

การประเมินความสามารถของสมการที่ใช้ในการทำนาย
ระดับยาแวนโคมัยซินของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1. นางสาวทิพย์รัตน์	ฉันทอุดมลาภ	513 65606 33
2. นายสาวธัญพร	วิเชียรเขียว	513 65767 33
3. นายฉันทวัฒน์	คุปตะสิน	513 65899 33

โครงการปริยญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตาหลักสูตร
เภสัชศาสตร์บัณฑิต
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

**EVALUATION OF PREDICTIVE METHOD FOR
DETERMINING VANCOMYCIN
AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL**

1. Miss Thipparat	Chanta-udomlap	513 65606 33
2. Miss Thunyaporn	Vichienkhiew	513 65767 33
3. Mr. Nantawat	Kuptasin	513 65899 33

**A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement
for the Bachelor of Science in Pharmaceutical Sciences Program**

Chulalongkorn University

2012

คำนำ

โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็นการศึกษาถึงการประเมินความสามารถของการทำนาระดับยาแวน โคมัย ซินในเลือดจากสมการของ Winter ME และ Matzke Method โดยเปรียบเทียบกับระดับยาในเลือดที่วัดได้จากห้องปฏิบัติการ ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้ได้ดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยในที่มีการติดเชื้อและเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปริญญาโทฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของหลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต ปีการศึกษา 2555

คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าปริญญาโทฉบับนี้จะเอื้อประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจศึกษาเรื่องนี้ต่อไป ถ้าหากมีข้อผิดพลาดประการใด ทางคณะผู้จัดทำก็ขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้จัดทำ

บทคัดย่อปริญาานิพนธ์

- ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) : การประเมินความสามารถของสมการที่ใช้ในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินของผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) : Evaluation of predictive method for determining vancomycin trough concentration
- หัวหน้าโครงการ : นางสาวทิพย์รัตน์ ฉันทอุดมลาภ 513 65606 33
- ผู้ร่วมโครงการ : นางสาวธันยพร วิเชียรเขียว 513 65767 33
นายณันทวัฒน์ คุปตะสิน 513 65899 33
- อาจารย์ที่ปรึกษา : อาจารย์ เกศษกรหญิง ดร. บราลี ปัญญาวุธ โธ
- ภาควิชา : เกศษกรรมปฏิบัติ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความสามารถของสมการที่ใช้ทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในเลือด สมการที่นำมาประเมินในการศึกษานี้ ได้แก่สมการของ Winter ME และ Matzke Method โดยเป็นการศึกษาย้อนหลังในรูปแบบเชิงพรรณนา เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2553 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2554 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป จำนวนทั้งหมด 172 ราย แบ่งเป็นเพศชายร้อยละ 58.14 (100 คน) และเพศหญิงร้อยละ 41.86 (72 คน) โดยมีจำนวนระดับยาแวน โคมัยซินในเลือดทั้งหมด 334 ค่า จากการศึกษาพบว่าเมื่อเปรียบเทียบระดับยาที่ทำนายได้จากสมการ Winter ME และ Matzke Method (Predicted concentration) กับระดับยาแวน โคมัยซินที่วัดได้จริง (Observed concentration) มีค่าเฉลี่ยของความคลาดเคลื่อน (mean prediction error) เท่ากับ - 9.09 และ -4.88 มิลลิกรัม/ลิตรตามลำดับ และมีค่าเฉลี่ยของกำลังสองของความคลาดเคลื่อน (Mean Square Error) เท่ากับ 236.20 และ 146.12 มิลลิกรัม²/ลิตรตามลำดับ โดยสรุปแล้วความสามารถในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในเลือดโดยสมการ Matzke Method มีความใกล้เคียงกับระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงมากกว่าการใช้สมการของ Winter ME และจะเห็นได้ว่าการคำนวณระดับยาแวน โคมัยซินด้วยสมการทั้งสองมีความแตกต่างจากค่าที่วัดได้จริงอยู่มาก ซึ่งอาจเป็นผลมาจากข้อจำกัดของสมการในการนำมาใช้ในผู้ป่วยชาวไทย

ฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

.....
อาจารย์ที่ปรึกษา

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ เกษกรหญิง ดร. บราลี ปัญญาวุธ อาจารย์ที่ปรึกษา และ
เกษกรหญิง ธศิกานต์ แซ่มซ้อย อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำและช่วยตรวจสอบแก้ไข
ข้อบกพร่องของโครงการนี้ ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้ ขอขอบคุณ
เจ้าหน้าที่ในภาควิชาเกษตรกรรมปฏิบัติ และเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่กรุณาให้ความสะดวกใน
การทำโครงการครั้งนี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	2
กิตติกรรมประกาศ	3
สารบัญ	4
สารบัญตาราง	6
อักษรย่อ	7
บทที่	
1. บทนำ	8
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	8
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	8
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	8
1.4 คำนิยามศัพท์เฉพาะ	9
2. วรรณกรรมปริทัศน์	10
2.1 ขอบ่งชี้	10
2.2 กลไกการออกฤทธิ์ / เกล็ดวิชา	10
2.3 ระดับความเข้มข้นของยาในเลือด (Therapeutic and toxic plasma concentration)	10
2.4 ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability; F)	12
2.5 ปริมาตรการกระจาย (Volume of distribution ; V)	12
2.6 การขจัดยา (Clearance;Cl)	12
2.7 ค่าครึ่งชีวิต (Half-life; T1/2)	13
2.8 การศึกษาความสามารถของสมการในการทำนายระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด	13
3. วิธีดำเนินการวิจัย	14
3.1 รูปแบบการวิจัยและสถานที่ทำการวิจัย	14
3.2 ประชากรที่ทำการศึกษา	14
3.3 ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา	14
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	16
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	16

4.2 ผลเปรียบเทียบระดับยาที่ทำนายได้ (Predicted concentration) จากสมการ Winter ME และ Matzke method กับระดับยาที่วัดได้จริง (Observed concentration)	16
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	18
5.1 สรุปผลการวิจัย	18
5.2 อภิปรายการวิจัย	18
5.3 ข้อจำกัดการวิจัย	18
5.4 ข้อเสนอแนะ	19
เอกสารอ้างอิง	20
ภาคผนวก	21

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงถึงลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	16
ตารางที่ 2 แสดงถึงผลการเปรียบเทียบระดับยาที่ทำนายได้ (Predicted concentration) จากสมการ Winter ME และ Matzke Method กับระดับยาแวน โคมัยซินที่วัดได้จริง (Observed concentration)	17

อักษรย่อ

MSE	= Mean Square Error
MPE	= Mean Prediction Error
MRSA	= Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
D-Ala-D-Ala	= D-alanyl-D-alanine
RNA	= Ribonucleic acid
MIC	= Minimum inhibitory concentration

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

แวน โคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ Methicillin-resistant Staphylococcus (MRSA), Methicillin-resistant และ Coagulase-negative staphylococcus species เนื่องจากแวน โคมัยซินเป็นยาที่มีช่วงในการรักษาแคบ และมีคุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่มีความซับซ้อนและมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย จึงทำให้มีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาหรือทำให้การรักษาไม่เป็นที่ไปตามเป้าหมาย^[1] ดังนั้นจึงมีการนำความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์มาใช้เพื่อวางแผนการใช้ยาแวน โคมัยซินของผู้ป่วยแต่ละรายให้เหมาะสมรวมถึงแนะนำให้มีการตรวจติดตามระดับยาในเลือดเพื่อนำมาปรับขนาดยาแวน โคมัยซินสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อให้ได้ระดับยาที่เหมาะสมด้วยเหตุนี้จึงมีการหาสมการทางคณิตศาสตร์เพื่อใช้ในการคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวน โคมัยซิน เพื่อนำมาใช้ในการปรับขนาดยา ให้ได้ระดับยาในเลือดที่เหมาะสม โดยมีการคิดสมการหลากหลายวิธี แต่สมการที่นิยมนำมาใช้ได้แก่สมการของ Winter ME และ Matzke Method

