

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

ปัจจุบันมีสองการศึกษาแนะนำเสนอโนโมแกรมแวนโคมัยซินที่กำหนดเป้าหมายการรักษา คือ ระดับยาต่ำสุดในเลือดเท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยคาดว่าจะได้ค่า  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 [19, 20] Kullar และคณะเสนอโนโมแกรมแวนโคมัยซินที่พัฒนาจากการใช้สมการค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่มีใช้อยู่เดิมในสถานพยาบาลของตนเองโดยกำหนดเป้าหมายให้มีระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่เท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร [19] Leu และคณะเปรียบเทียบสมการค่าเภสัชจลนศาสตร์ 6 สมการ เพื่อคัดเลือกสมการที่สามารถทำนายค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ในผู้ป่วยชาวไต้หวันจำนวน 45 รายได้แม่นยำที่สุด ซึ่งคือ สมการของ Ambrose และนำมาสร้างโนโมแกรมที่มีเป้าหมายของการรักษาเพื่อได้ระดับยาต่ำสุดในเลือดเท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร [20] แม้ว่าทั้งสองการศึกษานำเสนอโนโมแกรมที่หวังผลเพื่อให้ได้ค่าระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร [19, 20] โดยคาดว่าจะได้ค่า  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 โดยกำหนด MIC เท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร [5, 72] Neely และคณะพบว่าการประเมินค่า  $AUC_{24}$  โดยอาศัยค่าระดับยาต่ำสุดเพียงอย่างเดียวสามารถทำนาย  $AUC_{24}$  ได้ต่ำกว่าค่าจริงถึงร้อยละ 23 ( $P < 0.01$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับ การเจาะวัดระดับยาหลายตำแหน่ง [73] อย่างไรก็ตามเมื่อเร็วๆ นี้ Brown และคณะแนะนำเสนอโนโมแกรมแวนโคมัยซินที่กำหนดเป้าหมายให้มีค่า  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 [21] โดยโนโมแกรมดังกล่าวได้พัฒนาขึ้นโดยอาศัยสมการทำนายค่าการขจัดยาแวนโคมัยซินของ Matzke ซึ่งพัฒนาจากข้อมูลที่รวมผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตโดยการฟอกเลือดเข้าไปด้วย [14] อย่างไรก็ตามเนื่องจากแวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่มีความผันแปรของค่าเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยค่อนข้างมาก จึงไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่าการใช้สมการค่าขจัดยาแวนโคมัยซินจากวิธีของ Matzke [14] และวิธีของ Ambrose [9, 23] จะสามารถทำนายค่าขจัดยาแวนโคมัยซินของกลุ่มผู้ป่วยชาวไทยได้อย่างแม่นยำ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หาสมการที่สามารถทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซิน ได้แก่ ค่าขจัดยา ( $CL_{vanco}$ ) และปริมาตรการกระจายตัว ( $V_d$ ) ได้แม่นยำที่สุด โดยศึกษาสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้รับการตีพิมพ์ [9, 23, 32, 44, 45] และสมการที่พัฒนาจากข้อมูลผู้ป่วยชาวไทย โดยการเปรียบเทียบกับ การคำนวณค่าพารามิเตอร์จากระดับยา  $C_{peak}$  และ  $C_{trough}$  ที่ภาวะคงที่ เพื่อคัดเลือกสมการที่มีความแม่นยำที่สุดและนำสมการดังกล่าวมาสร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซินเพื่อให้ระดับยาตามเป้าหมายที่มีค่า  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ซึ่งเป็นค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีที่สุดในการแสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาด้วยแวนโคมัยซิน [5, 53]

การศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินินคำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault ตั้งแต่ 30 มิลลิลิตรต่อนาทีและได้รับการเจาะวัดระดับยาแวนโคมัยซินทั้ง  $C_{peak}$  และ  $C_{trough}$  ที่ภาวะคงที่ทั้งหมดจำนวน 51 ราย จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่หนึ่งสำหรับใช้ในการสร้างสมการ (model group) มีผู้ป่วยจำนวน 36 ราย และกลุ่มที่สองสำหรับใช้ในการทดสอบ

สมการ (validation group) มีผู้ป่วยจำนวน 15 ราย ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4) ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่สร้างสมการ (กลุ่มที่ 1) มีอายุเฉลี่ย  $55 \pm 17$  ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย  $54.2 \pm 11.2$  กิโลกรัม ค่าซีรัมครีเอตินินเฉลี่ย  $0.77 \pm 0.35$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีค่าขจัดครีเอตินินจากสมการ Cockcroft-Gault เท่ากับ  $84.2 \pm 34.4$  มิลลิตรต่อนาที ซึ่งค่าขจัดครีเอตินินของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่าใกล้เคียงกับของผู้ป่วยในการศึกษาของ Ducharme และ Birt ซึ่งมีค่าขจัดครีเอตินินเฉลี่ยเท่ากับ 80.2 และ 97.5 มิลลิตรต่อนาทีตามลำดับ (ตารางที่ 11)

