อยละ 19 เกิดจากการติดเชื้อที่ต่อเนื่องจากการติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 34 เกิดในผู้ป่วยที่มีภาวะ peripheral vascular

disease การอักเสบของกระดูกจะพบว่าเป็นลักษณะเฉียบพลันถึงร้อยละ 56 นอกนั้นร้อยละ 44 จะพบในลักษณะผู้ป่วยที่ติดเชื้อเรื้อรัง มีอัตราการนอนโรงพยาบาลนาน และติดเชื้อซ้ำซ้อน

การรักษาผู้ป่วยกระดูกและข้อที่มีภาวะกระดูกอักเสบที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อแบคทีเรีย แกรมบวก เช่น methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (*S.epidermidis*) มีความซับซ้อน เนื่องจากกระดูกเป็นอวัยวะที่มีเส้นเลือดไปหล่อเลี้ยงน้อยกว่าเนื้อเยื่อของอวัยวะในร่างกายส่วนอื่น ทำให้ยาเข้าไปออกฤทธิ์บริเวณนี้ได้ยากและใช้เวลาในการรักษาค่อนข้างนาน ซึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกอักเสบจากการติดเชื้อใช้ระยะเวลาในการรักษาโดยเฉลี่ยนานถึง 4-6 สัปดาห์ โดยหากผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อรุนแรงซึ่งสาเหตุมักเกิดจากเชื้อ MRSA[2, 3] เป็นหลัก อาจใช้เวลาในการรักษานานยิ่งขึ้น โดยยาที่ใช้เป็นทางเลือกตัวแรกในการรักษาคือยาในกลุ่ม glycopeptides ได้แก่ แวนโคมัซซิน มีการศึกษาพบว่าอัตราส่วนของความเข้มข้นของยาในกระดูก (มิลลิกรัมต่อลิตร) ต่อความเข้มข้นในซีรัม (มิลลิกรัมต่อลิตร) ของผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกอักเสบมีค่าเท่ากับ 0.27[4] และประสิทธิภาพของยาแวนโคมัซซินในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับตัวยารวมถึงความเข้มข้นของยา

ปัจจุบันการรักษาภาวะติดเชื้อมีการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ หรือที่เรียกว่า “pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter” ของยามาใช้ มาเป็นค่าที่ใช้กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษา สำหรับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาแวนโคมัซซิน ที่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของการรักษา คือ อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลา (area under the concentration-time curve, AUC) ต่อความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งเชื้อจุลชีพ (minimal inhibitory concentration, MIC) หรือที่เรียกโดยย่อว่า AUC/MIC โดยมีเกณฑ์ทั่วไปกำหนดให้ AUC/MIC ควรจะมีค่ามากกว่า หรือเท่ากับ 400[5] นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ระดับยาค่ำสุด (trough) และพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลามีความสัมพันธ์กับผลการรักษาทางคลินิก[2] ซึ่งระดับยาค่ำสุดในเลือดของยาแวนโคมัซซินแนะนำให้มีความเข้มข้น 15 – 20 มิลลิกรัมต่อลิตร จึงให้ผลการรักษา อย่างไรก็ตามการศึกษาเพื่อประเมินค่าพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาแวนโคมัซซินในพลาสมากับเวลา ในผู้ป่วยกระดูกและข้อยังไม่เคยมีการศึกษาในประเทศไทย ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวนโคมัซซิน ในผู้ป่วยกระดูกและข้อ ณ โรงพยาบาลเลิดสิน กรมการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลาของแวน โคมัยซินในผู้ป่วยกระดูกและข้อ

ขอบเขตของการวิจัย

ทำการวิจัยโดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวน โคมัยซินที่หอผู้ป่วยในแผนกกระดูกและข้อ โรงพยาบาลเลิดสิน สังกัดกรมการแพทย์ กรุงเทพมหานคร ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2553 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2554

คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย[6, 7]

1. Pharmacokinetic/pharmacodynamic index คือ ดัชนีความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น AUC ระดับยาสูงสุด และพารามิเตอร์ทางจุลชีววิทยา เช่น MIC
2. Minimum inhibitory concentration (MIC) คือ ความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ทำให้อัตราเร็วในการฆ่าเชื้อจุลชีพเท่ากับอัตราเร็วในการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ
3. The area under the concentration-time curve (AUC) คือ พื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมาในสถานะคงที่กับเวลาในช่วง 24 ชั่วโมง
4. AUC/MIC คือ อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลาในช่วง 24 ชั่วโมง ต่อความเข้มข้นของยาที่ทำให้อัตราเร็วในการฆ่าเชื้อจุลชีพเท่ากับอัตราเร็วในการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ
5. ผลการรักษาที่ดีพิจารณาจากองค์ประกอบข้อใดข้อหนึ่ง[1] ต่อไปนี้
 - ลักษณะทางกายภาพของบริเวณที่มีอาการ ได้แก่ การบวมแดงลดลง
 - ค่า erythrocyte sedimentation rate (ESR) อยู่ในช่วงปกติ

- ผลของ C-reactive protein (CRP) อยู่ในช่วงปกติ
- ระดับความปวดอยู่ในระดับน้อย (pain score ไม่เกิน 3)
- ผลตรวจเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงปกติ

นอกจากนี้อาจพิจารณาเรื่องของอุณหภูมิร่างกายไม่เกิน 37.5 องศาเซลเซียส ผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อแบคทีเรียจากสิ่งส่งตรวจ ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบข้อมูลค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลาของแวน โคมัยซินที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยกระดูกและข้อ

บทที่ 2

ทฤษฎีแนวคิดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

พยาธิวิทยาของกระดูก

Osteomyelitis คือ การอักเสบของกระดูกและไขกระดูก ทัวไปหมายถึง การอักเสบเนื่องจากการติดเชื้อ โดยการติดเชื้ออาจเกิดขึ้นเฉพาะที่กระดูกเท่านั้น (primary osteomyelitis) หรืออาจเกิดขึ้นเนื่องจากเป็นภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อที่อวัยวะอื่น (secondary osteomyelitis) เชื้อที่ก่อให้เกิดโรคมักอาจเป็นชนิดใดก็ได้ แต่เชื้อที่พบบ่อยว่าทำให้เกิดโรค ได้แก่ pyogenic bacteria และ mycobacteria

Pyogenic osteomyelitis คือ การอักเสบเป็นหนองภายในกระดูกเนื่องจากการติดเชื้อ ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย เชื้อโรคสามารถเข้าสู่กระดูกได้ 3 วิธีคือ

1. เชื้อก่อโรคมารตามกระแสเลือด เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด
2. เกิดการลุกลามจากบริเวณข้างเคียง
3. ติดเชื้อโดยตรงจากภายนอกเนื่องจากมีบาดแผล เช่น ในภาวะกระดูกหัก

กระดูกชั้นที่เกิด pyogenic osteomyelitis บ่อย ได้แก่ กระดูกสันหลัง และกระดูกชั้นยาว เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรค มักจะเข้าสู่กระแสเลือดของผู้ป่วย (bacteremia) โดยที่ไม่ทำให้เกิดอาการหรืออาการแสดงในผู้ป่วย เชื้ออาจเข้าสู่บาดแผลขนาดเล็กในลำไส้ใหญ่ ช่องปาก หรือบริเวณผิวหนัง โดยเชื้อที่พบบ่อยว่าเป็นสาเหตุของ pyogenic osteomyelitis ได้แก่ *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) โดยพบประมาณร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยทั้งหมด เนื่องจาก *S.aureus* มี receptor สำหรับคอลลาเจนอยู่บนผิว ทำให้แบคทีเรียชนิดนี้สามารถเกาะกับเนื้อกระดูกได้ดี ทั้งนี้ในร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่เป็นโรค pyogenic osteomyelitis ไม่สามารถหาเชื้อที่เป็นสาเหตุโรคได้

กระดูกที่พบว่ามีการติดเชื้อบ่อยที่สุดในผู้ใหญ่ ได้แก่ กระดูกสันหลัง ส่วนในเด็ก ได้แก่ กระดูกท่อนยาว สำหรับกระดูกท่อนยาวชิ้นหนึ่ง ๆ นั้น ตำแหน่งที่ติดเชื้อจะสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย โดยในทารกมักพบการติดเชื้อที่ metaphysis และ epiphysis ในเด็กมักพบการติดเชื้อที่ metaphysis ส่วนในผู้ใหญ่มักพบที่ epiphysis ของกระดูก

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรคจะขึ้นกับระยะของโรคว่าเป็นแบบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรัง โดยในระยะแรกจะพบหนอง และอาจพบ sequestrum หรือเนื้อกระดูกที่ตายและหลุดแยกออกเป็นชิ้นเล็กๆ ในส่วนของหนองจะประกอบด้วยเซลล์อักเสบชนิด neutrophils เป็นจำนวนมากปะปนกับเชื้อแบคทีเรียและเนื้อกระดูกที่ตาย บางครั้งหนองอาจลุกลามออกสู่บริเวณเนื้อเยื่อนอกผิวกระดูก และทะลุออกสู่ผิวหนัง เกิดเป็นรูที่มีหนองไหลออกมาบริเวณผิวหนังหรือที่เรียกว่า draining sinus ในบริเวณนี้อาจพบ sequestrum ออกมาจากบริเวณ sinus ได้

ในผู้ป่วยเด็กการอักเสบติดเชื้อสามารถลุกลามเข้าสู่ข้อ และเนื้อเยื่อที่อยู่บริเวณรอบข้อ ส่งผลให้เกิดการทำลายของข้อและข้อพิการ ส่วนในผู้ใหญ่หากพบการติดเชื้อที่กระดูกสันหลังอาจลุกลามสู่หมอนรองกระดูกและกระดูกสันหลังชั้นถัดไป

หลังจาก 1 สัปดาห์ผ่านไป พบเซลล์อักเสบชนิดนิวเคลียสเดี่ยว (lymphocytes และ histiocytes) เพิ่มจำนวนขึ้น มี osteoclasts มาสลายกระดูกที่ตาย มีการสร้างกระดูกใหม่โดย osteoblasts และพบ fibrous tissue หากมี sequestrum จะก่อให้เกิด involucrum ซึ่งคือกระดูกที่สร้างขึ้นใหม่ล้อมรอบ sequestrum นั้น ลักษณะรอยโรคของ pyogenic osteomyelitis อาจแตกต่างจากที่กล่าวมาเช่น เกิดลักษณะที่เรียกว่า bodies abscess หรือ ก้อนหนองเล็กๆ ที่พบใน cortex ของกระดูก sclerosing osteomyelitis of Garre' คือ กระดูกอักเสบติดเชื้อที่เกิดขึ้นบริเวณขากรรไกรและมีการสร้างกระดูกใหม่ขึ้นเป็นจำนวนมาก

ในส่วนของการรักษา ทำได้โดยการให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับการผ่าตัดเอาหนองออก ร้อยละ 5-25 ของผู้ป่วยที่เป็นกระดูกอักเสบติดเชื้อแบบเฉียบพลัน (acute osteomyelitis) จะไม่หายจากโรคและกลายเป็นโรคเรื้อรัง (chronic osteomyelitis) โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ได้แก่

1. การวินิจฉัยโรคล่าช้า
2. เกิดการตายของเนื้อกระดูกเป็นบริเวณกว้าง
3. ผู้ป่วยได้ยาปฏิชีวนะไม่เพียงพอต่อการรักษา
4. ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดไม่เพียงพอ

5. ภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานต่ำ

ประสิทธิผลของยาปฏิชีวนะเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการเลือกใช้ยาในการรักษาภาวะกระดูกอักเสบ ในระยะแรกของการอักเสบเช่นภาวะ acute medullary osteomyelitis ของกระดูกท่อนยาวหรือบริเวณกระดูกสันหลัง การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมและถูกต้องเพียงตัวเดียวโดยปราศจากการรักษาด้วยวิธีอื่นร่วมกันอาจทำให้สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคได้ ในภาวะที่ต้องการการรักษาโรคในระยะที่นานและเรื้อรังจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีทางการแพทย์อื่นร่วมกัน ซึ่งพบว่าการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมร่วมกับการทำหัตถการ เช่น การผ่าตัด การขจัดเนื้อเยื่อที่เสื่อมสภาพและตาย การกำจัดหนอง ทำการรักษาด้วยวิธีทั้งสองไปพร้อมกันเป็นวิธีการที่นิยม และได้ผลมากที่สุดแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน[2] ขณะที่บางทฤษฎี[1] แนะนำว่าบางครั้งการรักษาขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ โดยหากพบว่าภาวะโรคไม่เป็นที่ไปตามเป้าหมายการรักษาที่ตั้งไว้ อาจเลือกใช้วิธีอื่นในการรักษา นอกเหนือจากการรักษาด้วยสองวิธีข้างต้น ในช่วงเวลาเดียวกัน หนึ่งในวิธีที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ การทำหัตถการในที่นี้แนะนำวิธีการขจัดเซลล์เนื้อเยื่อที่เสื่อมสภาพและตาย ภายหลังจากการรักษาด้วยยาเป็นระยะเวลาหนึ่ง

ทฤษฎีเบื้องต้นในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ

การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดขึ้นอยู่กับเป้าหมายในการรักษาของแพทย์ และภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย เมื่อใดที่เป้าหมายของการรักษาคือการรักษาให้หาย นั้นหมายถึงการต้องใช้ยาปฏิชีวนะในระยะเวลาที่ยาวนานมากกว่าการรักษาภาวะติดเชื้อที่ระบบอื่นในร่างกาย การเลือกยาที่นำมาใช้ในการรักษาต้องเหมาะสมและมีความจำเพาะเจาะจงต่อเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิด วิธีการให้ ความถี่ของการให้ยา ระยะเวลาในการรักษาทั้งหมดต้องมีความเหมาะสมเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิผลสูงสุด รวมทั้งสามารถลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาแต่ละชนิดได้มากที่สุด

สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อที่กระดูกปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ คือ ความครอบคลุมในการฆ่าเชื้อของยาและความสามารถของยาในการเข้าไปออกฤทธิ์บริเวณที่มีการติดเชื้อได้หรือไม่ มาตรฐานของการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาแต่ละชนิดจะพิจารณาจากความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อที่เรียกว่า minimum inhibitory concentration (MIC) หรือจากการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาในแผ่นดิสก์ที่ใช้ทดสอบที่เรียกว่า disk diffusion โดยไม่จำเป็นต้องการทำนายผลสำเร็จในการรักษาทางคลินิก

โดยทั่วไปการแปลความหมายในเรื่องความไวของเชื้อต่อยาจะพิจารณาจากระดับยาในเลือด ทั้งนี้ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อที่กระดูกเมื่อเทียบระดับยาในเลือดกับระดับยาในกระดูกหรือเนื้อเยื่อข้างเคียง อาจมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ขึ้นกับพยาธิสภาพของโรค เช่น หากบริเวณใดที่มีการติดเชื้อ เร็วจริงเป็นเวลานานจะส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดไปบริเวณนั้นไม่ดี ทำให้ยาไม่สามารถเข้าถึง บริเวณติดเชื้อได้เท่าที่ควร กลไกการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะไม่ว่าจะเป็นลักษณะ bactericidal หรือ bacteriostatic ในสัตว์ทดลองไม่มีความสำคัญในการรักษาภาวะกระดูกอักเสบเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี ภาวะติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ แต่คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยาปฏิชีวนะเป็นคุณสมบัติที่มีความสัมพันธ์กับการรักษาการติดเชื้อคือยาและเป็นปัจจัยในการเลือกใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยในภาวะ ต่างๆ

เป้าหมายที่สำคัญที่สุดต่อการรักษาภาวะติดเชื้อคือการที่ยาสามารถออกฤทธิ์ในบริเวณที่ ต้องการได้ดีและเหมาะสมที่สุด

แวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม tricyclic glycopeptides ที่นิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยออกฤทธิ์เป็น bactericidal โดยตัวยาจับกับ D-alanyl-D-alanine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของกระบวนการสร้าง peptidoglycan ซึ่งเป็นโครงสร้างโพลีเมอร์หลักของผนังเซลล์แบคทีเรียแกรมบวก ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารในการผ่านเข้าออกที่ตำแหน่งเยื่อหุ้ม cytoplasmic รวมถึงกระบวนการยับยั้งการสังเคราะห์ RNA[3] สำหรับยาในกลุ่มเพนนิซิลินและกลุ่มเซฟาโลสปอรินที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งกระบวนการสร้างผนังเซลล์โดยตรงมีความแตกต่างกับยาแวนโคมัยซินโดยพบว่ายาในกลุ่มเพนนิซิลินและเซฟาโลสปอรินจะออกฤทธิ์ในขั้นตอนของการสร้างผนังเซลล์ในขั้นตอนที่แตกต่างจากยาแวนโคมัยซิน อีกทั้งจับกับตัวรับสารคนละตำแหน่ง จึงทำให้พบว่ามีฤทธิ์ต่อยาข้ามกลุ่มกันระหว่างยาทั้งสามชนิด ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่เลือกใช้ยาแวนโคมัยซินในการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลินหรือกลุ่มเซฟาโลสปอรินสามารถใช้ในการรักษาได้ โดยพบว่าแวนโคมัยซินมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) รวมถึงสายพันธุ์ที่ต่อต่อยาในกลุ่ม oxacillin หรือ methicillin, *S.epidermidis* เชื้อในกลุ่ม nonenterococcal group D streptococci เช่น *Streptococcus bovis* เชื้อในกลุ่ม enterococci เช่น *Enterococcus faecalis*, viridians streptococci, *Corynebacterium* และ *Clostridium difficile*

ข้อบ่งใช้ของยาแวนโคมัยซิน[8]