ในปัจจุบัน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีทีมเภสัชกรที่ช่วยให้อำเภวนำการตรวจติดตามระดับยาในเลือกรวมถึงการปรับขนาดยาแวน โคมัยซินให้เหมาะสม โดยการประยุกต์ใช้สมการของ Winter ME ในการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และทำนายระดับยาแวน โคมัยซิน แต่อย่างไรก็ตามไม่เคยมีการประเมินความสามารถของสมการในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินของผู้ป่วย ดังนั้นในการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความสามารถของสมการที่ใช้ในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินสำหรับผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินความสามารถของการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในเลือดจากสมการของ Winter ME และ Matzke Method โดยเปรียบเทียบกับระดับยาในเลือดที่วัดได้จากห้องปฏิบัติการ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบถึงความถูกต้องและแม่นยำของสมการต่างๆที่นำมาใช้ทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในเลือดสำหรับผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อประกอบการตัดสินใจในการเลือกใช้สมการที่ให้ค่าการทำนายระดับยาในเลือดที่ใกล้เคียงกับค่าจริงมากที่สุด

คำนิยามศัพท์เฉพาะ

Creatinine clearance หมายถึง ค่าการประเมินความสามารถการกรองของเสียทางไต โดยการวัดการกรองของครีเอตินินในเลือดออกมาในปัสสาวะ ซึ่งในการศึกษานี้ ประมาณค่า creatinine clearance โดยใช้สมการ Cockcroft and Gault ^[2] ดังนี้

$$Cl_{\text{vanco}}(\text{ml/min}) = CrCl (\text{ml/min})$$

$$CrCl (\text{ml/min}) = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight}}{72 \times \text{Scr}} \times 0.85 \text{ if female}$$

ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability; F) หมายถึง การวัดอัตราและขอบเขตการออกฤทธิ์ของยาที่สามารถเข้าไปอยู่ในระบบไหลเวียนโลหิต และเข้าถึงจุดที่ยาจะออกฤทธิ์

ปริมาตรการกระจาย (Volume of distribution; V) หมายถึง ปริมาณของยาที่เคลื่อนที่จากเลือดผ่านเนื้อเยื่อ ไปยังอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย

ค่าครึ่งชีวิต (Half-life; $T_{1/2}$) หมายถึง เวลาที่ใช้ในการสลายตัวเหลือครึ่งหนึ่งของที่มีอยู่เดิม

MSE (Mean Square Error) หมายถึง ค่าความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยกำลังสองซึ่งเป็นค่าที่สามารถบอกถึงความแม่นยำของการทำนาย

MPE (Mean Prediction Error) หมายถึง ค่าเฉลี่ยของความคลาดเคลื่อนซึ่งเป็นค่าที่สามารถบอกถึงความถูกต้องของการทำนาย

บทที่ 2

วรรณกรรมปริทัศน์

แวน โคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะ ที่ใช้รักษาผู้ป่วยติดเชื้อ Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) และ Methicillin-resistant, Coagulase-negative staphylococcus species แวน โคมัยซินเป็นยาที่มีช่วงในการรักษาแคบ นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ที่มีความซับซ้อนและมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย^[3] ซึ่งมีผลให้เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาหรือทำให้การรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย จึงมีความพยายามในการหาวิธีการเพื่อใช้ในการทำนายระดับยาและออกแบบการใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งมีความสำคัญต่อบุคลากรทางการแพทย์ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการใช้ยาแวน โคมัยซินในผู้ป่วย

ข้อบ่งใช้^[1]

ใช้รักษาในกรณีติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่รุนแรง โดยเฉพาะเชื้อ Methicillin-resistant staphylococcus สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและใช้ในการรักษาภาวะการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่แพ้ยา Penicillin และ/หรือ Cephalosporin

กลไกการออกฤทธิ์/เภสัชวิทยา^[1]

แวน โคมัยซินออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์จากการจับที่ D-Ala-D-Ala และยับยั้ง transglycosylase ยับยั้งการปลดปล่อย binding block unit ออกจาก lipid carrier ทำให้ไม่สามารถสร้าง peptidoglycan ต่อได้ จึงทำให้แบคทีเรียอ่อนแอลงและเกิดการสลายของเซลล์ แวน โคมัยซินจึงมีฤทธิ์เป็น bactericidal และเนื่องจากตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยา แวน โคมัยซินแตกต่างกับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam จึงไม่เกิดการดื้อยาข้ามกลุ่มกันระหว่างยาทั้งสอง นอกจากนี้ยาแวน โคมัยซินมีผลต่อการซึมผ่านเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์และยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ RNA ยาแวน โคมัยซินจึงมีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ดีกว่าแบคทีเรียแกรมลบเนื่องจากในเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมีผนังชั้นนอก ซึ่งทำให้ยาซึมผ่านเข้าไปชั้น peptidoglycan ได้น้อยกว่า