ตารางที่ 11 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและค่าเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์  
ก่อนหน้า

Method	จำนวนผู้ป่วย	ลักษณะข้อมูลพื้นฐาน (mean $\pm$ SD)				CL <sub>vanco</sub> (L/hr)	V <sub>d</sub> (L/kg)
		อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	SCr (mg/dL)	CL <sub>cr</sub> (mL/min)		
Ducharme [32]	704	44.5	73.2	N/A	80.2	4.73	0.69
Birt [44]	22	52.4 $\pm$ 14.7	71.0 $\pm$ 23.8	N/A	97.5 $\pm$ 50.8	4.75 $\pm$ 2.06	0.54 $\pm$ 0.22
Burton [45]	53	61.5 $\pm$ 13.6	78.3 $\pm$ 14.4	1.4 $\pm$ 0.5	68.7 $\pm$ 30.9	2.11	0.47
Revised Burton [45]	12	56.8 $\pm$ 12.6	65.8 $\pm$ 14.9	1.2 $\pm$ 0.5	65.0 $\pm$ 25.0	3.07 $\pm$ 1.26	0.71
Ambrose [9, 23]	90	>18yr	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
The present study	36	55.0 $\pm$ 17.0	54.2 $\pm$ 11.2	0.8 $\pm$ 0.4	84.2 $\pm$ 34.4	4.34 $\pm$ 1.83	0.84 $\pm$ 0.30

N/A: data not available

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยๆ ต่างกับค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ พบว่าค่าขจัดยาแวนโคมัยซินสัมพันธ์เชิงเส้นในทิศทางเดียวกันกับค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault (CL<sub>cr</sub>-CG) มากกว่าค่าขจัดครีเอตินินที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สมการ MDRD<sub>4</sub> โดยมีค่า pearson's correlation (r) เท่ากับ 0.60,  $P < 0.01$  และ 0.40,  $P < 0.05$  ตามลำดับ (ตารางที่ 7 ภาพที่ 10.1 และภาพที่ 10.2) ซึ่งให้ผลการศึกษาเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าค่าขจัดยาแวนโคมัยซินสัมพันธ์กับ CL<sub>cr</sub>-CG โดยมีค่า r เท่ากับ 0.63-0.77 [29, 32, 44] เมื่อสร้างสมการความสัมพันธ์ของค่าขจัดยาและค่าขจัดครีเอตินินด้วยวิธี linear regression จะได้สมการคือ  $CL_{vanco} (mL/min) = 0.529 \times CL_{cr} (mL/min) + 27.72$  มีค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ ( $R^2$ )=0.35 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ Ducharme [32] และ Birt [44] (ตารางที่ 2) ซึ่งคำนวณค่าเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้  $C_{peak}$  และ  $C_{trough}$  และสร้างสมการค่าเภสัชจลนศาสตร์ด้วยวิธี linear regression เหมือนกันโดยมี  $R^2$  ระหว่างค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault และค่าขจัดยาแวนโคมัยซินเท่ากับ 0.40 และ 0.49 ตามลำดับ

จากการศึกษาเกี่ยวกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินในอดีตซึ่งมีการเจาะวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดหลายตำแหน่ง (4-17 ตำแหน่ง) ต่อการให้ยา 1 ครั้ง [13, 14, 29] เพื่อคำนวณหาค่าขจัดยาแวนโคมัยซินและประเมินการทำงานของไตของผู้ป่วยจากค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault [13] หรือการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง [14, 29] ผลการศึกษาพบว่าค่าขจัดครีเอตินินสามารถอธิบายความผันแปรของการขจัดยาแวนโคมัยซินออกจากร่างกายถึงร้อยละ 80 ( $R^2=0.75-0.85$ ) [14, 29]

อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบผลของค่าขจัดครีเอตินินต่อการขจัดยาแวนโคมัยซินในการศึกษาที่มีการเจาะวัดระดับยาเพียง 2 ตำแหน่ง คือ เจาะวัดระดับยาที่ peak และ trough ต่อการให้ยา 1 ครั้ง พบว่าค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault สามารถอธิบายความผันแปรของการขจัดยาแวนโคมัยซินได้เพียงร้อยละ 40-49 ( $R^2 = 0.40-0.49$ ) [32, 44] ซึ่งจากการศึกษาของ Yasuhara และคณะที่ศึกษาเกี่ยวกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของคีนูปุ่นโดยประเมินการทำงานของไตจาก  $CL_{Cr}$  ที่คำนวณจาก Cockcroft-Gault จำนวน 190 รายพบว่าแวนโคมัยซินมีการขจัดยาสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจาก Cockcroft-Gault ที่มีค่าไม่เกิน 85 มิลลิลิตรต่อนาที หาก  $CL_{Cr}$  มีค่ามากกว่า 85 มิลลิลิตรต่อนาทีว่าจะถูกขจัดออกทางไตโดยสัมพันธ์แบบไม่เป็นเส้นตรงกับการทำงานของไต ทั้งนี้เนื่องจากไม่สามารถประเมินการทำงานของไตได้อย่างถูกต้องจากการคำนวณโดยใช้สมการ Cockcroft-Gault ในคนที่มีค่าขจัดครีเอตินินสูงๆ [50] ซึ่งการศึกษาของ Yasuhara และคณะสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่พบว่าตัวยาบางส่วนสามารถขจัดออกทางไตผ่านทาง tubular secretion ได้ประมาณร้อยละ 10-15 [14, 26, 29, 48] และมีการขจัดยาผ่านกระบวนการอื่นนอกเหนือจากทางไต (non renal clearance) ประมาณร้อยละ 5-10 [8-10, 26, 29, 48] ในการศึกษาที่ผู้วิจัยได้ทดลองวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่าขจัดยาแวนโคมัยซินและค่าขจัดครีเอตินินด้วย regression ในผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินินไม่เกิน 85 มิลลิลิตรต่อนาที [50] ผลการทดลองพบว่า  $R^2$  มีค่าลดลง ( $R^2=0.33$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าที่ได้ก่อนหน้านี้ ( $R^2=0.35$ )