1. ภาวะติดเชื้อในกลุ่ม Staphylococcal

ยาแวนโคมัยซินแบบรับประทานแม้ว่าจะไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการนำมาใช้รักษาภาวะติดเชื้อทางกระแสเลือด แต่หากผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อ *S.aureus* รวมถึงเชื้อดื้อยาในสายพันธุ์ oxacillin-resistant strains ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่อักเสบ หรือ enterocolitis รวมทั้งการติดเชื้อในกลุ่ม staphylococcal enterocolitis ยาแวนโคมัยซินเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่แพทย์เลือกนำมาใช้ในการรักษา เนื่องจากยาแวนโคมัยซินไม่ส่งผลในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียในธรรมชาติที่มีในทางเดินอาหารตามปกติของผู้ป่วย

การเลือกใช้ยาแวนโคมัยซินที่ให้ทางหลอดเลือดเพียงตัวเดียวจะให้ประสิทธิผลดีหากใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *S.aureus* และ *S.epidermidis* รวมถึงเชื้อดื้อยาในสายพันธุ์ oxacillin-resistant strains ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ กระดูกอักเสบ ปอดอักเสบ ติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อที่เนื้อเยื่อต่างๆ

2. ภาวะติดเชื้อในกลุ่ม Streptococcal

ยาในกลุ่มเพนนิซิลินหรือยาในกลุ่มเซฟฟาโลสปอริน ได้แก่ ยาเซฟไตรอะโซนที่ให้ทางหลอดเลือดดำหรือให้ทางกล้ามเนื้อ จะเป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ ซึ่งมีสาเหตุจากเชื้อในกลุ่ม viridans streptococci หรือ *S.bovis* แต่ในผู้ป่วยที่พบว่ามึประวัติแพ้ยาสองกลุ่มข้างต้นในลักษณะ immediate-type hypersensitivity ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซินทดแทน

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มเพนนิซิลิน ยาแวนโคมัยซินเป็นยาอีกตัวที่ถูกเลือกใช้ในการฆ่าเชื้อดังกล่าว โดยอาจเลือกใช้เพียงตัวเดียวหรือเลือกใช้ร่วมกับยาในกลุ่มเซฟฟาโลสปอริน รุ่นที่สาม ได้แก่ เซฟไตรอะโซน เซฟฟิแทกซิม และยาไรแฟมพิซินหรือไม่ก็ได้ เนื่องจากพบว่าเชื้อ *S.pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาในกลุ่มเพนนิซิลินมีโอกาสไวต่อการฆ่าเชื้อด้วยยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินลดลง ดังนั้นศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกา หรือ CDC จึงแนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซินร่วมกับการใช้

ในกลุ่มเซฟาโรสปอรินรุ่นที่สาม ในการรักษาแบบครอบคลุมในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงและการรักษาภาวะติดเชื้อที่เป็น life-threatening ในระหว่างที่รอผลการเพาะเชื้อ และสามารถหยุดใช้ยาแวนโคมัยซินได้หากได้รับผลการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อที่พบ

3. ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

มีการใช้ยาแวนโคมัยซินโดยให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ โดยใช้ในแง่การรักษาและป้องกันภาวะติดเชื้อ

ในด้านของการรักษา ยาแวนโคมัยซินถูกเลือกเป็นยาทางเลือกที่ให้นำมาใช้รักษาภาวะติดเชื้อ *S.aureus* หรือ *S.epidermidis* และเป็นยาที่ถูกแนะนำเป็น drug of choice ในการรักษาการติดเชื้อสายพันธุ์ oxacillin-resistant strains และเชื้อ *S.viridan* หรือ *S.bovis* ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลินแบบ immediate-type hypersensitivity นอกจากนี้ยังพบรายงานการใช้ยาแวนโคมัยซินในการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่มีสาเหตุจากเชื้อในกลุ่ม diphtheroid ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดี

ในด้านของการป้องกัน พบว่ายาแวนโคมัยซินเป็นยาทางเลือกในการป้องกันการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลิน ผู้ป่วยโรคหัวใจแต่กำเนิด ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจและมีการทำงานของลิ้นหัวใจที่ผิดปกติ ผู้ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม ผู้ป่วยทำการผ่าตัดเพื่อทำ pulmonary shunt or conduits

4. อาการท้องร่วงและลำไส้ใหญ่อักเสบที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Clostridium difficile*

ข้อบ่งใช้นี้เป็นเพียงข้อเดียวที่ใช้ยาแวนโคมัยซินในรูปแบบรับประทานในการรักษา เนื่องจากพบว่ายาถูกดูดซึมผ่านทางเดินได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ซึ่งเป็นคุณสมบัติสำคัญที่ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อในระบบทางเดินอาหารได้

5. ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

สาเหตุเกิดจากการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ซึ่งปัจจุบันพบว่ามิภาวะคือต่อยาในกลุ่มเพนนิซิลินสูง ดังนั้นการรักษาในข้อบ่งใช้เพื่อครอบคลุมการติดเชื้อสามารถเลือกใช้

ยาแวนโคมัยซินในช่วงเริ่มต้นได้ และควรปรับเปลี่ยนการใช้ยาเมื่อผลการทดสอบความไวต่อเชื้อพบว่าเชื้อไวต่อยาในกลุ่มเซฟาโลสปอริน รุ่นที่ 3

อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซินเพียงตัวเดียวในการรักษาภาวะเชื้อหุ้มสมองอักเสบเนื่องจากพบว่ายาผ่านเข้าเยื่อหุ้มสมองได้ไม่เพียงพอต่อการออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ [8]

6. ภาวะติดเชื้อในทางเดินหายใจ

การรักษาภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจซึ่งเกิดจากเชื้อ *S.aureus* หรือ *S.epidermidis* ที่คือยา สามารถเลือกใช้หรือไม่ใช้ยาแวนโคมัยซินร่วมกับยากลุ่มเซฟาโลสปอริน หรือไรแฟมพิซินได้

7. ภาวะติดเชื้อในกลุ่ม Bacillus

แวนโคมัยซินเป็น drug of choice ของการรักษาภาวะติดเชื้อ *Bacillus cereus* หรือ *B.subtilis*

8. ภาวะติดเชื้อ *Capnocytophaga*

การติดเชื้อในกลุ่มนี้ อาจเลือกใช้ยาตัวอื่นทดแทนการใช้ยาแวนโคมัยซินได้ เช่น ยาเพนนิซิลลินจี ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน รุ่นที่ 3 ยากลุ่ม carbapenems คลินดามัยซิน

9. ภาวะติดเชื้อ *Corynebacterium, Rhodococcus*

แนะนำให้ใช้ยาแวนโคมัยซินร่วมกับยากลุ่มอื่น เช่น ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ไรแฟมพิซิน อะมิกาซิน หรือ carbapenem

10. ป้องกันการติดเชื้อ streptococcal group B ในเด็กทารกแรกเกิด

การป้องกันภาวะติดเชื้อในเด็กทารกแรกเกิดกลุ่มนี้จำเป็นต้องใช้ยาในผู้ป่วยหญิงที่พบว่ามีเชื้อ Streptococcus agalactiae ในขณะตั้งครรภ์ โดย drug of choice จะเลือกใช้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินก่อน ยาแวนโคมัยซินจะใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์เกิดภาวะแพ้ยา

รุนแรงแบบเฉียบพลันต่อยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยาในกลุ่มเบต้าแลคแทม รวมถึงผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาคลินดามัยซิน หรือ erythromycin ทดแทนได้

11. ป้องกันการติดเชื้อระหว่างการผ่าตัด

ในระหว่างการผ่าตัดไม่ว่าเป็นการผ่าตัดหัวใจ เช่น การใส่ ventriculoatrial shunts, electrophysiologic devices, ventricular assist devices การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า การใส่อุปกรณ์ทางด้านกระดูก การผ่าตัดเส้นเลือด พบว่ามีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *S.epidermidis*, MRSA การเลือกใช้ยาแวนโคมัซินจึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่แพทย์นิยมใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อระหว่างการผ่าตัด

12. การรักษาแบบครอบคลุมเชื้อในผู้ป่วยภาวะ febrile neutropenia

การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ นิยมใช้ยาปฏิชีวนะตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปเพื่อเป็นการรักษาแบบครอบคลุมและป้องกันไม่ให้เกิดภาวะติดเชื้อที่รุนแรงเพิ่มมากขึ้น แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านการรักษาภาวะติดเชื้อบางท่านแนะนำถึงการใส่ยาแวนโคมัซินเป็นหนึ่งในรายการยาที่ใช้รักษาภาวะนี้ เนื่องจากผู้ป่วยอาจติดเชื้อที่คือต่อยาในกลุ่มเพนนิซิลลินและเซฟาโลสปอริน ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรครุนแรง ส่งผลให้อัตราการตายเพิ่มขึ้น

อย่างไรก็ตามในเรื่องของการเลือกใช้ยาแวนโคมัซินก็มีคำแนะนำให้แพทย์หยุดใช้ยาภายใน 24 - 48 ชั่วโมงหลังตรวจพบว่าผลการเพาะเชื้อไม่พบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ไวต่อยาแวนโคมัซิน

ในเรื่องของการรักษาผู้ป่วยกระดูกและข้อที่มีภาวะกระดูกอักเสบซึ่งมีสาเหตุจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น MRSA, *S.epidermidis* มีความซับซ้อน เนื่องจากกระดูกเป็นอวัยวะที่มีเส้นเลือดไปหล่อเลี้ยงน้อยกว่าเนื้อเยื่อของอวัยวะในร่างกายส่วนอื่น ทำให้ยาเข้าไปออกฤทธิ์บริเวณนี้ได้ยากและใช้เวลาในการรักษาค่อนข้างนาน ซึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกอักเสบจากการติดเชื้อใช้ระยะเวลาในการรักษาโดยเฉลี่ยนานถึง 4-6 สัปดาห์ โดยหากผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อรุนแรงซึ่งสาเหตุมักเกิดจากเชื้อ MRSA[2, 3] เป็นหลัก อาจใช้เวลาในการรักษานานยิ่งขึ้น โดยยาที่ใช้เป็นทางเลือกตัวแรกในการรักษาคือยาในกลุ่ม glycopeptides[9] ได้แก่ แวนโคมัซิน มีการศึกษาพบว่าอัตราส่วนของความเข้มข้นของยาในกระดูก (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ต่อความเข้มข้นในซีรัม (มิลลิกรัมต่อลิตร) ของผู้ป่วยที่

มีภาวะกระดูกอักเสบมีค่าเท่ากับ 0.27[4] และประสิทธิภาพของยาแวน โคมัยซินในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับตัวยารวมถึงความเข้มข้นของยา

ปัจจุบันการรักษาภาวะติดเชื้อมีการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ หรือที่เรียกว่า “pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter” ของยาฆ่าเชื้อ มาเป็นค่าที่ใช้กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษา[10] สำหรับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาแวน โคมัยซิน ที่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของการรักษา คือ อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในพลาสมา กับเวลา (area under the concentration-time curve, AUC) ต่อความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งเชื้อจุลชีพ (minimal inhibitory concentration, MIC) หรือที่เรียกโดยย่อว่า AUC/MIC โดยมีเกณฑ์กำหนดให้ AUC/MIC ควรจะมีค่ามากกว่า หรือเท่ากับ 400[5] นอกจากนี้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ระดับยาค่ำสุด (trough) และพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในพลาสมา กับเวลา (AUC) มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาทางคลินิก[2]

ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

แวน โคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม tricyclic glycopeptides ที่นิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยออกฤทธิ์เป็น bactericidal ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารในการผ่านเข้าออกที่ตำแหน่งเยื่อหุ้ม cytoplasmic รวมถึงกระบวนการยับยั้งการสังเคราะห์ RNA[3] คุณสมบัติของตัวยาคือพบที่ตัวยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ดังนั้นจึงให้บริหารยาทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ตัวยามีการกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อในร่างกายได้ดี แต่อย่างไรก็ตามสามารถผ่านเข้าน้ำเลี้ยงสมองร่วมไขสันหลังหรือ cerebrospinal fluid ได้น้อยมาก และมีช่วงเวลากการกระจายตัวค่อนข้างนาน สำหรับในเรื่องของการขจัดยาออกจากร่างกาย พบว่ายาค้นออกทางไตโดยกระบวนการ glomerular filtration มากกว่าร้อยละ 90 ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง มีค่าครึ่งชีวิตและปริมาตรการกระจายตัวเปลี่ยนแปลงตามสภาวะของผู้ป่วยและการทำงานของไต ขนาดให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตปกติเท่ากับ 1 กรัมหรือ 10-15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อการให้ยาหนึ่งครั้ง โดยมีรอบการให้ยาทุก 12 ชั่วโมง หากผู้ป่วยมีการทำงานของไตผิดปกติจะให้ยาโดยเว้นระยะการให้ยาเพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้ขึ้นกับค่า creatinine clearance ของผู้ป่วย

จากการศึกษาพบว่าเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* และ coagulase-negative staphylococci เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้อและกระดูก[3]

ประสิทธิภาพของยาแวน โคมัยซิน ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะพิจารณาถึงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ร่วมกันเป็นสำคัญ โดยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เป็นค่าบ่งชี้ถึงระยะเวลาของระดับยาปฏิชีวนะในพลาสมา และใช้เพื่อเชื่อมความสัมพันธ์กับผลทางเภสัชพลศาสตร์ ได้แก่ พื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลา (area under the concentration-time curve หรือ AUC) ซึ่งค่า AUC ถ้าไม่ได้ระบุเป็นอย่างอื่นจะหมายถึง AUC ใน 24 ชั่วโมง ค่าระดับยาสูงสุด (peak concentration หรือ C_{peak}) ช่วงเวลาที่ระดับยาในพลาสมาสูงกว่า MIC (time above MIC หรือ T>MIC) พื้นที่ใต้กราฟ inhibitory (area under the inhibitory curve หรือ AUIC)

ในทางปฏิบัติพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เป็นตัวที่บ่งบอกการออกฤทธิ์ และผลการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ ได้ดีกว่าใช้พารามิเตอร์เพียงชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้น คุณสมบัติของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์แบ่งได้เป็น 3 ประเภท[11] ได้แก่

1. การฆ่าเชื้อจุลชีพเพิ่มขึ้นตามระดับยาที่เพิ่มขึ้นและประสิทธิผลจะคงอยู่ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน (concentration-dependent killing and a prolonged post antibiotic effect) ระดับความเข้มข้นของยาที่สูงขึ้นมีผลทำให้การกำจัดเชื้อจุลชีพได้ครอบคลุมและรวดเร็ว พารามิเตอร์ที่มีความสัมพันธ์กับการรักษาที่มีประสิทธิภาพคือ $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ หรือ area under the concentration-time curve at 24 h/MIC (AUC/MIC) โดยขนาดยาที่ให้กับผู้ป่วยควรให้ในขนาดที่สูง และเนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติ PAE จึงสามารถให้ยาได้วันละหนึ่งครั้ง ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ยากลุ่ม aminoglycosides, fluoroquinolones, metronidazole และ daptomycin

2. ประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อจุลชีพขึ้นกับระยะเวลาที่สามารถคงระดับยาไว้ได้ที่ระดับหนึ่งเป็นเวลานานพอ และประสิทธิผลนี้จะคงอยู่ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาสั้นๆถึงปานกลาง (time-dependent killing and a minimal to moderate PAE) พารามิเตอร์ที่มีความสัมพันธ์กับการกำจัดเชื้อและการตอบสนองต่อการรักษา คือ T>MIC เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกก่อนข้างต้น ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องให้ยามากกว่าหนึ่งครั้งต่อวัน ในบางกรณีการให้ยาทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องจะทำให้ได้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดีมากขึ้น ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ยากลุ่ม β -lactams (penicillins, cephalosporins, monobactams) ยากลุ่ม carbapenems

3. การฆ่าเชื้อจุลชีพไม่ขึ้นกับระดับยาที่เพิ่มขึ้น แต่ประสิทธิภาพจะคงอยู่ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน (concentration-independent killing and prolonged PAE) ขนาดยาที่ให้ผู้ป่วยจึงไม่จำเป็นต้องให้ในขนาดที่สูง AUC/MIC เป็นพารามิเตอร์ที่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้มากที่สุด ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ glycopeptides, linezolid, quinupristin–dalfopristin, tetracyclines, clindamycin, azithromycin และ glycylyclines

ผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อที่พิจารณาจากพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ นอกเหนือจากการพิจารณาในเรื่องของผลการกำจัดเชื้อ ผลข้างเคียงจากยาที่ลดลง ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นของผู้ป่วย และระยะเวลาการรักษาที่ลดลง ประโยชน์ที่จะได้เพิ่มเติมเป็นเรื่องของการป้องกันการื้อยาของเชื้อจุลชีพและการลดค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาปฏิชีวนะที่มากเกินไป