ระดับความเข้มข้นของยาในเลือด (Therapeutic and toxic plasma concentration) ^[4]

ระดับยาที่เหมาะสมของยาแวน โคมัยซินควรมีค่าระดับยาสูงสุด (Peak plasma concentration) น้อยกว่า 40 ถึง 50 mg/L และมีระดับยาค่ำสุด (Trough concentration) อยู่ในช่วง 5 ถึง 20 mg/L จากการศึกษาพบว่าเมื่อระดับยาค่ำสุดสูงเกินกว่า 50 mg/L จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อหู (Ototoxicity) อย่างไรก็ตามการรายงานที่เกิดพิษต่อหูจะพบได้บ่อยในระดับยาที่สูงเกินกว่า 80 mg/L

แม้ว่าแวน โคมัยซินเป็นยาที่มีช่วงของการรักษาที่ค่อนข้างกว้าง แต่ก็มีการกล่าวถึงความสำคัญและความจำเป็นของการวัดระดับยาในเลือดอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากประสิทธิภาพและพิษจากยาที่มีความสัมพันธ์กับระดับยาแวน โคมัยซินในเลือด แวน โคมัยซินเป็นยาที่ประสิทธิภาพของยาไม่แปรผันกับระดับความเข้มข้นของยาในเลือด ดังนั้นระดับยาสูงสุด (peak concentration) จึงไม่สามารถบอกถึงประสิทธิภาพในการรักษา และนอกจากนี้การวัดระดับยาสูงสุดมักมี มีความผันแปรสูง ซึ่งทำให้ค่าที่วัดได้ไม่แน่นอนขึ้นกับเวลาหลังสิ้นสุดการให้ยา แวน โคมัยซินมีระดับยาค่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (Minimum inhibitory concentration; MIC) น้อยกว่า 5 mg/L และมี Post-antibiotic effect 0.5 ถึง 3 ชั่วโมง ทำให้ต้องคำนึงถึงระยะเวลาของการให้ยา และช่วงการให้ยา เพื่อให้มีช่วงเวลาที่ระดับยาในเลือดมากกว่า 5 mg/L นานที่สุด เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ที่เหมาะสม

การตรวจติดตามระดับยาแวน โคมัยซินในเลือดมักทำในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการรักษาล้มเหลว หรือเสี่ยงต่อการเกิดพิษ นอกจากนี้มีคำแนะนำให้มีการตรวจติดตามระดับยาแวน โคมัยซินในเลือดในเด็ก เนื่องจากเด็กมีการขจัดยาออกได้รวดเร็วและมีค่าครึ่งชีวิตสั้น ทำให้ระดับยาค่ำสุดต่ำกว่า 5 mg/L ได้ นอกจากนี้ควรมีตรวจติดตามระดับยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่มีการได้รับยาในขนาดปกติ เนื่องจากมีโอกาสเกิดพิษสูงจากระดับยาในเลือดที่สูงกว่าช่วงระดับยาที่เหมาะสมในการรักษา

MIC ของเชื้อส่วนใหญ่ในกลุ่ม Staphylococcus มีค่าน้อยกว่า 5 mg/L ดังนั้นระดับยาแวน โคมัยซินต่ำสุดควรคงระดับให้อยู่ในช่วง 5 mg/L ถึง 15 mg/L นอกจากนี้ยังพบว่าระดับยาแวน โคมัยซินที่สูงกว่า 10 mg/L จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา Endocarditis โดยไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดพิษที่เพิ่มมากขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะ nosocomial infection, pneumonia หรือภาวะติดเชื้อ MRSA จะมีระดับ MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 mg/L ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดการรักษาล้มเหลว กรณีนี้จึงแนะนำให้เพิ่มขนาดยาค่ำสุดให้อยู่ในช่วง 15 ถึง 20 mg/L หรือ AUC_{24}/MIC ratio มากกว่าหรือเท่ากับ 400

