

## การใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กหัวใจพิการแต่กำเนิด ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วรรณภา หินวิเศษ<sup>1</sup>, ปฏิวัติ ปลั่งกลาง<sup>2</sup>, สมบูรณ์ สุขอนุศาสตร์<sup>2</sup>, วีรุฒิ สุมา<sup>2</sup>, ยุพาพร ปรีชากุล<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>เภสัชกร ฝ่ายเภสัชกรรม ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

<sup>2</sup>นักศึกษาระดับปริญญาตรี สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

<sup>3</sup>รองศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

\*ติดต่อผู้พิมพ์: ยุพาพร ปรีชากุล สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

โทรศัพท์: 043-202378 โทรสาร: 043-202379 อีเมล: yuppre@kku.ac.th

### บทคัดย่อ

#### การใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กหัวใจพิการแต่กำเนิด ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วรรณภา หินวิเศษ<sup>1</sup>, ปฏิวัติ ปลั่งกลาง<sup>2</sup>, สมบูรณ์ สุขอนุศาสตร์<sup>2</sup>, วีรุฒิ สุมา<sup>2</sup>, ยุพาพร ปรีชากุล<sup>3\*</sup>

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2562; 15(1) : 105-120

รับบทความ : 8 พฤษภาคม 2561

แก้ไขบทความ: 18 กรกฎาคม 2561

ตอบรับ: 14 สิงหาคม 2561

โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดเป็นความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจหรือหลอดเลือดใหญ่ที่มีมาแต่กำเนิดซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจหรือการติดเชื้อหลังการผ่าตัดหัวใจ โดยเชื่อที่เป็นสาเหตุสำคัญคือ methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) แวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้เพื่อรักษาและป้องกันการติดเชื้อชนิดนี้แม้ว่าจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และมีราคาแพงก็ตาม ด้วยข้อจำกัดของการมีช่วงห่างในการรักษาและการเกิดพิษที่แคบจึงทำการศึกษาค่าการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดและช่วงการให้ยา การบริหารยา ระยะเวลาการให้ยา การติดตามการใช้ยา ผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ของยา **วิธีดำเนินการวิจัย:** เก็บข้อมูลย้อนหลังการใช้ยาแวนโคมัยซินจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยเด็กตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 18 ปีที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ๕ ได้รับยาแวนโคมัยซิน และสามารถสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วยในได้ระยะเวลา 2 ปี ระหว่างเดือนกรกฎาคม 2553 ถึงเดือนมิถุนายน 2555 ส่วนเกณฑ์การคัดออกคือผู้ป่วยมีประวัติการใช้ยาแวนโคมัยซินในฐานข้อมูลแต่ไม่สามารถสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วยในได้ ไม่มีประวัติการใช้ยาแวนโคมัยซินในเวชระเบียน หรือข้อมูลการศึกษาไม่ครบถ้วน วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงผลการศึกษาเป็นความถี่และร้อยละ การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจริยธรรมจากสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน 137 ราย ผ่านเกณฑ์การคัดกรอง 86 ราย พบว่า มีการระบุข้อบ่งใช้ตามผลการเพาะเชื้อร้อยละ 7.0 ใช้เพื่อป้องกันร้อยละ 3.5 ข้อบ่งใช้อื่นร้อยละ 61.6 และไม่สามารถประเมินข้อบ่งใช้ได้ร้อยละ 27.9 ขนาดและช่วงการให้ยาเหมาะสมร้อยละ 82.6 อัตราการให้ยาเหมาะสมร้อยละ 96.5 และสารน้ำเหมาะสมร้อยละ 57.0 ตามลำดับ ระยะเวลาการให้ยาเหมาะสมร้อยละ 95.3 การติดตามการใช้ยาพบว่า ติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดร้อยละ 76.7 ค่าครีเอตินินร้อยละ 75.6 วัดระดับยาร้อยละ 57.0 วัดความดันโลหิตขณะให้ยาร้อยละ 93.0 วัดอุณหภูมิร่างกายร้อยละ 95.4 แต่ตรวจปัสสาวะเพียงร้อยละ 43.3 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบเกล็ดเลือดต่ำร้อยละ 17.7 พิษต่อไตร้อยละ 7.0 และเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 1.2 และผลการรักษาพบว่าให้การรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินเดี่ยวร้อยละ 51.2 และให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่นร้อยละ 48.8 ซึ่งผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเท่ากับคือร้อยละ 36.0 **สรุปผลการศึกษา:** การให้ยาแวนโคมัยซินส่วนมากใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ไข้สูงเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสเลือด ไข้สูงเฉียบพลัน ปอดบวม เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ติดเชื้อที่ผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนังเป็นหลัก ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับขนาดยา การบริหารยา และระยะเวลาการให้ยาที่เหมาะสม ผลการรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้น สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนโคมัยซินควรได้รับการติดตามการใช้ยาเพื่อให้เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยสูงสุด

**คำสำคัญ:** แวนโคมัยซิน, โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด, ผู้ป่วยเด็ก



## Use of vancomycin in pediatric patients with congenital heart disease at Queen Sirikit Heart Center of The Northeast Khon Kaen University

Wanapa Hinwiset<sup>1</sup>, Patiwat Plangklang<sup>2</sup>, Somboon Sukanusat<sup>2</sup>, Weerawooth Sooma<sup>2</sup>, Yupaporn Preechagoon<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Pharmacist, Pharmacy department, Queen Sirikit Heart Center, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand

<sup>2</sup>Bachelor of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand

<sup>3</sup>Associate Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand

\*Corresponding author: Yupaporn Preechagoon, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand,

Tel: 043-202378, Fax: 043-202379, Email: yuppre@kku.ac.th

### Abstract

#### Use of vancomycin in pediatric patients with congenital heart disease at Queen Sirikit Heart Center of The Northeast Khon Kaen University

Wanapa Hinwiset<sup>1</sup>, Patiwat Plangklang<sup>2</sup>, Somboon Sukanusat<sup>2</sup>, Weerawooth Sooma<sup>2</sup>, Yupaporn Preechagoon<sup>3\*</sup>

IJPS, 2019; 15(1) : 105-120

Received: 8 May 2018

Revised: 18 July 2018

Accepted: 14 August 2018

Congenital heart disease (CHD) is a defect in the structure of the heart and great vessels which is presented at birth. The CHD is high risk of infection such as infective endocarditis (IE) and postoperative septic complications from cardiac surgery. One of microorganism is methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Vancomycin is used for treatment and prevention MRSA infection. Vancomycin also has narrow therapeutic index and many adverse drug reactions. However, it is expensive medication. For these reason, in this study has studied use of vancomycin in the pediatric patients with congenital heart disease i.e. indication, dosage, interval, administration, duration, laboratory monitoring of efficacy and safety, outcome, and adverse drug reactions in pediatric patients with congenital heart disease at Queen Sirikit Heart Center of The Northeast Khon Kaen University. **Method:** The data was retrospectively collected from inpatients medical record who received vancomycin at Queen Sirikit Heart Center of The Northeast Khon Kaen University. Inclusion criterias were congenital pediatric patients age from 0 to 18 years old who received vancomycin and was able to search for inpatient medical record for 2 years. Exclusion criteria included patients who had vancomycin usage history but unable to be searched for inpatient medical record, did not use of vancomycin, or uncompleted medical records information from July 2010 to June 2012. Results were shown in frequency and percentage. The study was approved from the clinical ethics committee of Khon Kaen University in accordance with the declaration of Helsinki. **Result:** Vancomycin was used in 137 patients but only 86 patients were recruited into the study. Indications were documented therapy and prophylaxis of 7.0% and 3.5%, respectively. Others and unevaluated indications were 61.6% and 27.9% respectively. Dosage and interval, rate of administration, and fluids were appropriate in 82.6%, 96.5% and 57.0%, respectively. Appropriate duration was reported to be 95.3%. Laboratory monitoring of efficacy and safety have been prescribed in the patients i.e. complete blood count, serum creatinine, vancomycin level, blood pressure, body temperature and urinalysis of 76.7%, 75.6%, 57.0%, 93.0%, 95.4%, and 43.3%, respectively. Adverse drug reactions including thrombocytopenia, nephrotoxicity, and neutropenia were occurred 17.7%, 7.0%, and 1.2%, respectively. Patients were treated by monotherapy and combination therapy of 51.2% and 48.8%, respectively. The treatments by monotherapy and combination therapy were equally improved of 36.0%. **Conclusion:** This study found most of patients who receive vancomycin were sepsis, acute febrile illness, pneumonia, meningitis and complicated skin and soft tissue infection which had been diagnosed with appropriate dose, administration of vancomycin in rate, duration and diluent. Most of patients had better treatment result. Mainly common adverse drug reaction was thrombocytopenia. Therefore in patients who receive vancomycin should continue monitoring use of vancomycin for most efficacy and safety.