ถึงแม้ว่าการคำนวณหาค่าขจัดครีเอตินินจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (urine 24 hour) จะเป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้ในการประเมินการทำงานของไต แต่วิธีการดังกล่าวไม่สะดวกในการปฏิบัติทางคลินิกและสามารถเกิดความคลาดเคลื่อนในการเก็บปัสสาวะได้ง่าย [74] ดังนั้นในการศึกษานี้จึงประเมินการทำงานของไตโดยอาศัยค่าขจัดครีเอตินินจากสมการ Cockcroft-Gault โดยการใช้ค่าซีรัมครีเอตินิน (SCr) อายุ เพศและน้ำหนักตัวของผู้ป่วย

จากข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (ตารางที่ 4) ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยนี้มีค่า SCr ระหว่าง 0.20-1.92 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรโดยผู้ป่วยจำนวน 19 ราย (ร้อยละ 37) มีค่า SCr น้อยกว่าค่าปกติ ( SCr 0.6-1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) [74] ต่างจากการศึกษาของ Revised burton ซึ่งผู้ป่วยในการศึกษาดังกล่าวมีค่าซีรีครีเอตินินเฉลี่ยเท่ากับ 1.2 มิลลิกรัมต่อลิตร [45] และการศึกษาของ Ducharme ซึ่งผู้ป่วยมีค่าซีรีครีเอตินินมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป [32] แต่ไม่พบการรายงานเกี่ยวกับค่า SCr ของผู้ป่วยในการศึกษาของ Birt [44] ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีค่า SCr น้อยกว่าค่าปกติมีภาวะอื่นๆ ที่ส่งผลต่อค่า SCr รวมด้วย ได้แก่ เป็นผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยโดยมีค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) น้อยกว่า 18.5 kg/m<sup>2</sup> หรือเป็นผู้ป่วยที่มี BW/IBW < 0.8 [32] จำนวน 5 ราย เป็นผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 4 ราย และเป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอื่นที่ก่อให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ เช่น โรคมะเร็ง [75] จำนวน 5 ราย เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า SCr เช่น อายุ เพศ มวลกล้ามเนื้อ [74] การที่ผู้ป่วยมีค่า SCr ต่ำกว่าปกติอาจเป็นผลเนื่องจากการสร้าง SCr ที่ลดลงจึงส่งผลทำให้ค่า SCr ในเลือดน้อยกว่าคนปกติซึ่งมิได้สะท้อนถึงการทำงานของไตที่ดียังไง

เนื่องจากสมการ Cockcroft-Gault เป็นสมการที่ถูกพัฒนามาจากอาสาสมัครเพศชาย สุขภาพดีจำนวน 249 รายที่มีค่าเฉลี่ย SCr ของผู้ป่วยแต่ละช่วงอายุระหว่าง 0.99-1.39 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร การประเมินการทำงานของไตจากค่าขจัดครีเอตินินโดยอาศัยสมการ Cockcroft-Gault จึงสามารถประเมินค่าขจัดครีเอตินินได้ในช่วงระหว่าง 30-130 มิลลิลิตรต่อนาที [76] เมื่อใช้ค่า SCr ในการคำนวณหาค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault สามารถทำนาย GFR ได้แม่นยำเพียงร้อยละ 60-70 [77] ดังนั้นเมื่อประเมินการทำงานของไตจากค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณสมการ Cockcroft-Gault ในผู้ป่วยที่มีมวลกล้ามเนื้อน้อย เช่น ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยหรือเป็นผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี อาจมีผลทำให้ประเมินการทำงานของไตคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้ อย่างไรก็ตามในทางคลินิกถือว่าการประเมินการทำงานของไตโดยการใช้ค่า SCr สำหรับคำนวณหาค่าขจัดครีเอตินินเป็นที่ยอมรับและสามารถปฏิบัติได้ง่าย และมีราคาถูกเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้วิธีอื่นๆ ในการประเมินค่าการทำงานของไต [74]