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

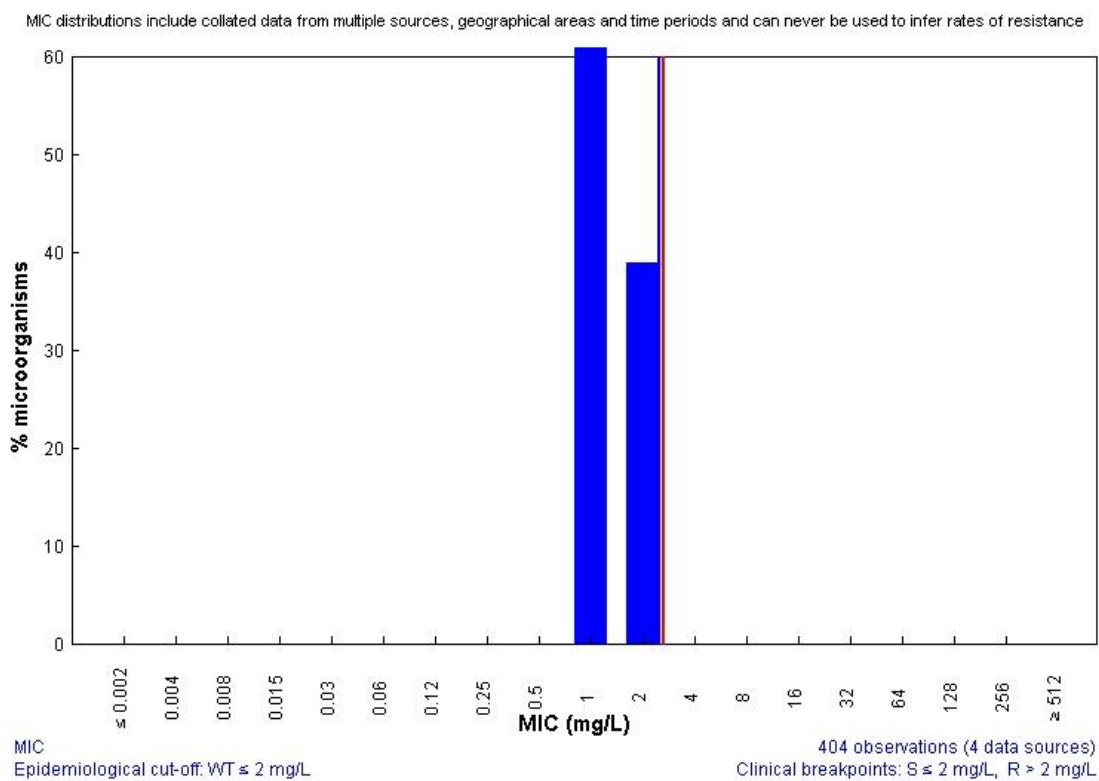
ตารางที่ 1 Report of Susceptibility Testing of *Staphylococcus aureus* for internal quality control

| Antimicrobial agent | MIC (mg/L) | | Disk content (µg) | Inhibition zone size (mm) | |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|
| | Target ¹ | Range ² | | Target ¹ | Range ³ |
| Amikacin | 2 | 1-4 | 30 | 21 | 18-24 |
| Amoxicillin/clavulanic acid | 0.25/0.12 | 0.12/0.06-0.5/0.25 | 20/10 | 30 | 27-33 |
| Benzylpenicillin | - | - | 1 unit | 15 | 12-18 |
| Cefepime | 2 | 1-4 | 30 | 24 | 21-27 |
| Cefotaxime | 2 | 1-4 | 5 | 18 | 15-21 |
| Cefoxitin | 2 | 1-4 | 30 | 27 | 24-30 |
| Cefpodoxime | 2-4 | 1-8 | 10 | 21 | 18-24 |
| Cefuroxime | 1 | 0.5-2 | 30 | 30 | 27-33 |
| Chloramphenicol | 4-8 | 2-16 | 30 | 24 | 20-28 |
| Ciprofloxacin | 0.25 | 0.12-0.5 | 5 | 24 | 21-27 |
| Clindamycin | 0.12 | 0.06-0.25 | 2 | 26 | 23-29 |
| Ertapenem | 0.12 | 0.06-0.25 | 10 | 30 | 27-33 |
| Erythromycin | 0.5 | 0.25-1 | 15 | 26 | 23-29 |
| Fusidic acid | 0.12 | 0.06-0.25 | 10 | 29 | 26-32 |
| Gentamicin | 0.25-0.5 | 0.12-1 | 10 | 22 | 19-25 |
| Linezolid | 2 | 1-4 | 10 | 24 | 21-27 |
| Meropenem | 0.06 | 0.03-0.12 | 10 | 36 | 33-39 |
| Moxifloxacin | 0.03-0.06 | 0.015-0.12 | 5 | 27 | 24-30 |
| Nitrofurantoin | 16 | 8-32 | 100 | 20 | 17-23 |
| Norfloxacin | 1 | 0.5-2 | 10 | 21 | 18-24 |
| Oxacillin | 0.25 | 0.12-0.5 | 1 | 22 | 19-25 |
| Piperacillin/tazobactam | 0.5-1/4 | 0.25/4-2/4 | 30/6 | 25 | 22-28 |
| Rifampicin | 0.008 | 0.004-0.015 | 5 | 33 | 30-36 |
| Tetracycline | 0.25-0.5 | 0.12-1 | 30 | 27 | 23-31 |
| Tigecycline | 0.06-0.12 | 0.03-0.25 | 15 | 22 | 19-25 |
| Tobramycin | 0.25-0.5 | 0.12-1 | 10 | 23 | 20-26 |
| Trimethoprim | 2 | 1-4 | 5 | 25 | 22-28 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | ≤0.5/9.5 ² | - | 1.25/23.75 | 29 | 26-32 |
| Vancomycin | 1 | 0.5-2 | 5 | 15 | 12-18 |

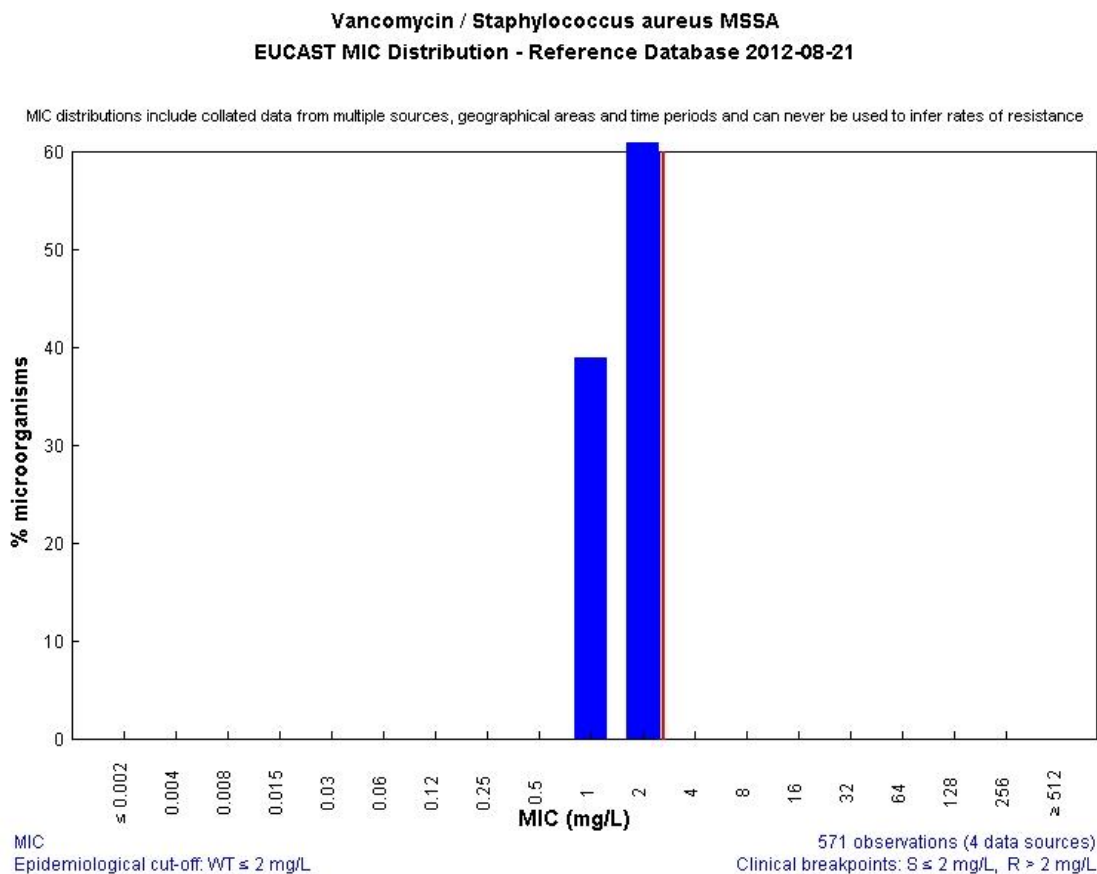
จากการรายงานของ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing[12] หรือ EUCAST พบว่าค่า MIC ของยาแวนโคมัยซินต่อเชื้อ *S.aureus* เท่ากับ 1 µg/ml ดังข้อมูลในตารางที่ 1 และจากข้อมูลในปี 2011 พบว่า clinical breakpoints ของค่า MIC ของเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และเชื้อ methicillin-sensitivity *Staphylococcus aureus* (MSSA) เป็นดังข้อมูลจากแผนภูมิที่ 1 และ 2 ตามลำดับ[13]

แผนภูมิที่ 1 MIC Clinical breakpoints of MRSA

Vancomycin / *Staphylococcus aureus* MRSA EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-08-21



แผนภูมิที่ 2 MIC Clinical breakpoints of MSSA



การศึกษาของ Giuliano และคณะ[14] พบว่าแวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA การเพิ่มขึ้นของค่า MIC ของแวนโคมัยซินในการยับยั้งการเจริญของเชื้อ MRSA เป็นตัวที่ใช้กำหนดระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วย โดยพบว่าหากค่า MIC เพิ่มขึ้นจาก 1 µg/ml เป็น 2 µg/ml จะเพิ่มอัตราเสี่ยงในการตายของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจาก 10% เป็น 24% พืชจากยาที่พบได้บ่อยคือการเกิดภาวะ “red man syndrome” ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาที่ยาแวนโคมัยซินกระตุ้นให้ร่างกายหลั่งสารก่อภูมิแพ้หรือฮิสตามีนซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับอัตราเร็วของการให้ยา ปัญหาที่อาจพบได้นอกจากปัญหาดังกล่าวข้างต้น ได้แก่ thrombocytopenia, neutropenia, พืชต่อไตและหู ในกรณีของผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกอักเสบ พบว่าระยะเวลาในการให้ยาแวนโคมัยซินรวมทั้งขนาดยาที่ใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อจะมีระยะเวลายาวนานและยามีนขนาดสูงกว่าปกติ เนื่องจากตัวยาจะเข้าไปยังตำแหน่งติดเชื้อได้ยาก

การศึกษาของ Moise-Broder และคณะ[5] ในผู้ที่ติดเชื้อที่ปอด พบว่าอัตราส่วนระหว่าง AUC/MIC ที่เหมาะสมสำหรับประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 350 โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA อัตราส่วนของ AUC/MIC มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 ซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาแวนโคมัยซินในซีรัม หรือ trough concentrations ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 15 $\mu\text{g/ml}$ เป็นไปตามแนวทางของ The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)[15] ซึ่งแนะนำให้ระดับยาต่ำสุดในเลือดของยาแวนโคมัยซินมีค่าเท่ากับ 15 – 20 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อใช้รักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงและป้องกันการเกิดภาวะเชื้อคือยา

การศึกษาของ Landersdorfer และคณะ[4] เกี่ยวกับเรื่องของการแพร่กระจายของตัวยาปฏิชีวนะเข้าไปในกระดูก พบว่ายาในกลุ่ม glycopeptides ซึ่งได้แก่ แวนโคมัยซินและ teicoplanin เป็นตัวยาที่ถูกแนะนำให้ใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ในภาวะกระดูกอักเสบ โดยความเข้มข้นของตัวยาแวนโคมัยซินในกระดูกมีอัตราส่วนเท่ากับ 0.5-0.6 เมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในซีรัม

การศึกษาของ Marqués-Miñana และคณะ[16] ทำการศึกษาในเด็กแรกเกิดจำนวน 70 คนที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับแวนโคมัยซินในการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บหลังจากที่เริ่มให้ยา 3 ชั่วโมง หรือก่อนให้ยาในครั้งถัดไป โดยจะเริ่มเจาะตัวอย่างเลือดก่อนและหลังจากให้ยาในครั้งที่ 3 ในการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ใช้โปรแกรม Nonlinear mixed-effects model หรือ NONMEM โดยใช้ one-compartment model เป็นรูปแบบของการเปลี่ยนแปลงระดับยาในเลือด ผลที่ได้พบว่าการใช้ one-compartment model ในการประเมินค่าพารามิเตอร์ของค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินสามารถนำมาใช้ได้เนื่องจากการให้ยาแวนโคมัยซินในรูปแบบให้ต่อเนื่องเกิน 60 นาที ระดับยาที่วัดได้จะอยู่ในช่วงที่ผ่านช่วงกระจายตัวของยาหรือ distribution phase แล้ว ระดับยาที่วัดได้จึงค่อนข้างคงที่

การศึกษาอื่นหลังของ Revilla และคณะ[17] ในผู้ป่วยหอวิกฤตจำนวน 191 คน ผู้ป่วยได้รับยาแวนโคมัยซินรักษาภาวะติดเชื้อ โดยทำการเจาะวัดระดับยาต่ำสุดในเลือดหลังจากได้ยาผ่านไป 3 ครั้ง ข้อมูลของผู้ป่วยถูกนำมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม NONMEM เพื่อหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และใช้ one-compartment model ในการหาสมการของการกำจัดยาและการกระจายตัวของยา ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่กำหนดในงานวิจัยนี้คือค่าอัตราส่วนของ AUC/MIC กำหนดให้ขนาดยาที่เหมาะสมต้องทำให้ได้ค่า AUC/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ผลการศึกษาที่ได้พบว่าขนาดยาที่เหมาะสมต่อการรักษาเชื้อ *S.aureus* ที่ไวต่อยาแวนโคมัยซินเท่ากับ 2

กรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่แนะนำในการให้ยาแวนโคมัยซิน โดยพบว่าผู้ป่วยจำนวน 95.5% ที่ไวต่อการรักษาด้วยขนาดนี้ แต่ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ vancomycin-intermediate susceptibility (VISA) พบว่ามีความไวต่อการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินเพียง 23.9% ปัจจุบันพบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์เป็นสิ่งที่ใช้บ่งบอกถึงความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยด้วยยาปฏิชีวนะ โดยมีค่า MIC เป็นพารามิเตอร์สำคัญที่นำมาใช้ในการกำหนดเป้าหมาย นอกเหนือจากที่กล่าวข้างต้นพบว่าเป้าหมายของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ในการรักษาผู้ป่วยภาวะติดเชื้อมีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของเชื้อจุลินทรีย์

การศึกษาของ del Mar Fernández de Gatta [18] และคณะในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยประมาณค่าการกำจัดยาจาก one-compartment model โดยใช้โปรแกรม NONMEM และคำนวณค่า AUC โดยใช้สูตร

$$AUC = \frac{\text{Daily dose}}{CL}$$

ค่า MIC ได้จากรายงานผลการตรวจของ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing หรือ EUCAST ค่าพารามิเตอร์ AUC/MIC กำหนดให้มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 ทำการวิเคราะห์เชื้อ *Staphylococcus* spp. ที่ไวต่อยาแวนโคมัยซิน *S.epidermidis* และ *S.haemolyticus* หาค่า cumulative fraction of response (CFR) ซึ่งเป็นสัดส่วนของค่าเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ประชากรที่ได้จากการทำ Monte Carlo simulations ผลการวิจัยพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคมัยซินในขนาด 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่แนะนำในผู้ที่ติดเชื้อ *S.aureus* ค่า CFR ที่ได้เท่ากับ 90.6%, 47.3% และ 31.2% สำหรับผู้ที่มีค่า creatinine clearance (CL_{CR}) น้อยกว่า 60 อยู่ในช่วง 60-120 และ มากกว่า 120 มิลลิตรต่อนาทีตามลำดับ ในผู้ที่ติดเชื้อ VISA จะมีค่า CFR เท่ากับ 14.0%, 0.3% และ 0% ตามลำดับ และพบว่าโดยทั่วไปผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตปกติคือมีค่า CL_{CR} อยู่ในช่วง 60-120 มิลลิตรจะมีค่า CFR สำหรับเชื้อ *S.aureus*, *S.haemolyticus* และ *S.epidermidis* เท่ากับ 47.3%, 29.6% และ 19.7% ตามลำดับ

การศึกษาของ Vuagnat และคณะ [19] เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาแวนโคมัยซินในขนาดสูงเพื่อรักษาภาวะกระดูกอักเสบด้วยวิธีการให้ยาแบบต่อเนื่อง (continuous) และการให้ยาแบบเป็นพักๆ (intermittent) เป็นการศึกษาของโรงพยาบาลทั้งหมด 5 แห่ง ทำการศึกษาไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 36 เดือนมีผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย 44 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการ

วินิจฉัยว่ามีภาวะกระดูกอักเสบจากการติดเชื้อ gram positive cocci จากการเพาะเชื้อพบว่าร้อยละ 70.5 เป็นเชื้อ MRSA ร้อยละ 28 เป็นเชื้อ methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มให้ยาแวนโคมัยซินในวิธีแตกต่างกัน โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าพื้นฐานของ serum creatinine ไม่แตกต่างกันรวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น เช่น C-reactive protein, polynuclear neutrophil count และ erythrocyte sedimentation rate ศึกษาผลใน 3 หัวข้อใหญ่ ได้แก่ การติดตามและปรับเปลี่ยนการรักษา ความปลอดภัยในการใช้ยา และประสิทธิผลของการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อและมีภาวะกระดูกอักเสบ จากการวิจัยเป็นการให้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยจนกระทั่งระดับยาในเลือดถึง 20-25 มิลลิกรัมต่อลิตร ผลการศึกษาพบว่าโดยเฉลี่ยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ครึ่ง ขนาดการให้ยาในรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ให้ยาในวิธีที่ต่างกัน ผลการศึกษาที่พบว่ามีความแตกต่างกันเป็นเรื่องของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของยาในกระแสเลือดและความแตกต่างระหว่างระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือดในการให้ยาด้วยวิธีที่ต่างกัน ถึงแม้ว่าความแตกต่างที่พบข้างต้นจะมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในเรื่องของประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกอักเสบในวิธีการให้ยาที่แตกต่างกันกลับพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน หากต้องระวังในเรื่องผลของความปลอดภัย ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบเป็นพักๆ พบว่ามีผลข้างเคียงจากการใช้ยาจนถึงระดับที่ทำให้เกิดภาวะไตอักเสบเฉียบพลันถึง 4 ราย ในขณะที่การให้ยาแบบต่อเนื่องพบเพียงการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอักเสบเท่านั้น