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแวน โคมัยซินที่พบได้บ่อยได้แก่ ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ และปฏิกิริยาการแพ้ซึ่งมีอาการหน้าแดง หัวใจเต้นเร็ว และความคันตึง ซึ่งแก้ไขได้โดยการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆนานกว่า 60 นาที การใช้ยาแวน โคมัยซินเพียงชนิดเดียวพบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตได้น้อย แต่เมื่อให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม Aminoglycoside จะพบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 30 ส่วนอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อ

ไต่จากการใช้ยาแวน โคมัยซินที่มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดในช่วง 15 ถึง 20 mg/L พบได้ร้อยละ 11 ถึง 20 นอกจากนี้การใช้ยาในช่วงเวลานานกว่า 2 สัปดาห์จะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตเป็นร้อยละ 30 ถึง 45

ในปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีในการหาค่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายหลายวิธี แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากการวิธีการที่ใช้ในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในเลือดทั้งหมดเป็นวิธีการที่ใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยประชากรกลุ่มต่างๆกัน การนำวิธีการเหล่านี้มาใช้ในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในผู้ป่วยชาวไทย จึงจำเป็นต้องมีการประเมินเพื่อหาสมการที่มีความเหมาะสมมากที่สุดในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในผู้ป่วยชาวไทย

ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability; F) ^[4]

ยาแวน โคมัยซินไม่สามารถดูดซึมได้เมื่อบริหารยาโดยการรับประทาน (น้อยกว่าร้อยละ 5) จึงจำเป็นต้องบริหารยาทางหลอดเลือดหรือทางช่องท้อง เพื่อการรักษาการติดเชื้อในร่างกาย ส่วนการรับประทานจะมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะ enterocolitis เท่านั้น นอกจากนี้ยาแวน โคมัยซินแบบรับประทานสามารถนำมาเพื่อการรักษา Clostridium difficile-produced pseudomembranous colitis เช่นเดียวกับยามิโทรนิดาโซล

ปริมาตรการกระจาย (Volume of distribution ; V) ^[4]

ปริมาตรการกระจายของยาแวน โคมัยซินมีค่าระหว่าง 0.5-1 L/kg ซึ่งในทางคลินิกจะใช้ค่า 0.7 L/kg แต่อย่างไรก็ตามอายุและเพศ มีผลต่อปริมาตรการกระจายของยาแวน โคมัยซิน ซึ่งสามารถทำนายปริมาตรการกระจายยาแวน โคมัยซินได้จากสูตร

$$V (L) = 0.17 (\text{age in years}) + 0.22 (\text{Total body weight in kg}) + 15$$

ยาแวน โคมัยซิน มีความสามารถในการจับ โปรตีนในพลาสมาระดับปานกลาง โดยพบว่ายาแวน โคมัยซินมีความสามารถในการจับกับ โปรตีนในพลาสมาได้ 40 % แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย อาจจะสามารถในการจับกับพลาสมาลดลง ซึ่งอาจทำให้มีสัดส่วนของยาที่ไม่ได้จับกับพลาสมาสูงถึง 0.8-0.9

การขจัดยา (Clearance;Cl) ^[4]

แวน โคมัยซินถูกขจัดออกจากไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นทางหลัก (95%) และถูกขจัดโดยการเมแทบอลิซึมที่ตับร้อยละ 5 ปัจจุบันมีการนำสมการเพื่อใช้ในการคำนวณค่าการขจัดยาแวน โคมัยซินหลายสมการ

เช่น สมการของ Winter ME ซึ่งหาค่าการขจัดยาแวนโคมีนจากค่า creatinine clearance ของผู้ป่วย โดยใช้สูตร Cockcroft and Gault ดังนี้

$$Cl_{\text{vanco}}(\text{ml/min}) = CrCl (\text{ml/min})$$

$$CrCl (\text{ml/min}) = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight}}{72 \times \text{Scr}} \times 0.85 \text{ if female}$$