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยได้จำแนกค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย ได้แก่ ค่าขจัดยาแวนโคมัยซิน ปริมาตรการกระจายยา และ adjusted V<sub>d</sub> ตามลักษณะพื้นฐาน คือ อายุ ภาวะอ้วน และการมีภาวะโรคมะเร็ง พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีมีค่าขจัดยาแวนโคมัยซินน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าทั้งนี้เป็นผลเนื่องจากในผู้สูงอายุจะมีการทำงานของไตที่ลดลงส่งผลให้มีการขจัดยาผ่านทางไตลดลง [74] ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จำแนกตามลักษณะของผู้ป่วย

ลักษณะผู้ป่วย (จำนวน)	CL <sub>vanco</sub> (L/hr)	V <sub>d</sub> (L)	V <sub>d</sub> (L/kg)
<b>จำแนกตามอายุ</b>			
• อายุ < 40 ปี (8)	4.12 ± 1.50	30.82 ± 9.98	0.63 ± 0.31
• อายุ 40-60 ปี (12)	5.23 ± 2.22	47.53 ± 14.99	0.83 ± 0.26
• อายุ > 60 ปี (16)	3.73 ± 1.43	48.73 ± 15.11	0.94 ± 0.28
<b>จำแนกตามน้ำหนักตัว (BW/IBW)</b>			
• น้ำหนักน้อย (< 0.8) (6)	3.54 ± 0.82	37.14 ± 12.85	0.91 ± 0.31
• น้ำหนักปกติ (0.8-1.3) (28)	4.41 ± 1.99	45.79 ± 16.42	0.83 ± 0.30
• น้ำหนักมาก (>1.3) (2)	5.71 ± 0.11	45.85 ± 1.34	0.63 ± 0.01
<b>จำแนกตามการเป็นโรคมะเร็ง</b>			
• เป็นมะเร็ง (18)	4.23 ± 1.77	44.30 ± 17.69	0.86 ± 0.36
• ไม่เป็นมะเร็ง (18)	4.44 ± 1.94	44.40 ± 13.65	0.81 ± 0.23

แม้ว่าภาวะอ้วนจะมีผลในการเพิ่มการขจัดยาของแวนโคมัยซิน [32, 34, 35, 78] จากการศึกษาของ Ducharme และคณะที่ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าร้อยละ 130 ของ IBW จำนวน 108 ราย พบว่าค่าขจัดยาแวนโคมัยซินของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $P>0.05$ ) กับผู้ป่วยในกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวปกติ (น้ำหนักตัวมีค่าระหว่างร้อยละ 80-130 น้ำหนักตัวปกติ) [32] นอกจากนี้จากการศึกษาของ Bauer และ Blouin ยังชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าร้อยละ 190 ของ IBW จะมีค่าขจัดยาแวนโคมัยซินแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติ [34, 35] ในการศึกษานี้ได้วิเคราะห์ผู้ป่วยตามน้ำหนักตัวพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน ( $BW/IBW>1.3$ ) มีค่าขจัดยาแวนโคมัยซินมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยและกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น [32, 34, 35, 78] โดยพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 4 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด) เป็นผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าค่าน้ำหนักตัวมาตรฐาน (ideal body weight, IBW) โดยมีน้ำหนักตัวเท่ากับร้อยละ 148 และ 160 ของ IBW จากการคำนวณหาค่าขจัดยาแวนโคมัยซินของผู้ป่วยทั้งสองรายที่มีน้ำหนักตัวเท่ากับร้อยละ 148 และ 160 ของ IBW โดยการใช้ระดับยาในเลือดพบว่ามีความขจัดยาแวนโคมัยซินเท่ากับ 5.79 และ 5.63 ลิตรต่อชั่วโมงซึ่งมีค่าใกล้เคียงกัน ทั้งนี้เนื่องจากในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจะมีการทำงานของไตที่เพิ่มมากขึ้นเป็นผลเนื่องมาจากการ

เพิ่มจำนวนและขนาดของ nephrons หรือมีปริมาณเลือดไปที่ไตมากเพิ่มขึ้นจากการเพิ่ม cardiac output ทำให้สามารถขจัดออกนอกร่างกายได้เร็วกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า [10, 34, 35, 74] นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้จำแนกผู้ป่วยตามภาวะการมีโรคมะเร็งผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่เป็น มะเร็งมีค่าขจัดยาแวนโคมัยซินสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็ง ทั้งนี้อาจเนื่องจากภาวะมะเร็งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต [38, 39]

อย่างไรก็ตามจากปัจจัยข้อจำกัดของค่า SCr ข้อจำกัดในการใช้สมการ Cockcroft-Gault สำหรับประเมินค่าขจัดครีเอตินิน และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนโคมัยซินและมีการเจาะวัดระดับยา ทั้ง  $C_{peak}$  และ  $C_{trough}$  ในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนจำกัดอีกทั้งยังมีความหลากหลายของลักษณะข้อมูล พื้นฐาน จึงส่งผลให้เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง  $CL_{Cr}$ -CG และ  $CL_{vanco}$  ด้วย linear regression ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจระหว่าง  $CL_{Cr}$  และค่าขจัดยาแวนโคมัยซินจึงมีค่าไม่สูงนัก ( $R^2=0.35$ )