Nonlinear Mixed Effects Model หรือ NONMEM เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ออกแบบเพื่อใช้ในการคำนวณทางสถิติเพื่อหารูปแบบสมการของข้อมูลที่เป็นลักษณะ nonlinear regression โปรแกรมถูกพัฒนาโดยมหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ใช้ภาษา FORTRAN 77 เป็นภาษาทางคอมพิวเตอร์ในการเขียนข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ โดยเฉพาะข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกของการให้ยาซึ่งได้มาจากการตรวจวัดระดับยาในเลือดที่เวลาต่างๆหลังจากได้รับยาที่ศึกษานั้นๆ ความสำคัญและประโยชน์ของโปรแกรม NONMEM[20] ได้แก่

1. NONMEM สามารถใช้หารูปแบบสมการที่เป็นได้ในลักษณะของแต่ละบุคคลและที่เป็นของกลุ่มประชากรและใช้หาค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความเหมาะสมกับข้อมูลที่มี โดยมีค่าทางสถิติดีที่สุด และ Objective function value ต่ำที่สุด

2. ผู้ใช้สามารถกำหนดความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และตัวแปรต่างๆ เช่น น้ำหนัก อายุ โดยประมาณค่าจากพารามิเตอร์ของกลุ่มประชากรที่ศึกษาและหาค่าความเที่ยงของพารามิเตอร์ที่ใช้อธิบายถึงค่าตัวแปรต่างๆ ได้
3. NONMEM สามารถสร้างกราฟฟิกที่มีประโยชน์ในการนำมาตัดสินใจเลือกแบบจำลองที่เหมาะสมกับข้อมูลที่มีทั้งหมด

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า (prospective descriptive study) ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวน โคมัยซินที่หอผู้ป่วยในแผนกโรคข้อและกระดูก โรงพยาบาลเลิดสิน เพื่อประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวน โคมัยซินในกลุ่มผู้ป่วยกระดูกและข้อ

วิธีดำเนินการวิจัย แบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอนที่สำคัญ ได้แก่

ขั้นที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนการวิจัย

ขั้นที่ 2 ดำเนินการวิจัย

ขั้นที่ 3 วิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย

ขั้นที่ 4 สรุปและวิเคราะห์ผลการวิจัย

1. การวางแผนและเตรียมการก่อนการวิจัย

1.1 ศึกษารายละเอียดข้อมูล ทฤษฎีพื้นฐาน และข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาแวน โคมัยซิน

1.2 ศึกษาข้อมูลการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับค่าเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาแวน โคมัยซินในผู้ป่วยกระดูกและข้อ

1.3 ทำการศึกษาและคัดเลือกสถานพยาบาลที่จะทำการเก็บข้อมูลในงานวิจัยและสำรวจข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวน โคมัยซิน สถานพยาบาลที่ถูกเลือกในการทำการเก็บข้อมูลต้องมีลักษณะดังนี้

1.3.1 เป็นโรงพยาบาลที่มีหอผู้ป่วยโรคข้อและกระดูก

1.3.2 มีความพร้อมในการวิจัยโดยได้รับความร่วมมือจากแพทย์ พยาบาลและบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

โดยงานวิจัยชิ้นนี้เลือกปฏิบัติงานที่โรงพยาบาลเลิดสินเนื่องจากโรงพยาบาลเลิดสินอยู่ในสังกัดกรมการแพทย์ซึ่งเน้นเรื่องการศึกษาและวิจัย อีกทั้งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิที่เน้นการรักษาเฉพาะทางโรคข้อและกระดูก ผู้วิจัยเลือกดำเนินการวิจัยที่หอผู้ป่วยในแผนกโรคข้อและกระดูก ได้แก่ หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกชาย1 หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกชาย2 หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกหญิง และหอผู้ป่วยพิเศษศัลยกรรมกระดูกชายและหญิง

1.4 ทำการคัดเลือกกลุ่มประชากรในงานวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยในแผนกโรคข้อและกระดูก โดยคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยตามเกณฑ์ต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย

1. ผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยในแผนกโรคข้อและกระดูก โรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร ซึ่งได้แก่ หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกชาย1 หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกชาย2 หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกหญิง และหอผู้ป่วยพิเศษศัลยกรรมกระดูกชายและหญิง

2. ผู้ป่วยเพศชายหรือหญิงที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

3. ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากงานวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ในระดับที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไตหรือได้รับการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่อง (hemodialysis) หรือ ได้รับการฟอกเลือดผ่านทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis)

2. ผู้ป่วยไม่ยินยอมหรือผู้แทนโดยชอบธรรมไม่ยินยอมให้ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

1.5 จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1.5.1 โปรแกรม NONMEM

1.5.2 แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต ชีพจร อุณหภูมิร่างกาย โรคประจำตัว วัคซีนที่ได้รับ ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต ประวัติแพ้ยาหรืออาหารหรือสารเคมี ประวัติทางสังคม ดังแสดงในแบบฟอร์มภาคผนวก ก

1.5.3 แบบบันทึกผลการตรวจร่างกาย ข้อมูลที่ได้จะได้จากบันทึกการตรวจของแพทย์ที่บันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยในขณะที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล เพื่อการดำเนินของโรค ดังแสดงในแบบฟอร์มภาคผนวก ข

1.5.4 แบบบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งจะบันทึกค่าการตรวจวัด complete blood count ได้แก่ red blood cell, hemoglobin, hematocrit, white blood cell, neutrophil, lymphocytes, monocytes, basophils, eosinophils, platelet count, MCV, MCH, MCHC และ RDW ค่าการตรวจวัดการทำงานของไต เพื่อใช้เป็นค่าพื้นฐานก่อนเริ่มงานวิจัย ได้แก่ blood urea nitrogen (BUN) และ serum creatinine (S_{cr}) นอกจากนี้ยังมีการบันทึกผลการตรวจอื่นๆ ได้แก่ อุณหภูมิร่างกาย ระดับความเจ็บปวด erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C-reactive protein (CRP) ดังแสดงในภาคผนวก ก

1.5.5 แบบบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา ดังแสดงในภาคผนวก ง

1.5.6 แบบบันทึกการตรวจวัดระดับยาในเลือด โดยการวัดระดับยาในเลือดจะใช้เครื่องมือที่วัดด้วยวิธี fluorescence polarizing immunassay รุ่น TDx™ ของบริษัท Abbott laboratory ดังแสดงในภาคผนวก จ

- 1.5.7 แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในระยะเวลาขณะที่รักษาอยู่ในหอผู้ป่วยจนกระทั่งผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ดังแสดงในภาคผนวก ฉ
- 1.5.8 ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ดังแสดงในภาคผนวก ช
- 1.5.9 เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Informed consent form) ดังแสดงในภาคผนวก ซ

1.6 เสนอโครงร่างการวิจัยผ่านคณะกรรมการจริยธรรมและการวิจัย โรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร

2. ดำเนินการวิจัย

- 2.1 ทำการคัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย
- 2.2 ชี้แจงข้อมูลและเงื่อนไขต่างๆ ให้ผู้ที่ต้องการเข้าร่วมงานวิจัยรับทราบ หากยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ให้ผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย (informed consent form)
- 2.3 แพทย์พิจารณาสั่งใช้ยาแวน โคมัยซินในผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัย ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลการใช้ยา ได้แก่ ขนาดยาที่ใช้ ระยะเวลาการใช้ยา ความถี่ในการให้ยา
- 2.4 บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต ชีพจร อุณหภูมิร่างกาย โรคประจำตัว วินิจฉัยแรกเริ่ม ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต ประวัติแพ้ยาหรืออาหารหรือสารเคมี ประวัติทางสังคม

- 2.5 แพทย์สั่งตรวจวัดการทำงานของไต ตรวจทางห้องปฏิบัติการชีวเคมี ตรวจทางพยาธิวิทยา ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลที่เป็นค่าเริ่มต้นของผู้ป่วย ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum creatinine
- 2.6 ผู้ป่วยได้รับยาตามขนาดที่แพทย์กำหนด
- 2.7 แพทย์สั่งตรวจวัดระดับยาในเลือดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง โดยพยาบาลบนหอผู้ป่วยทำการเจาะวัดระดับยาในเลือด จำนวน 2 ตัวอย่าง ตัวอย่างละ 5 มิลลิลิตร คือก่อนให้ยา (ระดับยาค่ำสุด) และหลังจากเริ่มให้ยาเป็นเวลา 2 ชั่วโมง (ระดับยาสูงสุด) หากผู้ป่วยมีภาวะการทำงานของไตพร่องจากปกติโดยมีค่า creatinine clearance (Cl_{cr}) จากการคำนวณด้วยสูตรของ Cockcroft-Gault method[21] น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร ตามคำแนะนำของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติซึ่งนับว่ามีการทำงานของ glomerular ลดลงจากปกติ [22] แพทย์จะสั่งตรวจวัดระดับยาในเลือดหลังจากผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อย 1 สัปดาห์
- 2.8 ตัวอย่างเลือดจะถูกนำมาวิเคราะห์ระดับยาโดยวิธี fluorescence polarization immunoassay (TDxTM) ผู้วิจัยทำการบันทึกระดับยาในเลือดที่วัดได้
- 2.9 หากพบผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดสูงหรือต่ำกว่าระดับที่ต้องการ แพทย์จะทำการปรับขนาดยาโดยให้ผู้วิจัยช่วยในการคำนวณขนาดยา
- 2.10 นำค่าระดับยาในเลือดมาวิเคราะห์หาค่าการกำจัดยาประชากรเฉลี่ยและค่าการกำจัดยาของผู้ป่วยแต่ละราย ด้วยโปรแกรม NONMEM
- 2.11 คำนวณหาค่า AUC จากสูตร

$$AUC = \frac{\text{Daily dose}}{CL}$$

- 2.12 บันทึกผลการรักษาและผลทางคลินิก ได้แก่ หนอง C-reactive protein (CRP) Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) อุณหภูมิร่างกาย ระดับความปวด ผลเพาะเชื้อ ผลการตรวจ complete blood count (CBC) รวมถึงการทำงานของไต
 - 2.13 นำค่า AUC ของผู้ป่วยแต่ละราย และผลการรักษา มาประเมินหาค่า AUC ที่เหมาะสมในผู้ป่วยกระดูกและข้อ
 - 2.14 นำค่า AUC เฉลี่ย มาหาค่า AUC /MIC เปรียบเทียบกับค่า AUC/MIC เป้าหมาย (เท่ากับ 400) โดยกำหนดค่า MIC มีค่าเท่ากับ 1 mg/L [5]
3. วิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย
 - 3.1 นำข้อมูลและผลที่ได้ทั้งหมดมาวิเคราะห์ทางสถิติ และคำนวณโดยใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Co., Ltd., Bangkok Thailand) เวอร์ชัน 17
 - 3.2 สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ มัชฐาน ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และค่า AUC ของแวน โคมัยซิน
 4. สรุปและวิเคราะห์ผลการวิจัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า (prospective descriptive study) ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินที่หอผู้ป่วยในแผนกโรคข้อและกระดูก โรงพยาบาลเลิดสิน ได้แก่ หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกชาย1 หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกชาย2 หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกหญิง และหอผู้ป่วยพิเศษศัลยกรรมกระดูกชายและหญิง โดยมีระยะเวลาในการดำเนินการวิจัยทั้งหมด 19 เดือน ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ.2553 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2554 มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 23 ราย ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า 2 รายต้องออกจากงานวิจัยเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ เกิดผื่นแดงปนูนูน หรือที่เรียกว่า Maculopapular rash และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms หรือที่เรียกว่า DRESS syndrome

ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไป
2. ขนาดการให้ยาในผู้ป่วยแต่ละราย ระดับยาในเลือดและการปรับยา
3. ผลการรักษาทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ
4. การคำนวณและข้อมูลที่วิเคราะห์ได้จากโปรแกรม NONMEM

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

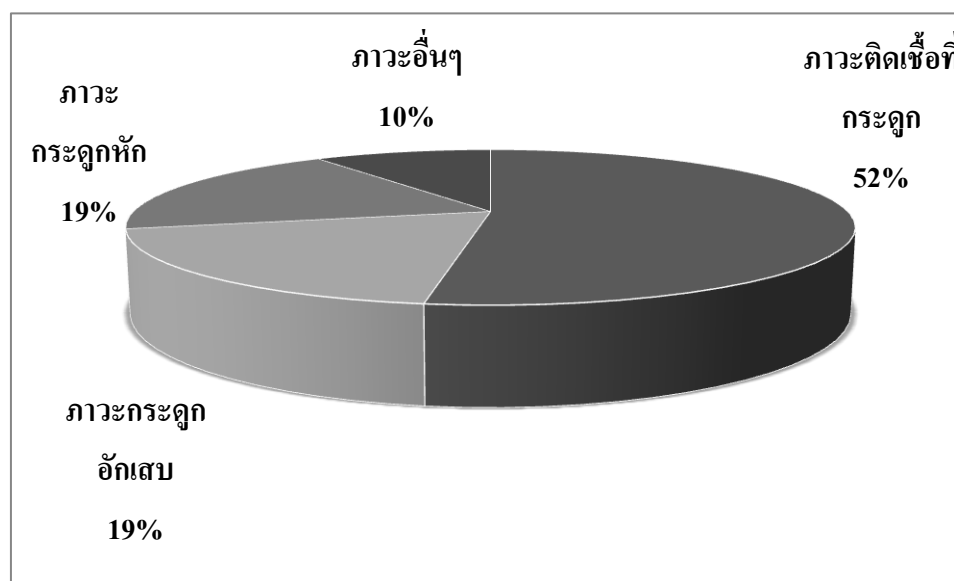
ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 23 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายต้องออกจากงานวิจัยเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ เกิดผื่นแดงปนูนูน หรือที่เรียกว่า Maculopapular rash และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms หรือที่เรียกว่า DRESS syndrome ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดจำนวน 21 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.1 และเพศหญิง 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.9 อายุเฉลี่ย 58.9 ± 17.6 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 61.33 ± 10.9 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย 159 ± 8.4 เซนติเมตร ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.3 ± 4.8 เมตร/กิโลกรัม² ค่าการกำจัดครีเอตินินเฉลี่ย 1.26 ± 1.09 มิลลิกรัม/เดซิลิตร อุณหภูมิร่างกายเฉลี่ย 37.24 ± 0.77 องศาเซลเซียส ชีพจรเฉลี่ย 92.48

± 19.8 ครั้ง/นาทีก่อนได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่ามีภาวะติดเชื้อที่กระดูก 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.38 ภาวะกระดูกอักเสบ 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.04 ภาวะกระดูกหัก 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.04 และภาวะทางกระดูกอื่นๆ 2 ราย ได้แก่ มะเร็งกระดูกและเบาหวาน คิดเป็นร้อยละ 9.52 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ให้ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน ในขนาดต่างๆกัน พบว่าขนาดยาต่อวันที่ให้มั้งตั้งแต่ 250 มิลลิกรัม จนถึง 3,000 มิลลิกรัม ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยรวมได้ข้อมูลดังตารางที่ 2 รายละเอียดดังภาคผนวก ญ และจำแนกตามภาวะโรคเรื้อรังได้ดังแผนภูมิที่ 3

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

| ลักษณะ | ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน |
|---|----------------------------------|
| อายุ (ปี) | 58.9 ± 17.60 |
| น้ำหนัก (กิโลกรัม) | 61.33 ± 10.90 |
| ส่วนสูง (เซนติเมตร) | 159 ± 8.40 |
| ดัชนีมวลกาย (เมตร/กิโลกรัม ²) | 24.30 ± 4.80 |
| ค่าซีรัมครีเอตินิน (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) | 1.26 ± 1.09 |
| อุณหภูมิร่างกาย (องศาเซลเซียส) | 37.24 ± 0.77 |
| ชีพจร (ครั้ง/นาที) | 92.48 ± 19.80 |

แผนภูมิที่ 3 ภาวะโรคเรื้อรังของผู้ป่วย



ส่วนที่ 2 ขนาดการให้ยาในผู้ป่วยแต่ละราย ระดับยาในเลือดและการปรับยา

หลังจากผ่านขั้นตอนการเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย แพทย์จึงเริ่มพิจารณาให้ยาในผู้ป่วยแต่ละราย และในระหว่างการวิจัยมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับภาวะการทำงานของไตและภาวะโรคของผู้ป่วย โดยปรับขนาดยาจากการตรวจวัดระดับยาในเลือดดังตารางที่ 3 พบว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในช่วง 250 - 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน มีการปรับขนาดยาเมื่อสิ้นสุดการวิจัยในผู้ป่วยทั้งหมด 6 ราย โดยปรับขนาดขึ้นจากแรกเริ่มจำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 และปรับขนาดยาลง 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 50