ค่าครึ่งชีวิต (Half-life; $T_{1/2}$) ^[4]

โดยทั่วไปยาแวนโคมีนมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5 ถึง 10 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD) จะมีค่าครึ่งชีวิตถึง 7 วัน ค่าครึ่งชีวิตของผู้ป่วยแต่ละคนจะนำมาใช้ในการปรับขนาดยาและช่วงเวลาของการให้ยา เช่นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติควรได้รับยาทุก 8 ถึง 12 ชั่วโมง ขณะที่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายควรได้รับยา 1 ครั้งต่อสัปดาห์

การศึกษาความสามารถของสมการในการทำนายระดับยาแวนโคมีนในเลือด

เนื่องจากการตรวจติดตามระดับยาในเลือดแวนโคมีนมีความสำคัญในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้นจึงมีการนำสมการต่างๆมาใช้ในการทำนายระดับยาแวนโคมีนในเลือดและใช้ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้นจึงมีการศึกษาเพื่อประเมินความสามารถในการทำนายระดับยาแวนโคมีนจากสมการต่างๆ

การศึกษาโดย Murphy JE และคณะ ^[5] ซึ่งประเมินความสามารถของวิธีที่ใช้ในการทำนายระดับยาแวนโคมีนในเลือด 7 วิธี ที่ศึกษาในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาแวนโคมีนจนถึงสภาวะคงที่ โดยเปรียบเทียบระดับยาในเลือดที่ทำนายได้จากวิธีทั้ง 7 วิธี ได้แก่ The Nielsen Method, The Rotschafer Method, The Lake Method, The Birt Method, Matzke Method, Burton Method, Rodvold Method และระดับยาในเลือดที่วัดได้จริง ผลการศึกษาพบว่าวิธีการของ Matzke เป็นวิธีที่ให้ค่าการทำนายที่ใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้จริงมากที่สุด

แต่อย่างไรก็ตามทั้ง 7 วิธีที่ใช้ในการทำนายระดับยาในเลือด พบว่าระดับยาที่ทำนายได้มีความแตกต่างจากระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงมาก ดังนั้นจากการศึกษานี้ผู้วิจัยจึงสรุปว่าไม่ควรใช้ระดับยาในเลือดที่คำนวณได้แทนการติดตามระดับยาในเลือด (Therapeutic monitoring)

Teramachi H, Hatakeyama H, Matsushita R. (2002) ^[6] ได้ทำการศึกษาการทำนายระดับยาแวนโคมีนในเลือดโดยวิธี Bayesian Method ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น โดยสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจากระดับยาในเลือด 2 ค่า คือ ระดับยาต่ำสุด (trough) และ ระดับยาสูงสุด (peak) โดยใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์แบบสองห้อง (Two - compartment model) ในผู้ป่วย 41 รายที่มีค่า serum creatinine อยู่ในช่วง 0.4

ถึง 4.6 mg/dl และอายุ 24 ถึง 92 ปี จากการศึกษาที่พบว่าระดับยาแวน โคมัยซินทั้งระดับยาสูงสุดและระดับยาต่ำสุดที่ทำนายได้จากจาก Bayesian Method มีค่าต่ำกว่าระดับยาที่วัดได้จริง

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัยและสถานที่ทำการวิจัย

เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive Research) โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากรที่ทำการศึกษา

ผู้ป่วยที่ใช้ยาแวน โคมัยซินที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดทุกราย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2553 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ.2554

ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา

1. ดำเนินการขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตจากผู้อำนวยการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อใช้ข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยในการวิจัย
3. เก็บข้อมูลระดับยาแวน โคมัยซินและข้อมูลที่เป็นอื่นๆจากเวชระเบียน ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ค่า serum creatinine ขนาดยาที่ให้ อัตราเร็วในการให้ยา ช่วงระหว่างการให้ยา ระดับยาในเลือดต่ำสุดที่เจาะวัดได้ และ โรคร่วมของผู้ป่วย เพื่อนำมาใช้ในการคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา จากสมการของ Winter ME^[2] และ Matzke Method^[4] โดยมีสมการที่ใช้ในการคำนวณดังต่อไปนี้