ในการศึกษานี้เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับค่าปริมาตรการกระจายตัวของ แวนโคมัยซินพบว่า  $V_d$  สัมพันธ์กับอายุและ adjusted  $V_d$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r=0.40$ ,  $P=0.02$  และ  $r=0.34$ ,  $P=0.04$ ) ดังแสดงในตารางที่ 7 ภาพที่ 11.1 และ 11.2.2. ตามลำดับ วิเคราะห์ค่าปริมาตรการกระจายตัวจำแนกตามลักษณะพื้นฐานของข้อมูลผู้ป่วยดังตารางที่ 12 ผล การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากจะมีปริมาตรการกระจายตัวยาที่มากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย โดย ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีมีปริมาตรการกระจายตัวยาเท่ากับ 0.94 ลิตรต่อกิโลกรัมเปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 40-60 ปี และอายุน้อยกว่า 40 ปี ซึ่งมีปริมาตรการกระจายตัวยาเท่ากับ 0.83 ลิตรต่อกิโลกรัม และ 0.63 ลิตรต่อกิโลกรัมตามลำดับ ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Ducharme และคณะ [32] และ Cutler และคณะ [33] โดยทั้งสองการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มี อายุเพิ่มขึ้นจะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินเพิ่มสูงขึ้น [32, 33] ทั้งนี้ Cutler และ คณะพบว่าในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย (อายุเฉลี่ยเท่ากับ 23 ปี) มีสัดส่วนของปริมาณยาที่กระจายใน พลาสมา ( $f_u$ ) ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมาก (อายุเฉลี่ยเท่ากับ 69 ปี) แต่อย่างไรก็ตาม Cutler และคณะพบว่าสัดส่วนของปริมาณยาที่กระจายในเนื้อเยื่อ ( $f_{uT}$ ) ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.001$ ) ดังนั้นจึงสันนิษฐานว่าในผู้ป่วยสูงอายุแวนโคมัยซิน จะมีการจับเนื้อเยื่อได้เพิ่มขึ้น (tissue binding) [33] นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ผลตามน้ำหนักตัว โดยจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย ( $BW/IBW<0.8$ ) ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว ปกติ ( $BW/IBW= 0.8-1.3$ ) และผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน ( $BW/IBW>1.3$ ) ดังแสดงในตารางที่ 12 ผล การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนโดยมีสัดส่วนของ  $BW/IBW$  มากกว่า 1.3 มีปริมาตรการกระจาย ตัวยาเท่ากับ 45.85 ลิตร สูงกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติหรือผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยซึ่งมีค่าปริมาตร การกระจายตัวเท่ากับ 45.79 ลิตร และ 37.14 ลิตร ตามลำดับ แต่เมื่อปรับปริมาตรการกระจาย

ด้วยตามน้ำหนักจริง (adjusted  $V_d$ ) กลุ่มที่มีน้ำหนักตัวมากที่สุดจะมีค่าเฉลี่ยของ  $V_d$  (L/kg) น้อยสุด (ตารางที่ 12) สอดคล้องกับหลายการศึกษา [32, 34, 35] ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะมีปริมาณ adipose tissue ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งนอกจากใน adipose tissue จะมีส่วนประกอบหลักเป็นไขมันแล้วยังมีส่วนประกอบที่เป็น extracellular fluid ร่วมด้วยในยาที่สามารถละลายน้ำได้ดีและมีความเป็นขั้วอาจมีการกระจายตัวเข้าสู่ extracellular fluid ทำให้ยามีปริมาตรการกระจายตัวที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม aminoglycoside [35] ในการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาตรการกระจายตัวและน้ำหนักตัวทั้งนี้อาจเนื่องจากข้อมูลน้ำหนักตัวของกลุ่มผู้ป่วยมีการกระจายน้อย (ดังภาพที่ 11.2 เนื่องจากร้อยละ 60 ของข้อมูลน้ำหนักตัวอยู่กระจายตัวในช่วง 43-65 กิโลกรัมหรือ  $\pm 1$  SD) ทำให้ไม่สามารถตรวจพบความสัมพันธ์ได้ อย่างไรก็ตามอายุหรือ adjusted  $V_d$  เพียงปัจจัยเดียวสามารถอธิบายความผันแปรของค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินได้เพียงร้อยละ 16 ( $R^2 = 0.16$ ) หรือร้อยละ 12 ( $R^2 = 0.12$ ) ผู้วิจัยจึงไม่ได้สร้างสมการการถดถอยสำหรับการทำนาย  $V_d$