**Keywords :** Vancomycin, Congenital heart disease, pediatric patients

## บทนำ

โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) เป็นความบกพร่องของโครงสร้างหัวใจหรือหลอดเลือดใหญ่ที่มีมาแต่กำเนิด โรคดังกล่าวมีหลายชนิดซึ่งที่พบส่วนใหญ่จะมีขีดขวางการไหลเวียนของเลือดในหัวใจหรือเส้นเลือดที่ใกล้กับหัวใจ โดยโรคนี้พบได้ 1.2 รายต่อทารกแรกเกิดที่มีชีวิต 1000 ราย (Chaikitpinyo et al., 2014) ซึ่งส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา ยกเว้นในกรณีที่โรคมีความซับซ้อนจึงอาจพิจารณาการรักษาด้วยยาหรือการผ่าตัด ผู้ป่วยโรคหัวใจพิการตั้งแต่กำเนิดมีอุบัติการณ์การเกิดเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ (infective endocarditis) 6.1 รายต่อผู้ป่วยเด็ก 1,000 ราย (Rushani D et al., 2013) ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เป็นผลมาจากการผ่าตัดหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular surgery) การติดเชื้อที่มีอยู่แล้ว (previous infection) การทำหัตถการทางช่องปาก (dental procedure) โดยเชื้อสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการติดเชื้อหลังผ่าตัดในผู้ป่วยเด็กที่เปิดหน้าอกคือ เชื้อ methicillin-resistants *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Katayanagi T, 2015) ซึ่งการป้องกันหรือรักษาภาวะติดเชื้อเหล่านั้นส่วนใหญ่จะใช้ยาปฏิชีวนะแวนโคมัยซินร่วมกับเซฟาโซลิน (Engelman R, 2007) แวนโคมัยซินเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA และใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยาคลุ่มเพนิซิลลิน แต่หากใช้เกินความจำเป็นอาจจะทำให้เกิดอุบัติการณ์ vancomycin-resistants *Staphylococcus aureus* (VRSA), vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (VRSE) และ vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) เพิ่มสูงขึ้น (HICPAC, 1995) นอกจากนี้ยาแวนโคมัยซินยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ หลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) พิษต่อไต (nephrotoxicity) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) พิษต่อหู (ototoxicity) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และเรดแมนซินโดรม (Red Man Syndrome) (Marinho et al., 2013) ซึ่งศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น มีการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็ก ที่ได้รับการรักษาโรคหัวใจพิการตั้งแต่กำเนิด ถึงแม้จะมีการศึกษาการใช้ยาแวนโคมัยซินในเด็ก โดยทบทวนข้อบ่งชี้ ขนาดของการให้ยา และการบริหารยา ข้อมูลทางจุลชีววิทยา การติดตามระดับยาในเลือด การทำงานของไต ผลลัพธ์การรักษา และ อาการไม่พึงประสงค์ พบว่า มีข้อบ่งชี้เป็นไปตามแนวทางการรักษาของ HICPAC มีขนาดและระยะเวลาของการให้ยาเหมาะสม เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่ำ โดยแบ่งเป็น Red Man Syndrome ร้อยละ 10.5 หลอด

เลือดดำอักเสบร้อยละ 57.9 เกล็ดเลือดต่ำร้อยละ 26.3 และ เม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 5.3 ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วยร้อยละ 60.4 (Hing et al., 2004) แต่ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการรักษาด้วยโรคหัวใจพิการตั้งแต่กำเนิด ดังนั้นทางคณะผู้จัดทำต้องการทบทวนและศึกษาการใช้ยาดังกล่าว โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาและทบทวนข้อบ่งชี้ของยาแวนโคมัยซินที่แพทย์สั่งจ่ายให้กับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจตั้งแต่กำเนิด ทบทวนขนาดการใช้และการบริหารยา การติดตามการใช้ยาแวนโคมัยซิน ศึกษาผลการรักษาของยาแวนโคมัยซิน และศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ของยาแวนโคมัยซิน