Winter ME :

$$Cl_{\text{vanco}}(\text{ml/min}) = CrCl (\text{ml/min})$$

$$CrCl (\text{ml/min}) = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight}}{72 \times \text{Scr}} \times 0.85 \text{ if female}$$

$$V_d = 0.17 \times \text{Age} + 0.22 \text{ TBW} + 15$$

Matzke Method :

$$Cl_{\text{vanco}} (\text{ml/min}) = 0.689 \times CrCl + 3.66$$

$$CrCl (\text{ml/min}) = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Weight}}{72 \times \text{Scr}} \times 0.85 \text{ if female}$$

$$\begin{aligned} V_d &= 0.72/\text{kg} && \text{if } CrCl > 60 \text{ ml/min} \\ &= 0.89/\text{kg} && \text{if } CrCl 10-60 \text{ ml/min} \\ &= 0.9/\text{kg} && \text{if } CrCl < 10 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

การคำนวณยาในเลือด^[2] โดยใช้สมการ

$$C_{\text{trough}} = \frac{SFD}{Cl \times t_{\text{inf}}} \times (1 - e^{-kt_{\text{inf}}}) \left(\frac{e^{-k\Delta t}}{1 - e^{-kT}} \right)$$

4. วิเคราะห์ข้อมูลโดยเปรียบเทียบระดับยาในเลือดที่ได้จากการทำนายกับระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงจากห้องปฏิบัติการ และคำนวณค่าเฉลี่ยของความคลาดเคลื่อน (mean prediction error; MPE) และค่าเฉลี่ยของกำลังสองของความคลาดเคลื่อน (mean square error; MSE) จากสมการ

$$\text{MPE (mean prediction error)} \quad : \quad \sum \frac{(\text{predicted} - \text{observed})}{N}$$

$$\text{MSE (Mean Square Error)} \quad : \quad \sum \frac{[(\text{predicted} - \text{observed})^2]}{N}$$

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ในการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 172 ราย ในจำนวนนี้เป็นเพศชาย 100 ราย (58.14 %) มีอายุเฉลี่ย 60.0 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 59 กิโลกรัม ผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากติดเชื้อ Methicillin-resistant Staphylococcus (MRSA) โดยขนาดยาแวน โคมัยซินเฉลี่ยที่ได้รับเท่ากับ 1.413 g/day ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 17.106 วัน ค่าเฉลี่ยระดับต่ำสุดของยาแวน โคมัยซิน 18.99 mcg/ml และมีข้อมูลระดับยาแวน โคมัยซินในเลือด 334 ค่า ตารางที่ 1 แสดงคุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ตารางที่ 1 แสดงถึงลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

คุณลักษณะของผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD)/ความถี่ (%)
อายุ	60 \pm 18
น้ำหนัก	59 \pm 12
เพศ	เพศชาย 58.14 % เพศหญิง 41.86 %
ขนาดยาที่ได้รับ (g/day)	1.413 \pm 0.844
ระยะเวลาที่ได้รับยา (days)	17.106 \pm 14.78
ค่าเฉลี่ยระดับต่ำสุดยาแวน โคมัยซิน (mcg/ml)	18.99 \pm 10.34

4.2 ผลเปรียบเทียบระดับยาที่ทำนายได้ (Predicted concentration) จากสมการ Winter ME และ Matzke method กับระดับยาที่วัดได้จริง (Observed concentration)

เมื่อเปรียบเทียบระดับยาแวน โคมัยซินที่ทำนายได้จากการใช้สมการ Winter ME และ Matzke method พบว่าทั้งสองสมการทำนายระดับยาในเลือดต่ำกว่าค่าที่วัดได้จริง โดยค่า MPE ที่คำนวณได้จากการใช้สมการของ Winter ME และ Matzke method มีค่าเท่ากับ -9.09 และ -4.88 mg/L ตามลำดับ ค่า MSE ที่คำนวณได้จากการใช้สมการของ Winter ME และ Matzke method มีค่าเท่ากับ 236.20 และ 146.12 mg/L ตามลำดับ

ตารางที่ 2 แสดงถึงผลการเปรียบเทียบระดับยาที่ทำนายได้ (Predicted concentration) จากสมการ Winter ME และ Matzke Method กับระดับยาแวน โคมัยซินที่วัดได้จริง (Observed concentration)