จากการศึกษาเกี่ยวกับค่าเฉลี่ยของผลของแวนโคมัยซินที่มีการประเมินค่าขจัดยาแวนโคมัยซินจากการใช้  $CL_{cr}$  พบว่าส่วนใหญ่ไม่มีรายงานเกี่ยวกับการหาความสัมพันธ์ของค่าปริมาตรการกระจายตัวและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง [10, 14, 29, 32, 44, 45] ซึ่งพบว่ามีรายงานค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินเป็นค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายตัวต่อน้ำหนักตัวของกลุ่มประชากร อีกทั้งจากผลศึกษาเกี่ยวกับการหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาตรการกระจายตัวและปัจจัยอายุด้วยวิธี linear regression ในการศึกษาพบว่ามีค่า  $R^2 = 0.16$  ดังนั้นผู้วิจัยจึงนำค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายตัวต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วยซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.84 ลิตรต่อกิโลกรัมมาใช้ในการวิเคราะห์หา bias และ precision

เมื่อเปรียบเทียบความถูกต้องของค่าเฉลี่ยของผลของแวนโคมัยซินที่ได้จากคำนวณและค่าที่วัดได้จริงในกลุ่ม validation วิเคราะห์โดยคำนวณหา bias และ precision จาก mean error (ME) และ root mean square error (RMSE) [71] สมการค่าเฉลี่ยของผลของแวนโคมัยซินที่นำมาเปรียบเทียบได้แก่ สมการของ Ducharme [32], Birt [44], Burton [45], Revised burton [45] และ Ambrose [9, 23] ผลการศึกษาพบว่าค่าขจัดแวนโคมัยซินที่ได้พัฒนาจากข้อมูลผู้ป่วยในกลุ่มที่สร้างสมการ (กลุ่มที่ 1) ให้ค่า bias น้อยที่สุด และมีค่า precision มากที่สุด โดยมี ME (95% CI) ของค่าขจัดแวนโคมัยซินเท่ากับ 0.02 (-0.39, 0.43) ลิตรต่อชั่วโมง ( $P=0.91$ ) และ RMSE เท่ากับ 0.72 ลิตรต่อชั่วโมง ในการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบความถูกต้องของค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินพบว่ามี ME (95% CI) เท่ากับ 3.87 (-4.31, 12.04) ลิตร ( $P = 0.33$ ) และ RMSE เท่ากับ 14.77 ลิตร ดังนั้นจึงนำสมการดังกล่าวไปใช้ในการสร้างโนโมแกรมเพื่อให้ได้  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 และมีระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ในช่วง 10-20

มิลลิกรัมต่อลิตร [5, 53, 72] เพื่อให้เป็นประโยชน์ในการกำหนดขนาดยาเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับยาแวนโคมัยซิน ดังแสดงในตารางที่ 10

จากแนวทางการรักษาด้วยแวนโคมัยซินในปัจจุบันแนะนำให้ขนาดยาตามน้ำหนักตัว (weight based dosing) เท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8-12 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ( $CL_{Cr}$  เท่ากับ 70-100 มิลลิลิตรต่อนาที) หรือกำหนดให้ขนาดยาเริ่มต้น (Loading dose, LD) เท่ากับ 25-30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมสำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่มีอาการรุนแรงเพื่อให้ได้ระดับยาต่ำสุดในเลือดเท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรโดยหวังผลให้มี  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 [1, 5] Chung และคณะได้ประเมินความเหมาะสมของการให้ขนาดยาแวนโคมัยซินตามแนวทางที่กำหนดคือ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MRSA และมีค่า  $CL_{Cr}$  มากกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีจำนวน 50 ราย โดยมีการเจาะวัดระดับยาต่ำสุดที่ภาวะคงที่ ผลการศึกษาพบว่าเมื่อให้ยาในขนาดดังกล่าวผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 70 ยังมีระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่ง Chung และคณะแนะนำว่าการให้แวนโคมัยซินขนาด 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมงอาจไม่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว [57] นอกจากนี้ Truong และคณะได้ประเมินความสำคัญของการให้ขนาดยาเริ่มต้นเท่ากับ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่มีอาการรุนแรงจำนวน 31 ราย ผลการศึกษาพบว่าถึงแม้มีการให้ LD ในผู้ป่วยกลุ่มนี้แต่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 32 ที่มี  $AUC_{24}/MIC$  ตามเป้าหมายใน 24 ชั่วโมงแรก [67] นอกจากนี้มีเพียงการศึกษาเดียวที่ได้ประเมินผลการรักษาของการให้ขนาดยาตามแนวทางที่แนะนำโดย Hall และคณะได้ศึกษาอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดที่ได้รับขนาดยาแวนโคมัยซินเริ่มต้นตามแนวทางการรักษาที่มีขนาดเท่ากับ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ขนาดยาตามแนวทางการรักษา ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตายระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน [66] ในการศึกษานี้ได้สร้างโนโมแกรมแวนโคมัยซินโดยไม่ได้กำหนดขนาดยาตามน้ำหนักตัวหรือกำหนดให้มีขนาดยาเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีค่า  $CL_{Cr}$  ตั้งแต่ 30 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยที่มี  $CL_{Cr}$  มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิลิตรต่อนาทีจะมีค่าครึ่งชีวิตของยาโดยเฉลี่ยประมาณ 6-24 ชั่วโมง [14, 29] ดังนั้นเมื่อได้รับยาแวนโคมัยซินระดับยาจะเข้าสู่ภาวะคงที่ได้เร็วภายใน 48-72 ชั่วโมง