## วิธีดำเนินการวิจัย

เป็นการเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยเกณฑ์การคัดเลือกคือ ผู้ป่วยเด็กตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 18 ปีที่เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินทางหลอดเลือดดำและเข้ารับการรักษาที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่นที่สามารถสืบค้นเวชระเบียนได้ ส่วนเกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยมีประวัติการใช้ยาแวนโคมัยซินแต่ไม่สามารถสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วยในได้ ไม่มีประวัติการใช้ยาแวนโคมัยซินในเวชระเบียนผู้ป่วยใน หรือข้อมูลที่ต้องการศึกษาไม่สมบูรณ์ ระยะเวลาการศึกษา 2 ปี ระหว่างเดือนกรกฎาคม 2553 ถึงเดือนมิถุนายน 2555 วิเคราะห์ผลการศึกษาในเชิงปริมาณโดยแสดงผลการศึกษาเป็นจำนวนและร้อยละ การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจริยธรรมจากสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่ HE551179) โดยเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย คือ แบบบันทึกข้อมูล เวชระเบียน และโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ได้แก่ ไมโครซอฟท์เวิร์ด (Microsoft Word) และ ไมโครซอฟท์ เอกซ์เซล (Microsoft excel) ประเมินข้อบ่งชี้ของยาแวนโคมัยซินโดยยึดตามเกณฑ์ของ HICPAC (Healthcare Infection Control Practice Advisory Committee) ซึ่งมีข้อบ่งชี้ของยา ดังต่อไปนี้ 1) ใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อแบบรุนแรงที่มีสาเหตุมาจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อต่อยากลุ่มเบต้าแลคแทม ( $\beta$ -lactam) เช่น MRSA และ MRSE เป็นต้น 2) ใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกในผู้ป่วยที่แพ้ยาคลุ่มเพนซิลลิน 3) เพื่อป้องกันการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด (surgical site infection) และการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ (infective endocarditis) ในผู้ป่วยที่จะผ่าตัดหัวใจที่ความเสี่ยงต่อการติด

เชื้อ MSRA และ MRSE เช่น ผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจ และ 4) ใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงก่อนทำหัตถการ ในด้านความเหมาะสมของขนาด ช่วงเวลาการให้ยา อัตราการให้ยาใช้เกณฑ์จาก Pediatric Dosage Handbook 17<sup>th</sup> Edition และใช้เอกสารอ้างอิงของ Pediatric Dosage Handbook ส่วนสารน้ำทั้งชนิดและปริมาณ ใช้เกณฑ์ของ Handbook on Injectable Drugs 16<sup>th</sup> Edition การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ หากไม่สอดคล้องกับเกณฑ์จะถือว่าไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้น แต่หากสอดคล้องกับเกณฑ์ จะประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ โดยการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จะประเมินเมื่อผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยาแวนโคมัยซิน หลังจากนั้นจะประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาแวนโคมัยซินด้วย Naranjo's algorithm ซึ่งได้ผลออกมา 2 ระดับได้แก่ น่าจะใช้ (probable) และ อาจจะใช้ (possible) แยกตามประเภทการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้