ตารางที่ 3 ข้อมูล Dosage regimen ที่ผู้ป่วยได้รับ ระดับยาในเลือดก่อนและการปรับขนาดยาเมื่อสิ้นสุดการรักษา

| รหัส ผู้ป่วย | ก่อนปรับขนาดยา | | | การปรับขนาดยาเมื่อสิ้นสุดการรักษา | | |
|-----------------|------------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------|
| | Dosage regimen | ระดับยาในเลือด (µg/ml) | | Dosage regimen | ระดับยาในเลือด (µg/ml) | |
| | | ระดับยา ต่ำสุด | ระดับยา สูงสุด | | ระดับยา ต่ำสุด | ระดับยา สูงสุด |
| 1 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 4.68 | 14.88 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 2 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 14.34 | 24.01 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 3 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 14.88 | 21.17 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 4 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 19.31 | 25.22 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 5 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 19.83 | 27.43 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 6 | 750 mg iv OD drip in 2 hr | 2.65 | 12.39 | 750 mg iv OD drip in 2 hr | - | - |
| 7 | 1 g iv OD drip in 2 hr | 3.97 | 18.43 | 750 mg iv q12hr drip in 2 hr | 12.00 | 46.64 |
| 8 | 750 mg iv q12hr drip in 2 hr | 37.29 | 43.86 | 750 mg iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 9 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 8.72 | 18.21 | 1 g iv q8hr drip in 2 hr | 8.73 | 18.52 |
| 10 | 750 mg iv q12hr drip in 2 hr | 25.39 | 34.46 | 500 mg iv q12hr drip in 1 hr | 10.85 | 17.83 |

| รหัสผู้ป่วย | ก่อนปรับขนาดยา | | | หลังปรับขนาดยา | | |
|-------------|------------------------------|------------------------|---------------|------------------------------|------------------------|---------------|
| | Dosage regimen | ระดับยาในเลือด (µg/ml) | | Dosage regimen | ระดับยาในเลือด (µg/ml) | |
| | | ระดับยาต่ำสุด | ระดับยาสูงสุด | | ระดับยาต่ำสุด | ระดับยาสูงสุด |
| 11 | 750 mg iv q12hr drip in 2 hr | 21.84 | 42.42 | 500 mg iv q12hr drip in 1 hr | 16.05 | 21.33 |
| 12 | 1 g iv q4day drip in 2 hr | 8.72 | 18.52 | 1 g iv q4day drip in 2 hr | - | - |
| 13 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 12.78 | 31.04 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 14 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 32.65 | 78.74 | 1.25 g iv q48hr drip in 3 hr | 16.48 | 43.36 |
| 15 | 500 mg iv q12hr drip in 1 hr | 5.88 | 10.56 | 1 g iv q8hr drip in 2 hr | 14.30 | 22.91 |
| 16 | 1 g iv OD drip in 2 hr | 23.85 | 44.50 | 1 g iv OD drip in 2 hr | - | - |
| 17 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 5.34 | 17.15 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 18 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 12.01 | 25.00 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 19 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 8.34 | 21.36 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 20 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 5.10 | 16.11 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |
| 21 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | 11.98 | 29.90 | 1 g iv q12hr drip in 2 hr | - | - |

เริ่มทำการตรวจวัดระดับยาในเลือดเมื่ออยู่ในช่วง steady state คือหลังจากผู้ป่วยเริ่มได้รับยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะการทำงานของไตปกติ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตพร่องโดยมีค่า Cl_{cr} น้อยกว่า 60 แพทย์ทำการตรวจวัดระดับยาในเลือดหลังจากเริ่มได้รับยาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ จากข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเมื่อพิจารณาถึงภาวะการทำงานของไตเมื่อแรกเริ่มการรักษา พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตพร่อง จำนวน 7 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีรหัส 2, 6, 8, 12, 13, 14 และ 16 โดยพบว่ามีค่า Cl_{cr} เท่ากับ 52.49, 49.21, 27.86, 13.60, 54.04, 12.49 และ 17.71 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ ดังนั้นผู้ป่วยในกลุ่มนี้แพทย์ได้ทำการตรวจวัดระดับยาในเลือดซ้ำอีกครั้งหลังจากได้ยาแล้วอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ทำให้มีจำนวนตัวอย่างของเลือดที่นำมาวัดระดับความเข้มข้นของยาทั้งหมด 74 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 21 ราย คิดเป็น 3.52 ตัวอย่างต่อราย โดยเมื่อสิ้นสุดระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยพบว่าระดับยาในเลือดต่ำสุดที่เจาะก่อนให้ยาและเป็นค่าที่แสดงถึงผลการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 20.62 ± 10.79 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ในขณะที่ระดับยาสูงสุดในเลือดที่เจาะหลังจากเริ่มให้ยา 2 ชั่วโมง และเป็นค่าที่แสดงถึงพิษที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยาแวนโคมัยซินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 32.69 ± 19.56 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร รายละเอียดโดยสรุปของระดับยาในเลือดแสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 สรุประดับยาในเลือดของผู้ป่วย

| ข้อมูล | ระดับยาในเลือด (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) | | ค่าเฉลี่ย (Mean \pm SD) |
|-------------------------------|---|-----------|------------------------------|
| | ค่าต่ำสุด | ค่าสูงสุด | |
| ระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough) | 5.88 | 46.34 | 20.62 ± 10.79 |
| ระดับยาสูงสุดในเลือด (peak) | 10.56 | 78.74 | 32.69 ± 19.56 |

จะเห็นว่าระดับยาต่ำสุดในเลือดมีค่าสูงสุดเท่ากับ 46.34 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรซึ่งเป็นค่าที่เกินจากระดับการรักษา เมื่อตรวจสอบพบว่าเป็นข้อมูลของผู้ป่วยรายที่ 14 ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีค่าระดับยาสูงสุดในเลือดเท่ากับ 78.74 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรซึ่งเป็นค่าสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดเช่นกัน เนื่องจาก

ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะการทำงานของไตพร่องทำให้มีโอกาสที่จะเกิดพิษจากการใช้ยาแวนโคมัยซินได้ แต่จากการติดตามผลข้างเคียงและพิษที่เกิดจากการใช้ยาพบว่าไม่เกิดอาการพิษจากการใช้ยาไม่ว่าจะเป็นทางการทำงานของไตและหู อีกทั้งเมื่อแจ้งให้แพทย์ทราบ แพทย์ได้ทำการปรับขนาดและวิธีการใช้ยาในผู้ป่วยรายนี้หลังจากที่ตรวจพบระดับยาในเลือดที่สูงเกินไป

ส่วนที่ 3 ผลการรักษาทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนการรักษาและหลังสิ้นสุดการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 5 เมื่อสิ้นสุดการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกายไม่เกิน 37.5 องศาเซลเซียสจำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.19 ผลตรวจเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วงปกติจำนวน 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.43 มีระดับความปวดอยู่ในระดับน้อย (pain score ไม่เกิน 3) จำนวน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.67 มีค่า erythrocyte sedimentation rate (ESR) อยู่ในช่วงปกติจำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.09 มีค่า C-reactive protein (CRP) อยู่ในช่วงปกติจำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.85 และผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อแบคทีเรียจากสิ่งส่งตรวจจำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 80.95

ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแต่ละราย

| ค่า ปกติ รหัส ผู้ป่วย | อุณหภูมิร่างกาย | | ปริมาณเม็ดเลือดขาว | | ระดับความปวด | | ESR | | CRP | | ผลเพาะเชื้อ | |
|--------------------------------|-----------------|------|--------------------|-------|--------------|------|------|------|----------|----------|-------------|-----------|
| | <37.5 | | 4500-10000 | | 0-3 | | <20 | | negative | | No growth | |
| | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง |
| 1 | 38.4 | 37.7 | 16800 | 4220 | 8.5 | 7 | 72 | - | 48 | negative | positive | no growth |
| 2 | 36.9 | 36.9 | 7610 | 7040 | 3 | 3 | 31 | - | 6 | negative | positive | no growth |
| 3 | 38.9 | 36.4 | 11800 | 2810 | 5 | 2 | 105 | 114 | 6 | 6 | positive | no growth |
| 4 | 37.2 | 37.2 | 10300 | 10500 | 5 | 3 | 107 | - | 192 | negative | positive | positive |
| 5 | 37.4 | 36.5 | 9100 | 8420 | 8 | 6 | - | - | - | negative | positive | no growth |
| 6 | 36.5 | 37 | 16900 | 8530 | 4 | 3 | - | - | - | negative | no growth | no growth |
| 7 | 38.2 | 37.5 | 10500 | 6090 | 4 | 2 | - | - | - | negative | positive | no growth |
| 8 | 38 | 37.4 | 15400 | 7770 | 6 | 3 | 65 | 121 | 96 | 48 | positive | no growth |
| 9 | 36.7 | 37 | 7920 | 5460 | 7 | 3 | 77 | <20 | 48 | 6 | positive | no growth |
| 10 | 39.1 | 38.8 | 29600 | 9910 | 4 | 2 | - | - | - | negative | positive | no growth |

| ค่า ปกติ รหัส ผู้ป่วย | อุณหภูมิร่างกาย | | ปริมาณเม็ดเลือดขาว | | ระดับความปวด | | ESR | | CRP | | ผลเพาะเชื้อ | |
|------------------------------------|-----------------|------|--------------------|-------|--------------|------|------|------|----------|----------|-------------|-----------|
| | <37.5 | | 4500-10000 | | 0-3 | | <20 | | negative | | No growth | |
| | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง | ก่อน | หลัง |
| 11 | 37.1 | 37.5 | 9710 | 8620 | 5 | 2 | 127 | 138 | 48 | negative | positive | no growth |
| 12 | 37.7 | 39 | 22800 | 14100 | 10 | 5 | - | - | 48 | 6 | positive | positive |
| 13 | 37 | 37.3 | 12000 | 7100 | 1 | 2 | 52 | 78 | - | negative | positive | no growth |
| 14 | 38.8 | 39.5 | 16300 | 5590 | 1 | 1 | 117 | 80 | 96 | negative | positive | no growth |
| 15 | 38.8 | 36.8 | 24700 | 4710 | 4 | 1 | 90 | 94 | 384 | negative | positive | no growth |
| 16 | 38.9 | 37 | 9320 | 6230 | 3 | 4 | 105 | 108 | 24 | negative | positive | no growth |
| 17 | 38.7 | 37.4 | 10800 | 10700 | 6 | 7 | - | - | - | negative | positive | positive |
| 18 | 38.4 | 37.4 | 14900 | 14400 | 3 | 4 | - | - | - | negative | positive | positive |
| 19 | 37.1 | 37 | 11100 | 6350 | 7 | 4 | 55 | 82 | 24 | 24 | positive | no growth |
| 20 | 37.5 | 37 | 8110 | 5170 | 5 | 2 | 62 | 38 | - | 6 | positive | no growth |
| 21 | 37.9 | 37.9 | 10000 | 8630 | 5 | 0 | >120 | 130 | 24 | 24 | positive | no growth |

เมื่อพิจารณาผลการรักษาจากนิยามเบื้องต้นว่าผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ดีคือมีผลการรักษาข้อใดข้อหนึ่ง อยู่ในค่าปกติ พบว่ามีจำนวนทั้งหมด 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 95.24 ผู้ป่วยที่มีผลการรักษาไม่ดีพบว่ามีจำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.76 ได้แก่ผู้ป่วยรายที่ 12 แต่ในทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยรายที่ 12 ได้รับผลการรักษาที่ดีและสามารถหยุดการรักษาด้วยยาแวน โคมัยซิน ได้หลังจากได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 41 วัน

ส่วนที่ 4 การคำนวณและข้อมูลที่วิเคราะห์ได้จากโปรแกรม NONMEM

ผลการวิเคราะห์ระดับยาในเลือดด้วยโปรแกรม NONMEM การเลือกแบบจำลองได้ผลต่อไปนี้

1. ผลการวิเคราะห์ structural model ที่เป็น one-compartment model พบว่าให้ค่า OFV เท่ากับ 461.141 ในขณะที่ two-compartment model ไม่สามารถวิเคราะห์ให้ได้ค่า OFV ได้ เนื่องจากข้อมูลระดับยาที่นำมาวิเคราะห์เป็นค่าที่อยู่ในช่วง elimination phase ดังนั้นจึงเลือก one-compartment model ไปใช้ทดสอบเพื่อหา interindividual variability model และ residual variability model ที่เหมาะสมต่อไป
2. ผลการวิเคราะห์ interindividual variability model รูปแบบ additive model, proportional model, exponential model และ residual variability model รูปแบบ additive model, proportional model, exponential model และ combination model โดยใช้ structural model แบบ one-compartment model ได้ค่า OFV ดังตารางที่ 6 พบว่า Interindividual variability model ที่มีรูปแบบเป็น proportional model หรือ exponential model และ residual variability model ที่มีรูปแบบ additive model ให้ผลค่า OFV น้อยที่สุด (461.141)

ตารางที่ 6 ค่า Objective Function Value ของแบบจำลอง เมื่อใช้ structural model เป็นแบบ one-compartment model และผลการทดสอบ interindividual variability model และ residual variability model ด้วยแบบจำลองต่างๆ

| Interindividual variability model | Residual variability model | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | Additive model | Proportional model | Exponential model | Combination model |
| Additive model | - | - | - | - |
| Proportional model | 461.141 | - | 476.893 | - |
| Exponential model | 461.141 | - | 476.893 | - |

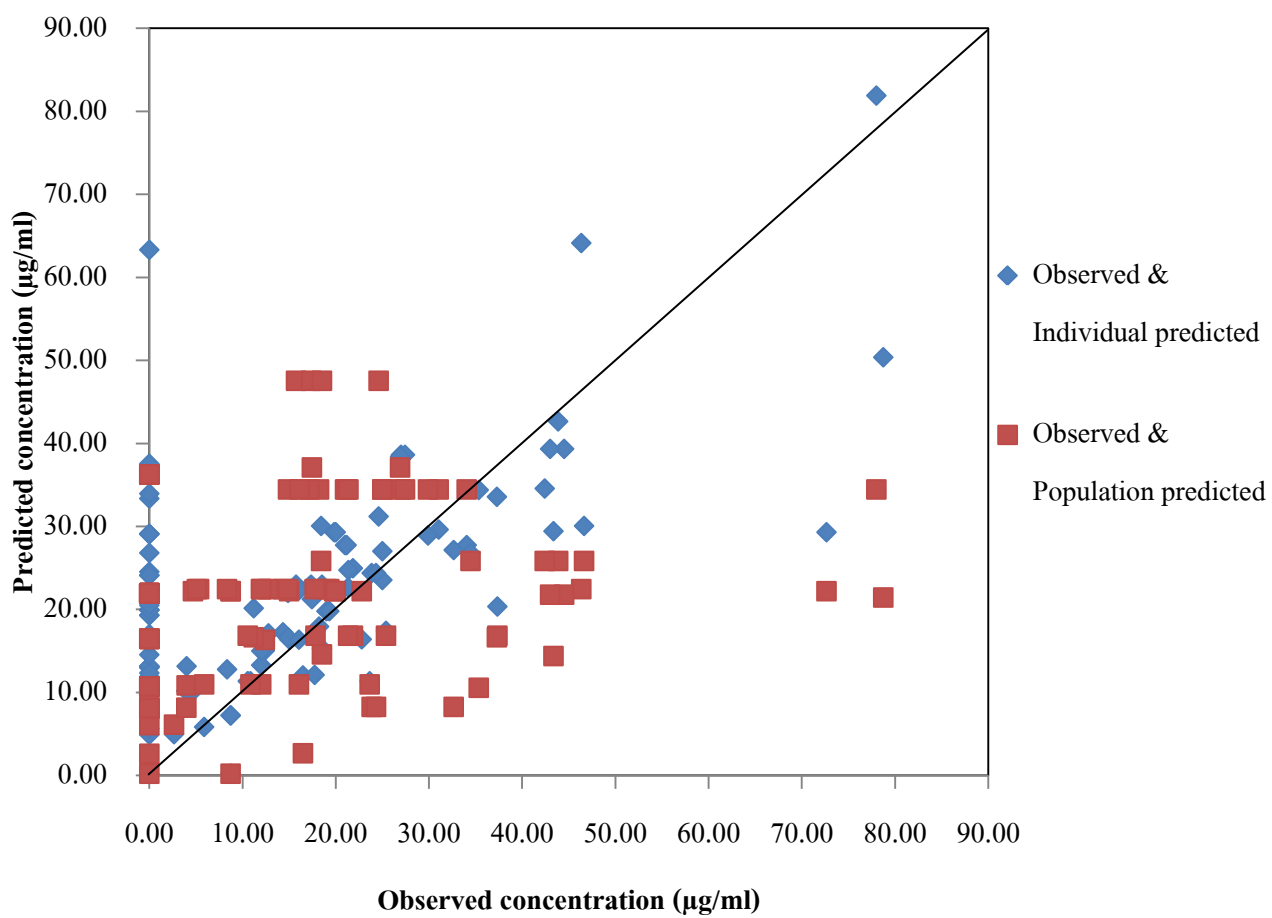
3. ผลค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จากการวิเคราะห์ด้วย interindividual variability model ที่มีรูปแบบเป็น exponential model และ residual variability model ที่มีรูปแบบ additive model ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ผลการวิเคราะห์ interindividual variability model รูปแบบ exponential model และ residual variability model รูปแบบ additive model