ขนาดยาแวนโคมัยซินของโนโมแกรมในการศึกษานี้ถูกกำหนดขึ้นโดยใช้น้ำหนักตัวและค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault ซึ่งโนโมแกรมที่ได้จะมีรูปแบบใกล้เคียงกับโนโมแกรมจากการศึกษาของ Kullar [19] และการศึกษาของ Leu [20] แต่ต่างจากการศึกษาก่อนหน้าโดยที่ในการศึกษานี้กำหนดให้มีเป้าหมายการรักษาคือให้มีค่า  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 และมีระดับยาต่ำสุดในเลือดอยู่ในช่วง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร



ในปัจจุบันพบว่ามีการศึกษาที่พัฒนาโนโมแกรมโดยให้มีเป้าหมายของการรักษาที่มี  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 คือ การศึกษาของ Brown และคณะ [21] ซึ่งโนโมแกรมดังกล่าวมีการกำหนดขนาดยาในโดยใช้ค่าจัดครีเอตินินจากสมการ Cockcroft-Gault เพียงค่าเดียว และไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดเกี่ยวกับน้ำหนักตัวโดยคาดว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับขนาดยาตามโนโมแกรมจะมีระดับยาต่ำสุดในเลือดไม่เกิน 20 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวต่างกันแต่มีการทำงานของไตเท่ากันจะได้รับขนาดยาแวนโคไมซินขนาดเท่ากัน [21]

จากการศึกษาเกี่ยวกับค่าเภสัชจลนศาสตร์พบว่าน้ำหนักตัวเป็นปัจจัยหนึ่งที่สัมพันธ์กับปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคไมซิน โดยในผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นจะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น [32, 34, 35, 78] แม้ว่าค่าจัดยาแวนโคไมซินจะเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดขนาดยาให้ได้  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ซึ่งเป็นค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีที่สุดที่แสดงถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาแวนโคไมซิน อย่างไรก็ตามหลายการศึกษาพบว่าระดับยาต่ำสุดในเลือดสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตของแวนโคไมซิน [55, 58, 62] ดังนั้นการให้แวนโคไมซินโดยกำหนดให้มี dosing interval ที่เท่ากันในผู้ป่วยที่มีค่า  $CL_{Cr}$  เท่ากันแต่น้ำหนักตัวต่างกันย่อมทำให้เกิดข้อสงสัยเกี่ยวกับระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ของโนโมแกรมดังกล่าว [21]

เนื่องจากค่า  $V_d$  สัมพันธ์กับ  $CL_{vanco}$  และ  $k_e$  โดย  $k_e$  เป็นผลที่ได้จาก  $CL_{vanco}$ หารด้วย  $V_d$  [9, 10] หากผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นย่อมทำให้  $V_d$  มีค่าเพิ่มขึ้นส่งผลให้ค่า  $k_e$  มีค่าลดลง ซึ่งจะทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิตที่นานขึ้น ดังนั้นในการกำหนดขนาดยาเพื่อให้ได้เป้าหมาย  $AUC_{24}/MIC$  ที่ต้องการในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเท่ากัน ขนาดยาต่อวันในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีค่าเท่ากัน แต่เมื่อคำนวณขนาดยาต่อน้ำหนักตัวจะพบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่าจะได้ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย Reynold และคณะได้เปรียบเทียบผลของการได้ระดับยาต่ำสุดตามเป้าหมายและการเกิดพิษต่อไตระหว่างการให้ยาตามแนวทางการรักษาเดิมที่แนะนำคือขนาด 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8-12 ชั่วโมงและการให้ยาตามแนวทางใหม่โดยกำหนดให้มีขนาดยาเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมงและ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนโดยมีน้ำหนักตัวมากกว่า 140% ของ IBW และมีค่า  $CL_{Cr}$  มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิตรต่อนาที ผลการศึกษาพบว่าทำให้ขนาดยาตามแนวทางใหม่ทำให้ผู้ป่วยมีระดับยาต่ำสุดที่ภาวะคงที่ในช่วง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตรจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาตามแนวทางเดิมโดยคิดเป็นร้อยละ 59 เปรียบเทียบขนาดยาเดิมร้อยละ 36 ( $P=0.006$ ) นอกจากนี้ยังพบว่าแม้อัตราการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนที่ได้รับขนาดยา 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมงหรือ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก

24 ชั่วโมงมีการเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ทุก 8-12 ชั่วโมงโดยคิดเป็นร้อยละ 2.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 3.1 ( $P=1$ ) [79]