- 1) เกณฑ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ คือ มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count, ANC) ต่ำกว่า 1,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร โดยคำนวณได้จากสูตร  $ANC = WBC(\text{cell}/\mu\text{l}) \times (\%neutrophil/100 + \%bands/100)$
- 2) เกณฑ์การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ คือ มีปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $100 \times 10^3$  ต่อไมโครลิตร ในช่วงของการให้ยา
- 3) เกณฑ์การเกิดพิษต่อไต คือ มีระดับความเข้มข้นของครีเอตินินในเลือดเพิ่มสูงขึ้นมากกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือ ร้อยละ 50 จากค่าเริ่มต้นของผู้ป่วย
- 4) เกณฑ์การเกิดหลอดเลือดดำอักเสบคือมีการบันทึกว่ามีภาวะหลอดเลือดดำอักเสบในเวชระเบียน
- 5) เกณฑ์การเกิด Red Man Syndrome คือ มีการบันทึกว่ามีภาวะ Red Man Syndrome ในเวชระเบียน และ
- 6) เกณฑ์การเกิดพิษต่อหูคือมีการระบุว่ามีสูญเสียการได้ยิน (hearing loss) ในเวชระเบียน โดยมีขั้นตอนการศึกษาวิจัยคือ 1) ศึกษาที่มาและความสำคัญของปัญหา 2) กำหนดชื่อเรื่องและวัตถุประสงค์ของการวิจัย 3) ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 4) สร้างกรอบแนวคิดงานวิจัย 5) สร้างแบบเก็บข้อมูล 6) เสนอโครงร่างงานวิจัย 7) เก็บข้อมูล และ 8) วิเคราะห์และสรุปข้อมูล

Syndrome คือ มีการบันทึกว่ามีภาวะ Red Man Syndrome ในเวชระเบียน และ 6) เกณฑ์การเกิดพิษต่อหูคือมีการระบุว่ามีสูญเสียการได้ยิน (hearing loss) ในเวชระเบียน โดยมีขั้นตอนการศึกษาวิจัยคือ 1) ศึกษาที่มาและความสำคัญของปัญหา 2) กำหนดชื่อเรื่องและวัตถุประสงค์ของการวิจัย 3) ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 4) สร้างกรอบแนวคิดงานวิจัย 5) สร้างแบบเก็บข้อมูล 6) เสนอโครงร่างงานวิจัย 7) เก็บข้อมูล และ 8) วิเคราะห์และสรุปข้อมูล

## ผลการศึกษา

### ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาแวนโคมัยซินในระยะเวลา 2 ปี ระหว่างเดือนกรกฎาคม 2553 ถึงเดือนมิถุนายน 2555 มีผู้ป่วยทั้งหมด 137 ราย แต่เข้าเกณฑ์การศึกษา 86 ราย โดยจำแนกตามเพศ พบว่า มีเพศชาย 42 ราย (ร้อยละ 48.8) และเพศหญิง 44 ราย (ร้อยละ 51.2) ในจำนวนที่ใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีจำนวนวันนอนมากกว่า 2 สัปดาห์ขึ้นไปจนถึง 4 สัปดาห์ 43 ราย (ร้อยละ 50.0) สำหรับหอผู้ป่วยที่มีการส่งจ่ายยาแวนโคมัยซินมากที่สุด ได้แก่ หอผู้ป่วยกุมารเวชกรรม 53 ราย (ร้อยละ 61.6) รองลงมาคือหอผู้ป่วยวิกฤติศัลยกรรม 17 ราย (ร้อยละ 19.8) หอผู้ป่วยวิกฤติกุมารเวชกรรม 10 ราย (ร้อยละ 11.6) และไม่มีข้อมูล 6 ราย (ร้อยละ 7.0) ตามลำดับโดยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
<b>เพศ</b>	
ชาย	42 (48.8)
หญิง	44 (51.2)
<b>จำนวนวันนอน</b>	
1 วัน - 2 สัปดาห์	23 (26.7)
>2 สัปดาห์ - 4 สัปดาห์	43 (50.0)
>1 เดือน - 2 เดือน	13 (15.1)
>2 เดือน - 3 เดือน	5 (5.8)
>3 เดือน	2 (2.3)
<b>หอผู้ป่วยที่ส่งจ่ายยา</b>	
หอผู้ป่วยกุมารเวชกรรม (PED)	53 (61.6)
หอผู้ป่วยวิกฤติกุมารเวชกรรม (PICU)	10 (11.6)
หอผู้ป่วยวิกฤติศัลยกรรม (SICU)	17 (19.8)
ไม่มีข้อมูล	6 (7.0)

## ชนิดของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ชนิดการทำหัตถการ และชนิดของเชื้อก่อโรค

สำหรับชนิดของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด พบว่า ส่วนใหญ่เป็นชนิดโรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (patent ductus arteriosus) ซึ่งมีจำนวน 35 ราย (ร้อยละ 27.1) รองลงมา เป็นชนิดผนังกันหัวใจห้องล่างรั่ว (ventricular septal defect) จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 16.4) ผนังกันหัวใจห้องบนรั่ว (atrial septum defect) จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 14.1) โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียวซึ่งมีความผิดปกติ 4 อย่าง ได้แก่ทางออกเส้นเลือดไปปอดตีบ ผนังหัวใจห้องล่างขวาหนาและหัวใจด้านขวาโต หลอดเลือดเอออร์ตาคร่อมอยู่ระหว่างผนังกันหัวใจห้องล่างและมีรูรั่วที่ผนังกันหัวใจห้องล่างขวาและซ้าย (tetralogy of fallot) จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 10.9) ลิ้นหัวใจพัลโมนารีตีบแคบ (Pulmonary stenosis) จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 3.9) ซึ่งพบเท่ากับภาวะที่มีเส้นเลือดแดงใหญ่เพียงเส้นเดียวออกจากหัวใจ (Truncus arteriosus) ภาวะตีบตันของเส้นเลือดแดงใหญ่เอออร์ตา (Coarctation of the aorta) จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.6) และลิ้นหัวใจเอออร์ติคตีบ (Aortic stenosis) จำนวน 1 ราย

(ร้อยละ 0.8) ตามลำดับ โดยที่ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจเป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดหลายชนิดรวมกันได้ สำหรับชนิดการทำหัตถการ พบว่า มีผู้ป่วย 61 ราย (ร้อยละ 70.9) ที่ต้องได้รับการผ่าตัดหัวใจ เช่น การทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass grafting) และการผ่าตัดซ่อมแซมหรือเปลี่ยนลิ้นหัวใจ นอกจากนี้ยังพบว่า มีจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 10.5) ที่ต้องทำหัตถการโดยการสอดสายสวนหัวใจ เช่น การตรวจวินิจฉัยโรคการทำบอลลูน (balloon) เป็นต้น ส่วนผู้ป่วยที่ต้องรักษาโดยไม่ทำหัตถการ พบว่า มีจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 17.4) สำหรับผลการเพาะเชื้อ พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 66 ราย (ร้อยละ 76.7) ไม่มีผลเพราะเชื้อหรือไม่ติดเชื้อ โดยมีส่วนน้อยที่มีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย ซึ่งชนิดของเชื้อก่อโรคที่พบส่วนใหญ่เป็น coagulase negative *Staphylococci* จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 8.1) รองลงมาจะเป็นกลุ่ม *Pseudomonas spp.* ซึ่งพบ 3 ราย (ร้อยละ 3.5) ซึ่งผู้ป่วยที่มีผลการเพาะเชื้อเหล่านี้มีทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ สำหรับการแพทย์พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีรายงานการแพทย์ ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ชนิดของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ชนิดการทำหัตถการ และชนิดของเชื้อก่อโรค

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
<b>ชนิดของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด</b>	
Atrial septum defect (ASD)	18 (14.1)
Ventricular septal defect (VSD)	21 (16.4)
Patent ductus arteriosus (PDA)	35 (27.1)
Tetralogy of fallot (TOF)	14 (10.9)
Pulmonary atresia (PA)	3 (2.3)
Coarctation of the aorta (CoA)	2 (1.6)
Pulmonary stenosis (PS)	5 (3.9)
Aortic stenosis (AS)	1 (0.8)
Truncus arteriosus (TA)	5 (3.9)
<b>ชนิดของการทำหัตถการ</b>	
ผ่าตัดหัวใจ	61 (70.9)
ทำหัตถการทางช่องปาก	0 (0.0)
ทำหัตถการอื่นๆ	1 (1.2)
การตรวจสวนภายในหัวใจ	9 (10.5)
ไม่ทำหัตถการ	15 (17.4)
<b>ชนิดของเชื้อก่อโรค</b>	
Coagulase negative <i>Staphylococci</i>	7 (8.1)
Coagulase positive <i>Staphylococci</i>	1 (1.2)
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (1.2)
<i>Pseudomonas spp.</i>	3 (3.5)
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (1.2)
Other	7 (8.1)
ไม่พบเชื้อ/ไม่มีผลเพาะเชื้อ	66 (76.7)