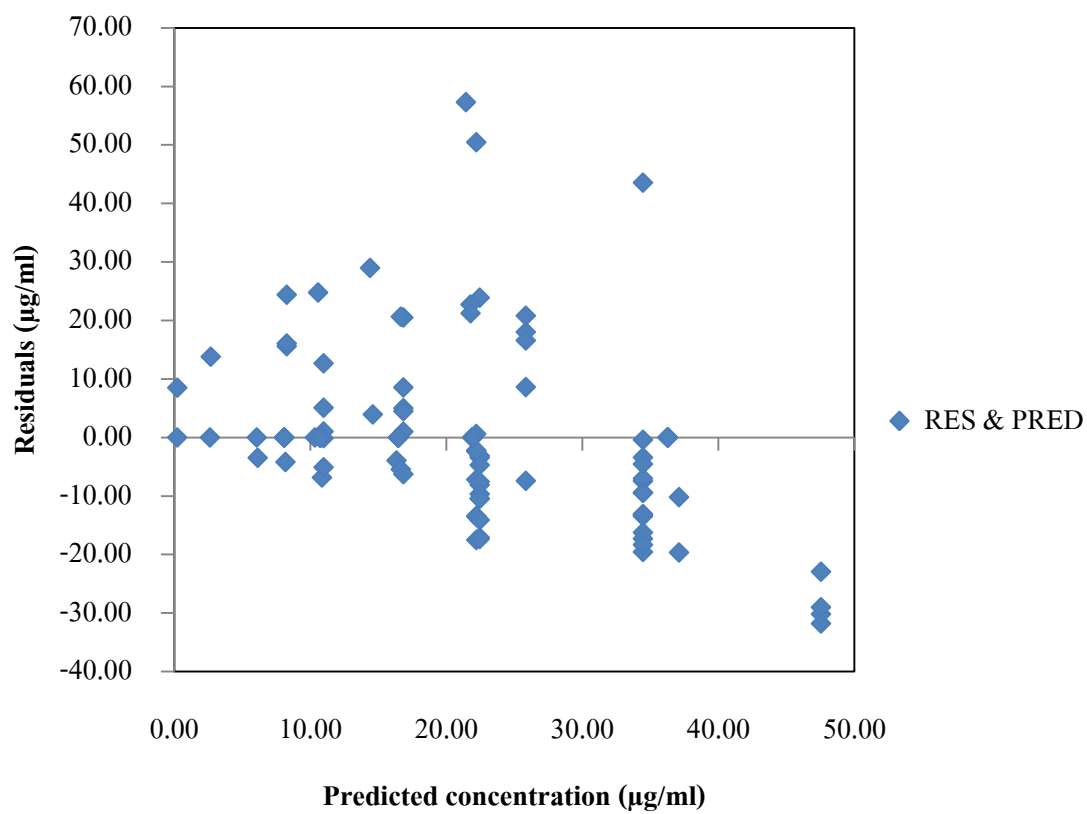
| Model | OFV | Population estimate (%SE) | Between subject variability (%SE) |
|--|---------|---------------------------|-----------------------------------|
| Base model IV 1 compartment $CL = CL_{pop} * e^{\eta_{CL}}$ $V = V_{pop} * e^{\eta_V}$ | 461.141 | | |
| CL (L/hr) | | 2.99(15.92) | 58.82% (28.87) |
| V (L) | | 66.4(21.38) | 36.61% (102) |
| Residual variability | | | |
| Additive error | | 10.39 μ g/ml (39.81%) | |

4. ผลการทดสอบประเมินความสอดคล้องพอดี Goodness of fit model ได้ผลดังแผนภูมิที่ 4, 5 และ 6

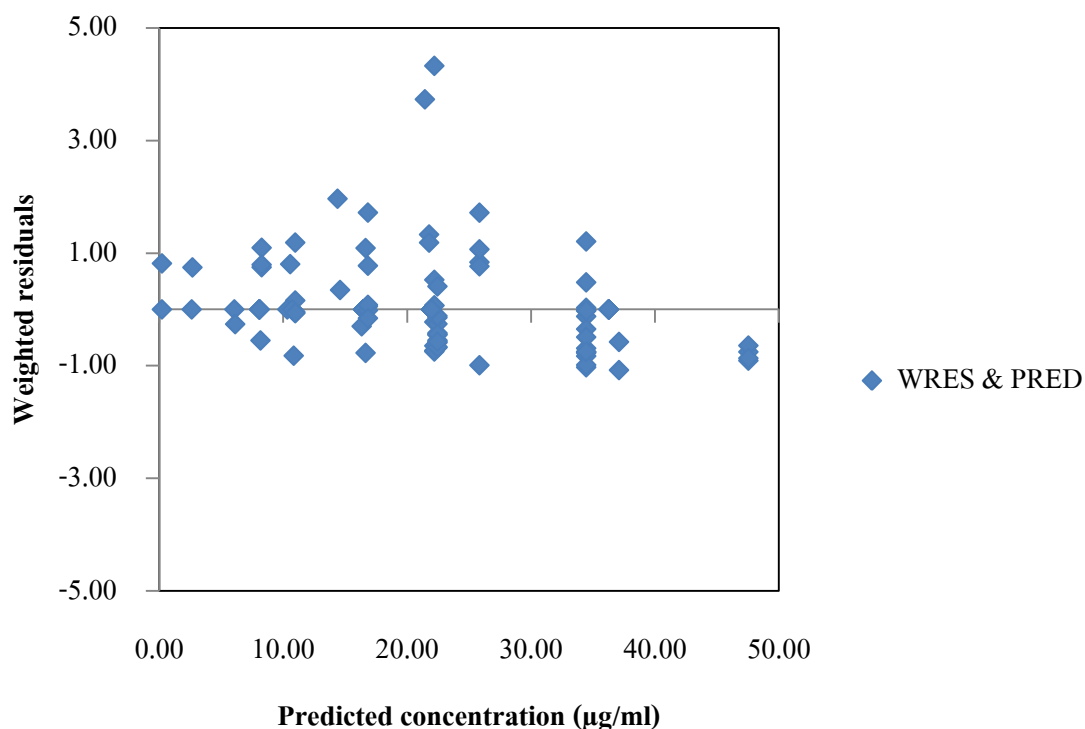
แผนภูมิที่ 4 Goodness of fit plot ของ Population predicted concentration & Observed concentration
เปรียบเทียบกับ Individual predicted concentration & Observed concentration



แผนภูมิที่ 5 Goodness of fit plot ของ Residuals & Predicted concentration



แผนภูมิที่ 6 Goodness of fit plot ของ Weighted residuals & Predicted concentration



5. แบบจำลองเบื้องต้นที่ได้จากรูปแบบทั้งสองเห็นว่าข้อมูลที่ได้มีความสอดคล้องและมีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน รวมทั้งมีค่า weighted residuals อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้คืออยู่ในช่วง ± 3 ถึง ± 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร residual variability model รูปแบบ additive model มีความสอดคล้องกับข้อมูล

ดังนั้นเลือกแบบจำลองเบื้องต้นจาก interindividual variability model รูปแบบ exponential model และ residual variability model รูปแบบ additive model โดยมีชุดคำสั่ง control stream ดังภาคผนวก ๓ เมื่อวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม NONMEM ได้สมการของค่าการกำจัดยาและปริมาตรการกระจายตัวของยาแวน โคมัยซินดังนี้

$$CL = CL_{pop} * e^{\eta_{CL}}$$

$$V = V_{pop} * e^{\eta_V}$$

ค่าการกำจัดยามีค่าโดยเฉลี่ยเท่ากับ 3.59 ± 1.49 ลิตรต่อชั่วโมง และนำผลค่าการกำจัดยาของผู้ป่วยแต่ละรายมาคำนวณหาค่า AUC ของผู้ป่วยแต่ละรายจากสูตร

$$AUC = \frac{\text{Daily dose}}{CL}$$

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันเมื่อสิ้นสุดการรักษา ค่าการกำจัดยา ค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลา ค่าระดับยาค่ำสุด และผลการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย ที่คำนวณได้จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลของโปรแกรม NONMEM

ตารางที่ 8 ขนาดยาที่ได้รับต่อวัน ค่าการกำจัดยา ค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลา ค่าระดับยาค่ำสุด และผลการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย

| รหัสผู้ป่วย | ขนาดยาต่อวัน (มิลลิกรัม) | ค่าการกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr} / \text{ml}$) | Trough ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | ผลการรักษา |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------------|------------|
| 1 | 2000 | 5.43 | 368.32 | 4.68 | ดี |
| 2 | 2000 | 3.68 | 543.35 | 14.34 | ดี |
| 3 | 2000 | 3.87 | 517.16 | 14.88 | ดี |
| 4 | 2000 | 3.31 | 604.12 | 19.31 | ดี |
| 5 | 2000 | 2.47 | 808.21 | 19.83 | ดี |
| 6 | 750 | 3.42 | 219.23 | 2.65 | ดี |
| 7 | 1500 | 2.53 | 593.26 | 12.00 | ดี |
| 8 | 1500 | 1.65 | 908.38 | 37.29 | ดี |
| 9 | 3000 | 7.04 | 426.15 | 8.73 | ดี |
| 10 | 1000 | 2.89 | 345.82 | 10.85 | ดี |
| 11 | 1000 | 2.13 | 469.09 | 16.05 | ดี |
| 12 | 250 | 2.87 | 87.05 | 8.72 | ไม่ดี |

| รหัสผู้ป่วย | ขนาดยาต่อวัน (มิลลิกรัม) | ค่าการกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) | Trough ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | ผลการรักษา |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------------|------------|
| 13 | 2000 | 3.68 | 543.02 | 12.78 | ดี |
| 14 | 625 | 1.15 | 542.06 | 16.48 | ดี |
| 15 | 3000 | 4.88 | 614.49 | 14.30 | ดี |
| 16 | 1000 | 1.34 | 747.83 | 23.85 | ดี |
| 17 | 2000 | 5.21 | 384.12 | 5.34 | ดี |
| 18 | 2000 | 4.11 | 486.38 | 12.01 | ดี |
| 19 | 2000 | 4.64 | 431.32 | 8.34 | ดี |
| 20 | 2000 | 5.31 | 376.50 | 5.10 | ดี |
| 21 | 2000 | 3.80 | 526.19 | 11.98 | ดี |

ผลการวิจัยพบว่าสามารถนำการประเมินผลการรักษาในผู้ป่วยโรคข้อและกระดูกโดยใช้พื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวน โคมัยซินมาใช้ได้ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวน โคมัยซินน้อยกว่า 400, ระหว่าง 400-800 และสูงกว่า 800 มีจำนวน 6, 13 และ 2 รายตามลำดับ ในขณะที่ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ดีมีจำนวนทั้งหมด 20 ราย แบ่งได้เป็นผู้ป่วยที่มีค่า AUC/MIC น้อยกว่า 400, ระหว่าง 400-800 และสูงกว่า 800 มีผลการรักษาที่ดีจำนวน 5, 13 และ 2 รายตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ไม่ดีพบว่าไม่มีค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาเท่ากับ 87.05 ส่วนผู้ป่วยอีก 5 รายแม้ว่าจะพบว่าค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาน้อยกว่า 400 แต่ยังไม่ให้ผลการรักษาที่ดี คือ ผู้ป่วยรายที่ 1, 6, 10, 17, 20 มีค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาเท่ากับ 368.32, 219.23, 345.82, 384.12, 376.50 ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาค่าระดับยาค่ำสุดซึ่งเป็นเกณฑ์ที่นำมาใช้พิจารณาผลการรักษาด้วยยาแวน โคมัยซินตามข้อบ่งชี้ของยาและคำแนะนำการใช้ยา[15] จะเห็นว่าไม่สามารถบ่งชี้ถึงผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยโรคข้อและกระดูก ดังตารางที่ 8 จะเห็นว่าแม้ผู้ป่วยจะมีค่าระดับยาค่ำสุดน้อยกว่า 5 เช่นในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 6 แต่ผลการรักษายังอยู่ในระดับที่ดี และผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ไม่ดีคือผู้ป่วยรายที่ 12 ค่าระดับยาค่ำสุดเท่ากับ 8.72

เมื่อนำค่าการกำจัดยาที่คำนวณได้จากโปรแกรม NONMEM และค่าการกำจัดยาที่คำนวณได้จากสมการซึ่งใช้ระดับยาในเลือด 2 จุด มาหาค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาเปรียบเทียบกับผลการรักษามาวิเคราะห์ (ดังแสดงในตารางที่ 9) พบว่าถ้าใช้ค่าจากการคำนวณด้วยสมการ ผู้ป่วยที่มีค่าที่มีค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวน โคมัยซินน้อยกว่า 400, ระหว่าง 400-800 และสูงกว่า 800 มีจำนวน 8, 10 และ 3 รายตามลำดับ โดยผู้ป่วยรายที่ 12 ซึ่งมีผลการรักษาที่ไม่ดี มีค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาเท่ากับ 314.55 ในขณะที่มีผู้ป่วยรายที่ 1, 6, 7, 10, 17, 19 และ 20 มีผลการรักษาที่ดีแต่มีค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาเท่ากับ 213.92, 114.93, 274.69, 352.88, 242.83, 330.66 และ 229.55 ตามลำดับ จะเห็นว่าค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาที่ได้จากการใช้โปรแกรม NONMEM ให้หาค่าการกำจัดยาและค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาสอดคล้องกับผลการรักษาได้ดีกว่าค่าจากการคำนวณด้วยสมการ เนื่องจากค่าการกำจัดยาของ NONMEM วิเคราะห์จากระดับยาในเลือดที่มีการเจาะในผู้ป่วยที่เวลาต่างกันในช่วงระยะเวลาทั้งหมดที่ทำการรักษาด้วยยาแวน โคมัยซิน ในขณะที่ค่าการกำจัดยาที่ได้จากสมการ ได้จากการเจาะวัดระดับยาในเลือดในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งขณะรักษาด้วยยา

ตารางที่ 9 ค่าการกำจัดยาและค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลาจากโปรแกรม NONMEM เทียบกับการคำนวณด้วยสมการ

| รหัสผู้ป่วย | NONMEM | | สมการ | | ผลการรักษา |
|-------------|---------------|--|-------------------|--|------------|
| | ค่าการกำจัดยา | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr} / \text{ml}$) | ค่าการ กำจัดยา | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr} / \text{ml}$) | |
| 1 | 5.43 | 368.32 | 9.35 | 213.92 | ดี |
| 2 | 3.68 | 543.35 | 2.19 | 912.53 | ดี |
| 3 | 3.87 | 517.16 | 4.53 | 441.62 | ดี |
| 4 | 3.31 | 604.12 | 2.72 | 735.34 | ดี |
| 5 | 2.47 | 808.21 | 3.45 | 580.16 | ดี |
| 6 | 3.42 | 219.23 | 6.53 | 114.93 | ดี |

| รหัสผู้ป่วย | NONMEM | | สมการ | | ผลการรักษา |
|-------------|---------------|--|-------------------|--|------------|
| | ค่าการกำจัดยา | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) | ค่าการ กำจัดยา | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) | |
| 7 | 2.53 | 593.26 | 5.46 | 274.69 | ดี |
| 8 | 1.65 | 908.38 | 1.52 | 986.48 | ดี |
| 9 | 7.04 | 426.15 | 6.46 | 464.48 | ดี |
| 10 | 2.89 | 345.82 | 2.83 | 352.88 | ดี |
| 11 | 2.13 | 469.09 | 2.03 | 492.31 | ดี |
| 12 | 2.87 | 87.05 | 0.79 | 314.55 | ไม่ดี |
| 13 | 3.68 | 543.02 | 4.07 | 491.10 | ดี |
| 14 | 1.15 | 542.06 | 0.92 | 680.53 | ดี |
| 15 | 4.88 | 614.49 | 6.07 | 494.20 | ดี |
| 16 | 1.34 | 747.83 | 1.24 | 805.12 | ดี |
| 17 | 5.21 | 384.12 | 8.24 | 242.83 | ดี |
| 18 | 4.11 | 486.38 | 4.74 | 422.23 | ดี |
| 19 | 4.64 | 431.32 | 6.05 | 330.66 | ดี |
| 20 | 5.31 | 376.50 | 8.71 | 229.55 | ดี |
| 21 | 3.80 | 526.19 | 4.28 | 467.78 | ดี |

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

กระดูกเป็นอวัยวะที่มีเส้นเลือดไปหล่อเลี้ยงน้อยกว่าเนื้อเยื่อของอวัยวะในร่างกายส่วนอื่น ทำให้ยาเข้าไปออกฤทธิ์บริเวณนี้ได้ยากและใช้เวลาในการรักษาค่อนข้างนาน ซึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกอักเสบจากการติดเชื้อใช้ระยะเวลาในการรักษาโดยเฉลี่ยนานถึง 4-6 สัปดาห์ โดยหากผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อรุนแรงซึ่งสาเหตุมักเกิดจากเชื้อ MRSA[2, 3] เป็นหลัก อาจใช้เวลาในการรักษานานยิ่งขึ้น โดยยาที่ใช้เป็นทางเลือกตัวแรกในการรักษาคือยาในกลุ่ม glycopeptides[9] ได้แก่ แวนโคมัยซิน โดยการรักษาภาวะติดเชื้อมีการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ หรือที่เรียกว่า “pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter” ของยามาเชื้อ มาเป็นค่าที่ใช้กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษา[10] สำหรับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาแวนโคมัยซิน ที่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของการรักษา คือ อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลา (area under the concentration-time curve, AUC) ต่อความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งเชื้อจุลชีพ (minimal inhibitory concentration, MIC) หรือที่เรียกโดยย่อว่า AUC/MIC โดยมีเกณฑ์กำหนดให้ AUC/MIC ควรจะมีค่ามากกว่า หรือเท่ากับ 400[5] นอกจากนี้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ระดับยาค่ำสุด (trough) และพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในพลาสมากับเวลา (AUC) มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาทางคลินิก[2]

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า (prospective descriptive study) ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินที่หอผู้ป่วยในแผนกโรคข้อและกระดูก โรงพยาบาลเลิดสิน ได้แก่ หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกชาย1 หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกชาย2 หอผู้ป่วยศัลยกรรมกระดูกหญิง และหอผู้ป่วยพิเศษศัลยกรรมกระดูกชายและหญิง โดยมีระยะเวลาในการดำเนินการวิจัยทั้งหมด 19 เดือน ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ.2553 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2554 มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 23 ราย ในผู้ป่วยจำนวนพบว่ามี 2 รายต้องออกจากงานวิจัยเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ เกิดผื่นแดงปนหนอง หรือที่เรียกว่า Maculopapular rash และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms หรือที่เรียกว่า DRESS syndrome ดังนั้นจึงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 21 ราย ผลการวิจัยสรุปได้ดังนี้

1. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 21 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.1 และเพศหญิง 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.9 ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่ามีภาวะติดเชื้อที่กระดูก 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.38 ภาวะกระดูกอักเสบ 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.04 ภาวะกระดูกหัก 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.04 และภาวะทางกระดูกอื่นๆ 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.54
2. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินในขนาดต่างๆกัน พบว่าขนาดยาที่ให้ต่อวันเมื่อสิ้นสุดการรักษามีตั้งแต่ 250 มิลลิกรัม จนถึง 3,000 มิลลิกรัม ในระหว่างการรักษาแพทย์ได้ทำการปรับขนาดยาหลังจากผู้ป่วยเริ่มได้รับยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ให้เหมาะสมกับภาวะโรคของผู้ป่วย กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตพร่องเมื่อเริ่มการรักษาที่พบว่ามีค่า Cl_{cr} น้อยกว่า 60 แพทย์ทำการตรวจวัดระดับยาในเลือดหลังจากเริ่มได้รับยาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตพร่อง จำนวน 7 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีรหัส 2, 6, 8, 12, 13, 14 และ 16 โดยพบว่ามีค่า creatinine clearance เท่ากับ 52.49, 49.21, 27.86, 13.60, 54.04 , มิลลิลิตรต่อ 17.71 และ 12.49 นาทีตามลำดับ ดังนั้นผู้ป่วยในกลุ่มนี้แพทย์ได้ทำการตรวจวัดระดับยาในเลือดซ้ำอีกครั้งหลังจากได้ยาแล้วอย่างน้อย 1 สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดการรักษาพบว่าแพทย์ทำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยทั้งหมด 6 ราย พบว่ามี การปรับขนาดขึ้นจากแรกเริ่มจำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 และปรับขนาดยาลง 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 50
3. จำนวนตัวอย่างของเลือดที่นำมาวัดระดับความเข้มข้นของยาทั้งหมด 74 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 21 ราย คิดเป็น 3.52 ตัวอย่างต่อราย นำมาวิเคราะห์ระดับยาโดยวิธี fluorescence polarization immunoassay (TDxTM) ระดับยาในเลือดต่ำสุดที่เจาะก่อนให้ยาและเป็นค่าที่แสดงถึงผลการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 20.62 ± 10.79 ไมโครกรัม ต่อมิลลิลิตร ในขณะที่ระดับยาสูงสุดในเลือดที่เจาะหลังจากเริ่มให้ยา 2 ชั่วโมงและเป็นค่าที่แสดงถึงพิษที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยาแวนโคมัยซินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 32.69 ± 19.56 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร
4. ผลการรักษาทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการหลังให้การรักษาพบว่า ผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกายไม่เกิน 37.5 องศาเซลเซียสจำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.19 ผลตรวจเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง

ปกติจำนวน 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.43 มีระดับความปวดอยู่ในระดับน้อย (pain score ไม่เกิน 3) จำนวน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.67 มีค่า ESR อยู่ในช่วงปกติจำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.09 มีค่า CRP อยู่ในช่วงปกติจำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.85 และผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อแบคทีเรีย จากสิ่งส่งตรวจจำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 80.95

5. ผลการวิเคราะห์ห้ระดับยาในเลือดด้วยโปรแกรม NONMEM เลือกแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model และพารามิเตอร์แบบ ADVAN1 TRANS2 interindividual variability model ที่มีรูปแบบเป็น proportional model หรือ exponential model และ residual variability model ที่มีรูปแบบ additive model ได้แบบจำลองเบื้องต้นที่มีความสอดคล้องพอดีกับข้อมูลโดยมีค่า OFV น้อยที่สุดเท่ากับ 461.141 เมื่อทดสอบ goodness of fit เห็นว่าข้อมูลที่ได้มีความสอดคล้องและมีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน รวมทั้งมีค่า weighted residuals อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้คืออยู่ในช่วง ± 3 ถึง ± 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร residual variability model รูปแบบ additive model มีความสอดคล้องกับข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด ดังนั้นเลือกแบบจำลองเบื้องต้นจาก interindividual variability model รูปแบบ exponential model และ residual variability model รูปแบบ additive model
6. สมการของค่าการกำจัดยาแวนโคมัยซิน คือ $CL = CL_{pop} * e^{\eta_{CL}}$ และปริมาตรการกระจายตัวของยาแวนโคมัยซิน คือ $V = V_{pop} * e^{\eta_V}$
7. อัตราการกำจัดยาแวนโคมัยซินเฉลี่ย จากแบบจำลองเบื้องต้นมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.59 ± 1.49 ลิตรต่อชั่วโมง ผลการประเมินความสอดคล้องพอดีของค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองและค่าจริงที่เกิดขึ้นพบว่าทั้งสองค่ามีความสอดคล้องแนวโน้มไปในทางเดียวกัน และพบว่ามีค่า WRES อยู่ในช่วงเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คืออยู่ในช่วง ± 3 ถึง ± 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร
8. ผลการวิจัยพบว่าสามารถนำการประเมินผลการรักษาในผู้ป่วยโรคข้อและกระดูกโดยใช้พื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลาของแวนโคมัยซินมาใช้ได้ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าพื้นที่ใต้

เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมา กับเวลาของแวน โคมัยซิน น้อยกว่า 400, ระหว่าง 400-800 และ สูงกว่า 800 มีจำนวน 6, 13 และ 2 รายตามลำดับ ในขณะที่ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ดีมีจำนวนทั้งหมด 20 ราย แบ่งได้เป็นผู้ป่วยที่มีค่า AUC/MIC น้อยกว่า 400, ระหว่าง 400-800 และสูงกว่า 800 มีผลการรักษาที่ดีจำนวน 5, 13 และ 2 รายตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ไม่ดี พบว่ามีค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมา กับเวลาเท่ากับ 87.05 ส่วนผู้ป่วยอีก 5 ราย แม้ว่าจะพบว่าค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมา กับเวลาน้อยกว่า 400 แต่ยังให้ผลการรักษาที่ดี คือ ผู้ป่วยรายที่ 1, 6, 10, 17, 20 มีค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในพลาสมา กับเวลาเท่ากับ 368.32, 219.23, 345.82, 384.12, 376.50 ตามลำดับ

อภิปราย และข้อเสนอแนะ

สำหรับการติดตามผลการรักษาทางคลินิกของยาแวน โคมัยซิน เดิมแนะนำให้วัดระดับยาในเลือดต่ำสุดและสูงสุดในงานการติดตามตรวจวัดระดับยา หรือที่เรียกว่า Therapeutic drug monitoring (TDM) ช่วงระดับยาต่ำสุดที่แนะนำคือ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรเป็นค่าที่ใช้บอกถึงผลทางการรักษา และ ช่วงระดับยาสูงสุดซึ่งเป็นตัวบ่งบอกถึงพิษของการใช้ยามีค่าเท่ากับ 30-40 มิลลิกรัมต่อลิตร[8] แต่ปัจจุบันการรักษาภาวะติดเชื้อมีการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ หรือที่เรียกว่า “pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter” ของยามาเชื่อ มาเป็นค่าที่ใช้กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษา[10] จากข้อมูลของ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases หรือ EUCAST [12] แนะนำว่าค่า PK/PD ที่เหมาะสมในการกำหนดขนาดยาแวน โคมัยซินควรเลือกใช้ค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาแวน โคมัยซินในพลาสมา กับเวลา ซึ่งค่าที่สูงเกิน 400 จึงจะทำให้ได้ผลการรักษาที่ดี

แม้ว่ามีงานวิจัยส่วนหนึ่งที่เลือกใช้แบบจำลองเบื้องต้นเป็นลักษณะ two-compartment model เช่น งานวิจัยของ Seay และคณะ[29] ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กแรกเกิด งานวิจัยของ Thomson และคณะ[30] ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามการรักษาด้วยยาแวน โคมัยซิน เพื่อนำสมการที่ได้จากแบบจำลองเบื้องต้นมาสร้างเป็นแนวทางการเลือกขนาดใช้ยาแวน โคมัยซินในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ งานวิจัยของ Yasuhara และคณะ[31, 32] ทำการศึกษาทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ MRSA และ

ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน แต่ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยเลือกใช้แบบจำลองเบื้องต้นเป็นลักษณะ one-compartment model เนื่องจากมีการเจาะวัดระดับยาในเลือดในระยะ steady state และผ่านช่วง distribution phase ไปแล้ว อีกทั้งมีงานวิจัย[17, 18, 23-28] ที่ได้เลือกใช้แบบจำลองลักษณะ one-compartment model เช่นเดียวกัน

งานวิจัยในผู้ป่วยกลุ่มภาวะโรคต่างๆสนับสนุนข้อมูลของ EUCAST ว่าค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาแวนโคมัยซินในพลาสมากับเวลาที่สูงเกิน 400 จะทำให้ได้ผลการรักษาที่ดี เช่น งานวิจัยของ Giuliano และคณะ[14] ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA แนะนำว่าค่าความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่นำมาบ่งชี้ถึงการรักษาที่ดี คือค่า AUC/MIC โดยค่าที่เหมาะสมไม่ควรต่ำกว่า 400 ในขณะที่การวิจัยของ Maria และคณะ[18] ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดก็ให้ผลสรุปเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่กล่าวมาก่อนหน้านี้เป็นงานวิจัยที่ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ทำให้ไม่สามารถนำผลการวิจัยที่ได้มาใช้ในการรักษาในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งจากผลการวิจัยของ Chhim และคณะ[33] พบว่าค่าพารามิเตอร์ AUC/MIC ไม่สามารถนำมาใช้ทำนายผลการรักษาในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อกลุ่ม staphylococcal ที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินได้ ผลที่ได้ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป ดังนั้นจะเห็นได้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะแตกต่างกันค่า PK/PD ที่นำมาประเมินผลการรักษาย่อมมีความแตกต่างกัน

สำหรับผลการวิจัยในผู้ป่วยโรคข้อและกระดูกกลุ่มนี้ พบว่าสามารถนำค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาแวนโคมัยซินในพลาสมากับเวลาประเมินผลการรักษาทางคลินิกได้ และควรให้มีค่าไม่ต่ำกว่า 400 ซึ่งค่าที่ได้ตรงกับข้อเสนอแนะของ EUCAST[13] ที่แนะนำว่าไม่ควรมีค่าต่ำกว่า 400 เพื่อใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อ *S.aureus* รวมถึงสายพันธุ์ MRSA อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะพบว่าผู้ป่วยบางรายมีค่า AUC ที่น้อยกว่า 400 แต่ยังคงไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่ดี เพราะค่า MIC ในงานวิจัยนี้กำหนดให้มีค่าเท่ากับ 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรซึ่ง EUCAST พบว่าเป็นค่า MIC ของยาแวนโคมัยซินต่อเชื้อ *S.aureus* อย่างไรก็ตามค่า MIC ที่พบในโรงพยาบาลมีค่าอยู่ในช่วง 0.25 $\mu\text{g/ml}$ และ 0.38 $\mu\text{g/ml}$ หากสามารถใช้ค่า MIC ของผู้ป่วยแต่ละรายมาคำนวณค่า AUC/MIC ก็จะสามารถทำนายผลการรักษาในผู้ป่วยได้แม่นยำยิ่งขึ้น

เมื่อพิจารณาค่าระดับยาต่ำสุด จะเห็นว่าไม่สามารถบ่งชี้ถึงผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยโรคข้อและกระดูก ดังตารางที่ 6 จะเห็นว่าแม้ผู้ป่วยจะมีค่าระดับยาต่ำสุดน้อยกว่า 5 เช่นในผู้ป่วยรายที่ 1 และ 6 แต่

ผลการรักษาขึ้นอยู่กับระดับที่ดี และผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ไม่ดีคือผู้ป่วยรายที่ 12 ค่าระดับยาต่ำสุดเท่ากับ 8.72

เนื่องจากมีองค์ประกอบหลายอย่างที่มีผลต่อผลการรักษาในผู้ป่วย เช่น ความรุนแรงของการติดเชื้อ ภาวะโรคร่วม ระยะเวลาในการให้การรักษา ยาที่ใช้ร่วมในการรักษาติดเชื้อของผู้ป่วยที่อาจมีฤทธิ์ตอบสนองแบบเสริมฤทธิ์กัน หรือที่เรียกว่า synergistic effect ดังนั้นหากจะพิจารณาถึงผลการรักษาในผู้ป่วยที่ใช้ยาแวนโคมัยซินควรพิจารณาองค์ประกอบอื่นร่วมด้วย

ข้อจำกัดในงานวิจัยนี้คืออยู่ที่ระยะเวลาในการทำการวิจัยที่มีระยะเวลาสั้นจึงทำให้มีผู้ป่วยเข้าร่วมในจำนวนที่จำกัด ดังนั้นอาจต้องมีการศึกษาการใช้ยาแวนโคมัยซินในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้อและกระดูกจำนวนเพิ่มมากขึ้น และไม่มีค่า MIC ของเชื้อ เพื่อใช้ประเมินค่าเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสมในการทำนายผลการรักษา

รายการอ้างอิง

- [1] Armstrong, E.P., and A.D. Friedman. Bone and Joint Infections, In J.T. DiPiro (ed.), Pharmacotherapy, pp.2029-2039. : The McGraw-Hill, 2011.
- [2] Fraimow, H.S. Systemic Antimicrobial Therapy in Osteomyelitis. Seminars in Plastic Surgery 23 (2009) : 90-99.
- [3] McNamara, D.R., and J.M. Steckelberg. Vancomycin. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 13 (2005) : 89-92.
- [4] Landersdorfer, C.B., Bulitta, J.B., Kinzig, M., Holzgrabe, U., Sörgel, F. Penetration of Antibacterials into Bone. Clinical Pharmacokinetics 48 (2009) : 89-124.
- [5] Moise-Broder, P.A., Forrest, A., Birmingham, M.C., Schentag, J.J. Pharmacodynamics of Vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clinical Pharmacokinetics 43 (2004) : 925-942.
- [6] Mouton, J.W., Dudley, M.N., Cars, O., Derendorf, H., Drusano, G.L. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs. International Journal of Antimicrobial Agents 19 (2002) : 355-358.
- [7] ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา. Clinical Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Antimicrobial Dosing Regimen Selection. ใน นารัต เกษตรทัต และ ชาญกิจ พุฒิเลอพงส์ (บรรณาธิการ), Pharmacotherapy in Infectious Diseases, หน้า 93-119. กรุงเทพฯ : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2552.
- [8] AHFS Drug Information. Maryland: The American Society of Health-System Pharmacist, 2009.
- [9] Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S.E., Daum, R.S., Fridkin, S.K., Gorwitz, R.J., et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. Clinical Infectious Diseases 52 (2011) : 1-38.

- [10] Petrosillo, N., Drapeau, C.M., Agrafiotis, M., Falagas, M.E. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. Minerva Anestesiologica 76 (2010) : 509-524.
- [11] Scaglione, F., and Paraboni, L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. International Journal of Antimicrobial Agents 32 (2008) : 294-301.
- [12] European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. EUCAST recommended strains for internal quality control [Online]. 2010. Available from : <http://www.eucast.org>.
- [13] European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms [Online]. 2011. Available from : <http://www.eucast.org>.
- [14] Giuliano, C., Haase, K.K., and Hall, R. Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. Expert Review of Anti-infective Therapy 8 (2010) : 95-106.
- [15] Michael, R., Ben, L., Rotschafer, J.C., Moellering, R.C., Craig, W.A., Billeter, M., et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. American Journal of Health-System Pharmacists 66 (2009) : 82-98.
- [16] Marqués-Miñana, M.R., Saadeddin, A., and Peris, J.E. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline. British Journal of Clinical Pharmacology 70 (2010) : 713-720.
- [17] Revilla, N., Martín-Suárez, A., Pérez, M.P., González, F.M., Fernández de Gatta, Md.M. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. British Journal of Clinical Pharmacology 70 (2010) : 201-212.

- [18] del Mar Fernández de Gatta, M., Buelga, D.S., Navarro, A.S., Dominguez-Gil, A., García, M.J. Vancomycin Dosage Optimization in Patients with Malignant Haematological Disease by Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis. Clinical Pharmacokinetics 48 (2009) : 273-280.
- [19] Vuagnat, A., Stern, R., Lotthe, A., Schuhmacher, H., Duong, M., Hoffmeyer, P., et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 29 (2004) : 351-357.
- [20] Boeck, A.J., Beal, S.L., and Sheiner, L.B. NONMEM User's Guide. NONMEM Project Group. San Francisco : University of California, 1994.
- [21] Cockcroft, D.W., and Gault, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16 (1976) : 31-41.
- [22] สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คู่มือการจัดการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะเริ่มต้น. 1. กรุงเทพฯ : ยูเนียนอุลตราไวโอเร็ด, 2012.
- [23] Christine, E.S., Colette, B., and Alison, H.T. Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery. British Journal of Clinical Pharmacology 61 (2005) : 164-176.
- [24] del Mar Fernández de Gatta Garcia, M., Revilla, N., Calvo, M., Domínguez-Gil, A., Sánchez Navarro, A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. Intensive Care Medicine 33 (2007) : 279-285.
- [25] Kimura, T., Sunakawa, K., Matsuura, N., Kubo, H., Shimada, S., Yago, K. Population Pharmacokinetics of Arbekacin, Vancomycin, and Panipenem in Neonates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48 (2004) : 1159-1167.
- [26] Matthijs, d.H., Schoemaker, R.C., Mouton, J.W., van den Anker, J.N. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. Clinical Pharmacology & Therapeutics 67 (December 1999) : 360-367.
- [27] Matthijs, d.H., Johan, W.M., John, N.A. Vancomycin Pharmacokinetics and Administration Regimens in Neonates. Clinical Pharmacokinetics 43 (2004) : 417-440.

