

การพัฒนาโนโมแกรมของยาแวนโคมัยซินเพื่อให้ได้ค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$

นางสาวเอมอร ประดู่



ห้องสมุดคณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2556
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



5376570633

DEVELOPMENT OF VANCOMYCIN NOMOGRAM IN ACHIEVING TARGET OF AUC_{24}/MIC
 ≥ 400

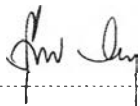
Miss Aimon Pradoo



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 2013
Copyright of Chulalongkorn University


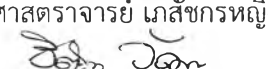
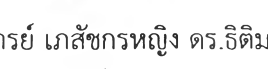
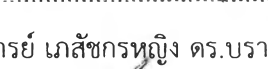
หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาโมเดลของยาแวนโคมัยซินเพื่อให้ได้ค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$
โดย	นางสาวเอมอร ประคู้
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ แพทย์หญิงดร.ณิ โชติประสิทธิ์สกุล

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพชร สุกบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

 ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา)
 อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล)
 อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ แพทย์หญิงดร.ณิ โชติประสิทธิ์สกุล)
..... กรรมการ
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.บราลี ปัญญาวุธใจ)
 กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ปรีชา มณฑกานตีกุล)



เอมอร์ ประจักษ์ : การพัฒนาโนโมแกรมของยาแวนโคมัยซินเพื่อให้ได้ค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$. (DEVELOPMENT OF VANCOMYCIN NOMOGRAM IN ACHIEVING TARGET OF $AUC_{24}/MIC \geq 400$) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. ภญ. ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. ภญ.ดร.ณัฐ โขติประสิทธิ์สกุล, 86 หน้า.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ (1) หาสมการที่สามารถทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินที่มีความแม่นยำที่สุดในผู้ป่วยชาวไทย และ (2) นำสมการดังกล่าวมาสร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซินที่มีเป้าหมายให้ได้ค่า AUC_{24}/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 400 และมีระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ในช่วง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า ศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีที่มีค่าขจัดครีเอตินินตั้งแต่ 30 มิลลิกรัมต่อนาที ได้รับยาแวนโคมัยซิน และได้รับการเจาะวัดระดับยาในเลือดที่สภาวะคงที่ 2 ครั้ง คือ ที่ระดับยาสูงสุดและระดับยาต่ำสุด เพื่อนำมาคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 51 ราย จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 สำหรับหาสมการค่าเภสัชจลนศาสตร์มีจำนวน 36 ราย และกลุ่มที่ 2 สำหรับเปรียบเทียบความแม่นยำของสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มีจำนวน 15 ราย ผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 พบว่าค่าขจัดยาแวนโคมัยซินสัมพันธ์กับค่าขจัดครีเอตินินจากสมการ Cockcroft-Gault ($r=0.60$, $P<0.01$) สามารถสร้างสมการถดถอยอย่างง่าย คือ $\ln[CL_{\text{vanco}}(\text{ml/min})] = 0.612 \cdot \ln[CL_{\text{cr}}(\text{ml/min})] + 1.55$ ($R^2=0.45$, $P<0.01$) และมีค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 0.84 ลิตรต่อกิโลกรัม เมื่อนำสมการดังกล่าวทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เปรียบเทียบกับสมการค่าเภสัชจลนศาสตร์ 5 สมการที่ตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ ได้แก่ สมการของ Ducharme, Birt, Burton, Revised burton และ Ambrose พบว่าสมการที่พัฒนาจากการศึกษานี้โดยใช้ข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เป็นสมการที่มีความแม่นยำที่สุดโดยค่าขจัดยาแวนโคมัยซินมีค่า ME (95% CI) เท่ากับ 0.02 (-0.39, 0.43) ลิตรต่อชั่วโมง ($P=0.53$) และมี RMSE เท่ากับ 0.72 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายตัวมีค่า ME (95% CI) เท่ากับ 3.87 (-4.31, 12.04) ลิตร ($P=0.33$) และมี RMSE เท่ากับ 14.77 ลิตร ผู้วิจัยจึงได้เสนอโนโมแกรมที่พัฒนาจากสมการดังกล่าว กำหนดขนาดยาแวนโคมัยซินจากน้ำหนักตัวและค่าขจัดครีเอตินิน อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพื่อประเมินความเหมาะสมของการใช้โนโมแกรมดังกล่าวต่อไปในอนาคต

ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติ
สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อ นิสิตเอมอร์ ประจักษ์.....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักจิตติมา วัฒนวิจิตรกุล.....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมณัฐ โขติประสิทธิ์สกุล.....



5376570633 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: VANCOMYCIN / PHARMACOKINETICS / THAI PATIENTS / VANCOMYCIN
NOMOGRAM / AUC24/MIC ≥ 400

AIMON PRADOO: DEVELOPMENT OF VANCOMYCIN NOMOGRAM IN
ACHIEVING TARGET OF AUC₂₄/MIC ≥ 400. ADVISOR: THITIMA
WATTANAVIJIKUL, Ph.D., CO-ADVISOR: DARUNEE CHOTIPRASITSAKUL, M.D.,
86 pp.

A prospective study was performed to (1) determine the best pharmacokinetic equation for estimating vancomycin pharmacokinetics in Thai adult patients aged at least 18 years old with creatinine clearance (CL_{cr}) greater than or equal to 30 ml/min and (2) develop vancomycin nomogram in achieving target of AUC₂₄/MIC ≥ 400 and trough serum concentrations of 10–20 mg/L. Data from 51 patients, who were given intravenous vancomycin, were evaluated. Peak and trough concentrations at steady state were used for calculating pharmacokinetic parameters. In the model group (n=36), vancomycin clearance (CL_{vanco}) was significantly correlated with CL_{cr} calculated from Cockcroft-Gault equation (r=0.60, P<0.01) and the best regression equation was Ln[CL_{vanco} (ml/min)] = 0.612*Ln[CL_{cr} (ml/min)] + 1.55 (R²=0.45, P<0.01). The average V_d was 0.84 L/kg. These two equations were applied to predict pharmacokinetics in the validation group (n=15) compared with the previous published methods of Ducharme, Birt, Burton, Revised burton and Ambrose. Mean error (ME) and root mean square error (RMSE) were examined to reflect the performance of each method. The results revealed that the current study methods were less bias and more precise than the other methods. The estimated CL_{vanco} from this analysis showed ME (95% CI) 0.02 (-0.39, 0.43) L/hr (P=0.53) and RMSE 0.72 L/hr. V_d showed ME (95% CI) 3.87 (-4.31, 12.04) L (P=0.33) and RMSE 14.77 L. These equations were used to develop a nomogram which based dosing on body weight and CL_{cr}. However, further studies are required to validate this nomogram.



Department: Pharmacy Practice
Field of Study: Clinical Pharmacy
Academic Year: 2013

Student's Signature *Aimon Pradoo*
Advisor's Signature *Thitima Wattana*
Co-Advisor's Signature *Darunee Chotiprasitakul*

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีเนื่องจากผู้วิจัยได้รับความเมตตาช่วยเหลือ เอาใจใส่เป็นอย่างดีจากบุคคลหลายฝ่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง อาจารย์ เกษักรหญิง ดร. จิตมา วัฒนวิจิตรกุล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ แพทย์หญิงดร.ณิ โขติประสิทธิ์สกุล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม และ รองศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร. ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยาที่กรุณาให้การแนะนำตรวจแก้ไข ให้ข้อเสนอแนะ และติดตามความก้าวหน้าในการดำเนินการวิจัย รวมถึงเป็นผู้ผลักดันและมอบกำลังใจตลอดระยะเวลาการดำเนินการวิจัย

ขอบคุณคณะแพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทดลองของโรงพยาบาลรามาริบัติที่ให้ความช่วยเหลือทำให้การวิจัยสามารถลุล่วงผ่านได้ด้วยดี