ในการกำหนดช่วงระยะเวลาการให้ยา (dosing interval) ในโนโมแกรมนี้กำหนดให้ dosing interval ให้มีค่าเท่ากับ 1-2 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยาซึ่งคำนวณโดยการใช้ปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าขจัดยาแวนโคมัยซินซึ่งได้จากสมการ และกำหนดให้ระดับต่ำสุดที่ภาวะคงที่เมื่อได้รับยาตามโนโมแกรมมีค่าไม่น้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตรเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเชื้อดื้อยาแฝง [5] และมีค่าไม่เกิน 20 มิลลิกรัมต่อลิตรเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อไต [55, 58, 62] สำหรับการบริหารยาตามโนโมแกรมนี้กำหนดให้ระยะเวลาในการบริหารยาเท่ากับ 2 ชั่วโมงในทุกช่วงขนาดของการให้ยา เพื่อให้มีอัตราการบริหารยาสูงสุดไม่เกิน 15 มิลลิกรัมต่อนาที [26] เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ red man syndrome และให้เกิดความสะดวกในการบริหารยาแก่ผู้ป่วย

จากการศึกษาของ Patel และคณะซึ่งจำลองรูปแบบการให้ขนาดยาแวนโคมัยซินโดยใช้โปรแกรม Monte Carlo ในการกำหนดขนาดยาเพื่อให้ได้ค่า  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 โดยกำหนดให้ค่า MIC ของเชื้อ MRSA มีค่าระหว่าง 0.5-2.0 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตตั้งแต่ 20-120 มิลลิตรต่อนาที พบว่าเมื่อระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่เท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรจะทำให้ผู้ป่วยได้  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 โดยค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียต้องมีค่าไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อลิตร [72] การกำหนดค่า MIC ที่ได้สอดคล้องกับการรายงานค่า MIC ของเชื้อ *S. aureus* ต่อยาแวนโคมัยซินของ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ที่พบข้อมูลของค่า MIC ของเชื้อ *S. aureus* เท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร [80] ปัจจุบันมีการตรวจวัดค่า MIC ของเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยบางรายพบว่า เชื้อ MRSA ที่ตรวจพบมีค่า MIC ต่อแวนโคมัยซินเท่ากับ 1.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แม้ว่าค่าที่ได้อาจไม่ได้แสดงถึงการกระจายของข้อมูลค่า MIC ของเชื้อ *S. aureus* ต่อแวนโคมัยซินอย่างแท้จริง แต่ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับยาต่ำสุดในเลือดและค่า AUC ของแวนโคมัยซิน อีกทั้งยังไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับการรายงานค่า MIC ของเชื้อ MRSA ต่อแวนโคมัยซินในงานวิจัยนี้กำหนดให้ขนาดยาตามโนโมแกรมมีเป้าหมายของค่า  $AUC_{24}/MIC$  มากกว่าหรือเท่ากับ 400 โดยกำหนดค่า MIC ของเชื้อ MRSA ต่อแวนโคมัยซินเท่ากับ 1.5 ตามความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ได้โนโมแกรมที่มีขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับเชื้อที่มีแนวโน้มว่าจะมีการดื้อยาเกิดขึ้น (เนื่องจากค่า MIC เป็นค่าที่ถูกกำหนดขึ้นและการกำหนดขนาดยาในโนโมแกรมเพื่อให้ได้  $AUC_{24}/MIC$  ตามเป้าหมายเป็นการกำหนดโดยอาศัยขนาดยาต่อวันหารด้วยค่าขจัดยาแวนโคมัยซินที่ได้จากสมการ ดังนั้น  $AUC_{24}/MIC$  จึงเป็นการประมาณค่าที่คาดว่าจะได้จากการให้ยาตามโนโมแกรมดังกล่าว) แม้ว่าค่าการคำนวณหา AUC เพื่อให้ได้ค่าที่แท้จริงของผู้ป่วยต้องมีการเจาะวัดระดับยาหลายตำแหน่ง แต่การเจาะวัดระดับยาที่ภาวะคงที่อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง คือ  $C_{peak}$  และ  $C_{trough}$  สามารถ



ประเมินค่า AUC ของผู้ป่วยได้แม่นยำมากกว่าการเจาะวัดระดับยาที่  $C_{trough}$  เพียงตำแหน่งเดียว [73] ดังนั้นเมื่อมีการให้ขนาดยาแวนโคมัยซินตามโนโมแกรมควรมีการเจาะวัดระดับยาแวนโคมัยซินที่ภาวะคงที่อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง คือ  $C_{peak}$  และ  $C_{trough}$  เพื่อคำนวณหาค่าชจัดยาที่แท้จริงของผู้ป่วยโดยหวังผลเพื่อให้ได้  $AUC_{24}/MIC$  ที่มีค่าใกล้เคียงกับค่าจริงของผู้ป่วยมากที่สุด แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพื่อประเมินความเหมาะสมของการใช้โนโมแกรมดังกล่าวต่อไปในอนาคต