- [28] Dolton, M., Xu, H., Cheong, E., Maitz, P., Kennedy, P., Gottlieb, T., et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. Burns (2009) : 1-8.
- [29] Seay, R.E., Brundage, R.C., Jensen, P.D., Schilling, C.G., Edgren, B.E. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. Clinical Pharmacology & Therapeutics 56 (1994) : 169-175.
- [30] Thomson, A.H., Staatz, C.E., Tobin, C.M., Gall, M., Lovering, A.M. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 63 (2009) : 1050-1057.
- [31] Yasuhara, M., Iga, T., Zenda, H., Okumura, K., Oguma, T., Yano, Y., et al. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Adult Patients. Therapeutic Drug Monitoring 20 (1998) : 139-148.
- [32] Yasuhara, M., Iga, T., Zenda, H., Okumura, K., Oguma, T., Yano, Y., et al. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Pediatric Patients. Therapeutic Drug Monitoring 20 (1998) : 612-618.
- [33] Chhim, R.F., Arnold, S.R., and Lee, K.R. Vancomycin dosing practices, trough concentrations, and predicted area under the curve in children with suspected invasive staphylococcal infections. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society Advance Access (2012) : 1-4.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

รหัสผู้เข้าร่วมการวิจัย _____

วันที่ _____

1. เพศ (gender) ชาย หญิง
2. อายุ (age) ปี เดือน
3. น้ำหนัก (weight) กิโลกรัม
4. ส่วนสูง (height) เซนติเมตร
5. ดัชนีมวลกาย (body mass index) กิโลกรัมต่อตารางเมตร
6. ความดันโลหิต (blood pressure) มิลลิเมตรปรอท
7. ชีพจร (pulse) ครั้งต่อนาที
8. อุณหภูมิร่างกาย องศาเซลเซียส
9. โรคประจำตัว ไม่มี มี.....
10. วินิจฉัยแรกได้รับ.....
11. ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต
.....
.....
.....
.....
12. ประวัติแพ้ยาหรืออาหารหรือสารเคมี ไม่มี มี.....

13. ประวัติทางสังคม

- a. สูบบุหรี่ ไม่สูบ สูบจำนวน มวนต่อวัน
- b. ดื่มแอลกอฮอล์ ไม่ดื่ม ดื่มจำนวน แก้วต่อวัน

14. ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยภายใน 2 สัปดาห์ และระยะเวลาที่ได้รับ

.....

.....

.....

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

รหัสผู้เข้าร่วมวิจัย _____

| ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ | ค่าปกติ | วันที่ | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------------|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| RBC (M/cumm) | 4.5-6.3 | | | | | | | | | | | | | | |
| Hb (g/dL) | 13-17.4 | | | | | | | | | | | | | | |
| Hct (%) | 40-52 | | | | | | | | | | | | | | |
| WBC (cells/cumm) | 4,500-10,000 | | | | | | | | | | | | | | |
| Neutrophils (%) | 40-75 | | | | | | | | | | | | | | |
| Lymphocytes (%) | 20-50 | | | | | | | | | | | | | | |
| Monocytes (%) | 2-10 | | | | | | | | | | | | | | |
| Eosinophils (%) | 1-6 | | | | | | | | | | | | | | |
| Basophils (%) | < 1 | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Platelet count (cells/cumm) | 140,000-400,000 | | | | | | | | | | | | | | |
| MCV (fL) | 80-96.1 | | | | | | | | | | | | | | |
| MCH (pg) | 27.5-33.2 | | | | | | | | | | | | | | |
| MCHC (g/dL) | 33.4-35.5 | | | | | | | | | | | | | | |
| RDW (%) | < 15 | | | | | | | | | | | | | | |
| Renal function test | | | | | | | | | | | | | | | |
| BUN (mg/dL) | 6-18 | | | | | | | | | | | | | | |
| Scr (mg/dL) | 0.6-1.6 | | | | | | | | | | | | | | |
| Others | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body temperature (°C) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pain score | 0-10 | | | | | | | | | | | | | | |
| ESR (mm/hr) | < 20 | | | | | | | | | | | | | | |
| CRP (mg/L) | negative | | | | | | | | | | | | | | |

ภาคผนวก ข

เอกสารคำแนะนำอาสาสมัครหรือใบแสดงความยินยอมของอาสาสมัคร

| | |
|-----------------------------|---|
| ชื่อโครงการศึกษาวิจัยเรื่อง | การประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวน โคมัยซินในการรักษาผู้ป่วยกระดูกและข้อ |
| ชื่อผู้วิจัย | นางสาวปาริฉัตร เทศน์สาลี นิสิตปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |

โครงการนี้เป็น โครงการวิจัย หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต จุดมุ่งหมายของการวิจัยเป็นการประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวน โคมัยซินในผู้ป่วยกระดูกและข้อที่หอผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลเลิดสิน เพื่อให้ได้ข้อมูลสำหรับประเมินค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวน โคมัยซินที่เหมาะสมกับผลการรักษา

การศึกษาในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาแวน โคมัยซิน โดยท่านจะได้รับการรักษาภาวะติดเชื้อจากแพทย์ผู้ดูแล และได้รับยาแวน โคมัยซินตามที่แพทย์ผู้ดูแลเห็นสมควรและเหมาะสมต่อภาวะติดเชื้อของท่าน โดยมีการเจาะเก็บตัวอย่างเลือดจำนวน 2 ครั้ง ครั้งละ 5 มิลลิลิตร หลังการให้ยาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง โดยเก็บตัวอย่างก่อนให้ยา และหลังจากเริ่มให้ยาเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ผู้วิจัยจะนำข้อมูลและผลที่ได้ทั้งหมดมาวิเคราะห์ทางสถิติ ทำการสรุปและวิเคราะห์ผลการวิจัย โดยตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยจะถูกทำลายทันทีหลังจากเสร็จสิ้นกระบวนการวิจัย ท่านจะได้รับการติดตามตรวจวัดระดับยาของยาแวน โคมัยซินให้อยู่ในช่วงการรักษาและเหมาะสมสำหรับตัวท่าน ผลการศึกษาจะทำให้ได้ข้อมูลค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของแวน โคมัยซินที่เหมาะสมสำหรับการรักษาผู้ป่วยกระดูกและข้อรายอื่นต่อไป

ความไม่สบายที่คาดว่าจะเกิดขึ้น อาจพบอาการระคายเคืองหรืออาการปวดบริเวณที่เจาะเลือด ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัยและได้รับยาจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด กรุณาแจ้งแพทย์ผู้ดูแลหรือผู้วิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น และแพทย์ผู้ดูแลจะเป็นผู้พิจารณาเลือกให้ยาปฏิชีวนะตัวอื่นที่มีความเหมาะสมต่อท่าน หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากงานวิจัย ผู้วิจัยหลักไม่มีค่าชดเชยให้แต่จะประสานงานกับแพทย์เพื่อรักษาพยาบาลอาการที่เกิดขึ้น การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆอันเกี่ยวข้องกับงานวิจัย เช่น ค่าสารเคมีที่ใช้ในการวิเคราะห์ ผู้ดำเนินการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

การเข้าร่วม โครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วม การศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการ ดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด ผู้กำกับดูแลการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย IRB/IEC และหน่วยงาน ควบคุมระเบียบ กฎหมาย จะได้รับการอนุญาตให้ตรวจสอบเวชระเบียนต้นฉบับของอาสาสมัคร โดยตรง เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของวิธีดำเนินการวิจัยทางคลินิก และ/หรือข้อมูลอื่นๆโดยไม่ ละเมิดสิทธิของอาสาสมัคร ทั้งนี้โดยการลงนามในเอกสารใบยินยอม อาสาสมัครหรือผู้แทนโดย ชอบธรรมของอาสาสมัครอนุญาตให้บุคคลต่างๆ ขาดตนมีสิทธิตรวจสอบเวชระเบียนต้นฉบับของ อาสาสมัครโดยตรง บันทึกที่ระบุข้อมูลส่วนบุคคลของอาสาสมัครจะได้รับการเก็บรักษาเป็นความ ลับ และจะไม่เปิดเผยข้อมูลเหล่านี้แก่สาธารณชนเกินขอบเขตที่กฎหมาย และ/หรือระเบียบกฎหมาย อนุญาต

ในกรณีที่ท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย หรือกรณีที่ท่านได้รับ อันตรายจากการวิจัยท่านสามารถแจ้งแพทย์ผู้ดูแลหรือติดต่อผู้วิจัย คือ นางสาวปาริฉัตร เทศน์สาตี ได้ที่บ้านเลขที่ 948 ถนนอ่อนนุช แขวงสวนหลวง เขตสวนหลวง กรุงเทพมหานคร 10250 เบอร์ โทรศัพท์ 08-1426-4146 ตลอด 24 ชั่วโมง

ภาคผนวก ข

Consent form

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....
 ที่อยู่.....

บัตรประจำตัวประชาชน/ข้าราชการเลขที่

ขอให้ความยินยอมของตนเองที่จะเข้าเกี่ยวข้องในการวิจัย/ค้นคว้าเรื่อง การประเมินค่าพื้นที่ได้
 เส้นกราฟระดับยาในพลาสมากับเวลาของแวน โคมัยซินในการรักษาผู้ป่วยกระดูกและข้อ ซึ่งผู้วิจัย
 ได้แก่ นางสาวปาริฉัตร เทศน์สาลี ได้อธิบายต่อข้าพเจ้าเกี่ยวกับการวิจัยครั้งนี้แล้ว ผู้วิจัยมีความยินดี
 ที่จะให้คำตอบต่อคำถามประการใดที่ข้าพเจ้าอาจจะมีได้ตลอดระยะเวลาการเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้
 ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบที่
 เป็นสรุปผลการวิจัยและผู้วิจัยจะได้ปฏิบัติในสิ่งที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายหรือจิตใจของ
 ข้าพเจ้า ตลอดการวิจัยนี้ และรับรองว่า หากเกิดมีอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้ยินยอมจะ
 ได้รับการรักษาอย่างเต็มที่

ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยสมัครใจ และสามารถที่จะถอนตัวจากการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้
 ทั้งนี้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะได้รับถ้าหากข้าพเจ้าเป็นผู้ป่วย และใน
 กรณีที่เกิดข้อข้องใจหรือปัญหาที่ข้าพเจ้าต้องการปรึกษากับผู้วิจัย ข้าพเจ้าสามารถติดต่อกับผู้วิจัย คือ
 นางสาวปาริฉัตร เทศน์สาลี ได้ที่ บ้านเลขที่ 948 ถนนอ่อนนุช แขวงสวนหลวง เขตสวนหลวง
 กรุงเทพฯ 10250 โทรศัพท์ 08-1426-4146

ลงนาม

ผู้ยินยอม

ลงนาม

สามี / ภรรยา / ผู้ปกครองของผู้ยินยอม

ภาคผนวก ก
สมการคำนวณหาค่าการกำจัดยา

กรณีทราบระดับยาในเลือดของผู้ป่วย 2 จุด ใช้การคำนวณจากข้อมูลระดับยาในเลือดของผู้ป่วยดังนี้

1. คำนวณหาค่า k

$$\bullet k = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1} = \frac{\ln[C_1/C_2]}{\Delta t}$$

2. คำนวณหาค่า $T_{1/2}$

$$\bullet t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

3. เลือก model ที่ใช้คำนวณ

- $6 t_{inf} \leq T_{1/2}$ เลือก Bolus model
- $6 t_{inf} > T_{1/2}$ เลือก Short infusion model

4. คำนวณหาค่า Vd และ CL

- CL หาจากสูตร short infusion model , Vd หาจากสูตร $Vd = CL/k$
- Vd หาจากสูตร bolus model , CL หาจากสูตร $CL = k \times Vd$

5. เลือก interval (T) ให้เหมาะสม ปรับให้เป็น 8,12, เพื่อสะดวกในการให้ยา 24

6. นำ k , CL , Vd ที่ได้ มาแทนค่าใน model ที่เลือกเพื่อคำนวณขนาดยา หรือทำนายค่าระดับยาในเลือด

$$\text{Bolus model} \quad C_{ss,t} = \frac{SFD}{Vd} \cdot e^{-kt} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k\tau})}$$

$$\text{Short infusion} \quad C_{ss,t} = \frac{SFD/t_{inf}}{CL} \cdot (1 - e^{-kt_{inf}}) \cdot e^{-k(t-t_{inf})} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$

กรณีทราบระดับยาในเลือด 1 จุด คำนวณหาค่า CL และ Vd จากสูตร

1. $Cl = 0.625(CrCl) + 0.05$

2. $Vd = 0.7 \text{ L/kg} \cdot \text{Total body weight}$

ภาคผนวก ญ
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแต่ละราย

| รหัสผู้ป่วย | เพศ | อายุ (ปี) | น้ำหนัก (กิโลกรัม) | ส่วนสูง (เมตร) | BMI (กิโลกรัม/เมตร ²) | Scr (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) | อุณหภูมิร่างกาย (องศาเซลเซียส) | ความดันโลหิต (mmHg) | ซีพอร์ (ครั้ง/นาที) |
|-------------|------|--------------|-----------------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| 1 | ชาย | 32 | 50 | 1.81 | 15.26 | 0.55 | 38.4 | 130/81 | 130 |
| 2 | ชาย | 65 | 65 | 1.6 | 25.39 | 1.29 | 36.9 | 151/95 | 74 |
| 3 | หญิง | 68 | 69 | 1.57 | 27.99 | 0.84 | 38.9 | 130/80 | 86 |
| 4 | ชาย | 54 | 72 | 1.78 | 22.72 | 1.32 | 37.2 | 95/63 | 76 |
| 5 | หญิง | 19 | 38 | 1.52 | 16.45 | 0.50 | 37.4 | 132/64 | 116 |
| 6 | ชาย | 78 | 60 | 1.6 | 23.44 | 1.05 | 36.5 | 202/106 | 97 |
| 7 | ชาย | 74 | 72 | 1.62 | 27.43 | 0.70 | 38.3 | 130/71 | 102 |
| 8 | หญิง | 70 | 60 | 1.45 | 28.54 | 1.78 | 37.7 | 140/90 | 104 |
| 9 | หญิง | 55 | 60 | 1.56 | 24.65 | 0.73 | 36 | 132/73 | 72 |
| 10 | หญิง | 54 | 75 | 1.56 | 30.82 | 0.86 | 36.5 | 96/62 | 118 |
| 11 | หญิง | 64 | 48 | 1.53 | 20.50 | 0.65 | 36.3 | 109/70 | 92 |
| 12 | หญิง | 65 | 82 | 1.6 | 32.03 | 5.34 | 37 | 114/58 | 55 |

| รหัสผู้ป่วย | เพศ | อายุ (ปี) | น้ำหนัก (กิโลกรัม) | ส่วนสูง (เมตร) | BMI (กิโลกรัม/เมตร ²) | Scr (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) | อุณหภูมิร่างกาย (องศาเซลเซียส) | ความดันโลหิต (mmHg) | ชีพจร (ครั้ง/นาที) |
|-------------|------|--------------|-----------------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------|
| 13 | หญิง | 75 | 50 | 1.5 | 22.22 | 0.71 | 37 | 139/66 | 82 |
| 14 | หญิง | 88 | 58 | 1.6 | 22.66 | 2.85 | 37.8 | 142/74 | 122 |
| 15 | หญิง | 70 | 65 | 1.62 | 24.77 | 0.75 | 37.4 | 158/74 | 102 |
| 16 | หญิง | 72 | 45 | 1.6 | 17.58 | 2.04 | 36.9 | 115/75 | 104 |
| 17 | ชาย | 43 | 60 | 1.62 | 22.86 | 0.83 | 36 | 130/70 | 70 |
| 18 | ชาย | 50 | 59 | 1.6 | 23.05 | 1.11 | 37.7 | 165/105 | 106 |
| 19 | หญิง | 30 | 65 | 1.55 | 27.06 | 0.65 | 37.3 | 120/80 | 76 |
| 20 | ชาย | 42 | 60 | 1.67 | 21.51 | 1.26 | 37 | 130/80 | 76 |
| 21 | หญิง | 69 | 75 | 1.5 | 33.33 | 0.69 | 37.9 | 122/67 | 82 |

ภาคผนวก ๓

ชุดคำสั่ง ¹interindividual variability model และ residual variability model

```
$PROB POPPK1 VANCOMYCIN
$INPUT ID TIME CONC=DV AMT RATE MDV SS II EVID
$DATA vanco7.CSV IGNORE=C
$SUBR ADVAN1 TRANS2
$PK
TVCL=THETA(1)
TVV=THETA(2)
CL=TVCL*EXP(ETA(1))
V=TVV*EXP(ETA(2))
S1=V

$ERROR
IPRED=F
Y=F+ERR(1)

$THETA(0,0.1)
$THETA(0,2.6)

$OMEGA 0.09 0.08
$SIGMA 0.09

$EST METHOD=0 MAXEVAL=9999 PRINT=5 POSTHOC
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME DV IPRED CL
NOPRINT ONEHEADER FILE=POPPK1_VANCOMYCIN6.FIT
```

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวปาริฉัตร เทศน์สาลี เกิดวันที่ 4 ตุลาคม 2524 ที่กรุงเทพมหานคร ปี พุทธศักราช 2546 จบการศึกษาระดับปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปัจจุบันดำรงตำแหน่งเภสัชกรชำนาญการ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาล เลิดสิน กรุงเทพมหานคร