ขอบคุณนักสถิติของโรงพยาบาลรามาริบัติที่ช่วยให้เข้าใจเรื่องสถิติในการทำวิจัยเพิ่มมากขึ้น

ขอบคุณเภสัชกร หน่วยเภสัชกรรมคลินิก ของโรงพยาบาลรามาริบัติที่ให้กำลังใจ สนับสนุน และเป็นกำลังสำคัญที่ช่วยให้การวิจัยดำเนินไปได้ด้วยดีและสำเร็จลุล่วง

การวิจัยนี้จะสำเร็จไปไม่ได้หากไม่ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย จากบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณพ่อ แม่ และครอบครัวที่เป็นกำลังใจและเป็นแรงผลักดันให้เข้มแข็งเสมอมา ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและความช่วยเหลือของทุกท่านเป็นอย่างยิ่ง จึงกราบขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้



258 1035217

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	3
I. ข้อมูลยาแวนโคมัยซิน.....	3
I. การศึกษาสมการทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน.....	9
II. ค่าพารามิเตอร์ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินและผลทางคลินิก.....	17
III. การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาโนโมแกรมของแวนโคมัยซิน.....	21
บทที่ 3 วิธีการดำเนินวิจัย.....	28
I. สร้างสมการทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน.....	31
II. คัดเลือกสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความแม่นยำที่สุด.....	32
III. สร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซิน.....	33
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	36
I. การสร้างสมการทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน.....	36
II. การคัดเลือกสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความแม่นยำที่สุด.....	47
III. การสร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซิน.....	48
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	51
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย.....	62
รายการอ้างอิง.....	64
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	86



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การศึกษาสมการทำนายค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน	11
ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาและสมการค่าพารามิเตอร์แวนโคมัยซินจากแต่ละวิธี.....	14
ตารางที่ 3 สมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินจาก C_{peak} และ C_{trough}	33
ตารางที่ 4 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่นำมาสร้างสมการและทดสอบสมการ	37
ตารางที่ 5 ผลเพาะเชื้อจากตัวอย่างส่งตรวจที่พบผลบวกและค่า MIC ของแบคทีเรียต่อยาแวนโคมัยซิน	38
ตารางที่ 6 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ผู้ป่วยในกลุ่มที่นำมาสร้างสมการและทดสอบสมการ	39
ตารางที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	40
ตารางที่ 8 การวิเคราะห์ความถดถอยอย่างง่ายและค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (Coefficient of Determination)	45
ตารางที่ 9 Bias และ precision ของค่าการขจัดยาและปริมาตรการกระจายตัวของยาแต่ละวิธี	48
ตารางที่ 10 โนโมแกรมที่พัฒนาขึ้นแสดงขนาดและความถี่ในการให้ยาที่เหมาะสมในการให้ยาแวนโคมัยซินเพื่อให้ได้ $AUC_{24}/MIC \geq 400$	49
ตารางที่ 11 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและค่าเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้.....	52
ตารางที่ 12 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จำแนกตามลักษณะของผู้ป่วย	55



สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาแวนโคมัยซิน	3
ภาพที่ 2 Moellering's nomogram.....	21
ภาพที่ 3 Matzke's nomogram.....	22
ภาพที่ 4 Karam's nomogram.....	23
ภาพที่ 5 Thomson's nomogram.....	23
ภาพที่ 6 Maeda's nomogram.....	24
ภาพที่ 7 Kullar's nomogram.....	25
ภาพที่ 8 Leu's nomogram	26
ภาพที่ 9 Brown's nomogram.....	27
ภาพที่ 10 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าชจัดยาแวนโคมัยซินและปัจจัยต่างๆ.....	41
ภาพที่ 11 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาตรการกระจายตัวและปัจจัยต่างๆ	43
ภาพที่ 12 ความแปรปรวนของความคลาดเคลื่อน (error) และค่าคาดการณ์ของการชจัดยา แต่ละวิธี.....	46



9781035217