Method	MPE (mean prediction error) (mg/L)	MSE (mean square error) (mg²/L)
Winter ME	-9.09	236.20
Matzke	-4.88	146.12

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลและอภิปรายการวิจัย

จากผลการศึกษาพบว่าระดับยาแวน โคมัยซินที่ทำนายได้จากสมการของ Matzke method มีค่าใกล้เคียงกับระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงมากกว่าระดับยาที่ทำนายได้จากสมการของ Winter ME แต่อย่างไรก็ตาม จะเห็นได้ว่าระดับยาในเลือดที่ทำนายได้จากทั้งสองสมการมีความคลาดเคลื่อนจากระดับยาที่วัดได้จริงค่อนข้างมาก โดยพบว่าระดับยาในเลือดที่ทำนายได้ส่วนมากจะมีค่าต่ำกว่าระดับยาที่วัดได้จริง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสมการที่นำมาใช้ในการทำนายระดับยาเป็นสมการที่ได้จากผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น ซึ่งอาจมีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพื่อเทียบกับผู้ป่วยไทย ดังนั้นการนำสมการเหล่านี้มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยชาวไทยอาจทำให้มีความคลาดเคลื่อนในการทำนายระดับยาได้ นอกจากนี้ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย ที่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย และผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งการใช้สมการ Cockcroft and Gault ในการคำนวณหาค่า Creatinine clearance อาจมีความคลาดเคลื่อน

ข้อจำกัดการวิจัย

1. การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากข้อมูลที่นำมาใช้ในการศึกษาเป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนในการบันทึกข้อมูลจึงอาจทำให้การทำนายระดับยาไม่มีความแม่นยำ
2. ในการศึกษาได้รวมผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (End Stage Renal Disease) ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการใช้สมการคำนวณหาค่า creatinine clearance^[7] เนื่องจากอาจมีความคลาดเคลื่อนในการทำนายค่า creatinine clearance
3. มีผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งอาจทำให้การคำนวณค่า Creatinine clearance สูงกว่าค่าที่วัดได้จริง
4. ในการคำนวณค่า creatinine clearance ต้องใช้ ideal body weight ในการคำนวณ แต่เนื่องจากไม่มีข้อมูลส่วนสูงบันทึกในเวชระเบียน จึงไม่สามารถคำนวณ ideal body weight ได้ ดังนั้นในการศึกษานี้จึงใช้ total body weight ในการคำนวณ creatinine clearance ซึ่งอาจทำให้มีความคลาดเคลื่อนในการทำนายระดับยา

ข้อเสนอแนะ

ในปัจจุบันมีสมการหรือวิธีการที่ใช้ในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินหลายวิธี แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ประเมินความสามารถในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซิน โดยการเปรียบเทียบสมการของ Winter ME และ Matzke method เท่านั้น ดังนั้นในการศึกษาต่อไปควรมีการศึกษาเปรียบเทียบสมการ/วิธีการอื่นๆในการทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในเลือดให้หลากหลายมากขึ้น เพื่อให้ได้สมการที่สามารถทำนายระดับยาแวน โคมัยซินในผู้ป่วยชาวไทยได้แม่นยำที่สุด นอกจากนี้ควรทำการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ข้อมูลต่างๆที่ถูกต้องแม่นยำมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. McEvoy GK, ed in chief, Snow ED, ed. AHFS: Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2010; 479-82
2. Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics. 5th ed. Wolters Kluwer Health: 2010; 459-87
3. Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology, 8th ed. New York: Lange medical books/McGraw-Hill; 2001.
4. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25(4):433-7
5. John E. Murphy, David E. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating Pharmacokinetics parameters. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2006; 63(23): 2365-70
6. Teramachi H, Hatakeyama H, Matsushita R. Evaluation of predictability for vancomycin Dosage Regimens by the Bayesian Method with Japanese Population Pharmacokinetics Parameters. *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25(10): 1333-38
7. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, St Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative Evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equation for Drug Dosing. *Medscape.* 2011; 31(11):1130-44.

ภาคผนวก