### ประเภทการรักษา

ในด้านการรักษาสามารถแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่ม คือ รักษาด้วยยาแวนโคมัยซินเดี่ยวๆ (monotherapy) 44 ราย (ร้อยละ 51.2) และรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินร่วมกับยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นๆ (combination therapy) 42 ราย (ร้อยละ 48.8) ซึ่งชนิดของยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นๆ ที่ให้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน ส่วน

ใหญ่เป็นยาเมอโรพีเนม (meropenem) 27 ราย (ร้อยละ 61.4) รองลงมา คือ ยาากลุ่มเซฟาโลสปอริน (cephalosporins) และโคลิสติน (colistin) 5 ราย (ร้อยละ 11.4) เท่ากัน ประเภทการรักษา และยาปฏิชีวนะที่ให้ร่วมกัน ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ประเภทของการรักษาและชนิดของยาปฏิชีวนะที่ให้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน

ประเภทของการรักษา	
ให้การรักษาเดี่ยว (Monotherapy)	44 (51.2)
ให้การรักษาร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น (Combination therapy)	42 (48.8)
ชนิดของยาปฏิชีวนะที่ให้ร่วมกับยาแวนโคมัยซิน	
กลุ่มเพนิซิลลิน (Penicillins)	3 (6.8)
กลุ่มเซฟาโลสปอริน (Cephalosporins)	5 (11.4)
เจนตามัยซิน (Gentamicin)	1 (2.3)
ไรแฟมพิน (Rifampin)	0 (0.0)
โคลิสติน (Colistin)	5 (11.4)
เมอโรพีเนม (Meropenem)	27 (61.4)
อื่น ๆ	3 (6.8)

สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับข้อบ่งใช้ของยา พบว่า เป็นไปตามเกณฑ์ในด้านการให้ยาแบบทราบเชื้อสาเหตุและความไวของเชื้อ (documented therapy) เพียง 6 ราย (ร้อยละ 7.0) และเพื่อป้องกัน (prophylaxis) การติดเชื้อที่แผลผ่าตัด (surgical site infection) และการติดเชื้อที่เยื่อหัวใจ (infective endocarditis) ในผู้ป่วยที่ทำผ่าตัดหัวใจ 3 ราย (ร้อยละ 3.5) ตามลำดับ แต่ไม่พบการให้เมื่อพบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกในผู้ป่วยที่แพ้ยาากลุ่มเบต้าแลคแทม และการให้ยาแบบคาดการณ์ (empiric therapy) ซึ่งให้ในผู้ป่วยติดเชื้อที่เยื่อหัวใจในระหว่างรอผลเพาะเชื้อ ส่วนข้อบ่งใช้ที่นอกเหนือจากเกณฑ์ คือ การให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ

ติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ไข้สูงเฉียบพลันจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (acute febrile illness sepsis) ไข้สูงเฉียบพลัน (acute febrile illness) ปอดบวม (pneumonia) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ติดเชื้อที่ผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง (complicate SSTIs) ฯลฯ มีการใช้ในผู้ป่วย 53 ราย (ร้อยละ 61.6) โดยไม่มีการให้ยาก่อนการทำหัตถการทางช่องปาก ส่วนข้อบ่งใช้ที่ไม่สามารถประเมินได้ คือ ไม่มีการวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อหรือโรคติดเชื้อแบคทีเรีย พบว่า มีการใช้ในผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 27.9) การแบ่งประเภทการรักษาตามข้อบ่งใช้ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ข้อบ่งใช้ของการใช้ยาแวนโคมัยซิน

ข้อบ่งใช้	จำนวน (ร้อยละ)
<b>ข้อบ่งใช้ที่เป็นไปตามเกณฑ์<sup>a</sup></b>	
- ให้ยาแวนโคมัยซินแบบรู้เชื้อสาเหตุและความไวของเชื้อต่อยา (documented therapy)	6 (7.0)
- ให้ยาแวนโคมัยซินเมื่อพบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ในผู้ป่วยที่แพ้ยาากลุ่มเบต้า-แลคแทม	0 (0.0)
- ให้ยาแวนโคมัยซินแบบคาดการณ์ (empiric therapy) ซึ่งให้ในผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหัวใจ (IE) ในระหว่างรอผลเพาะเชื้อ	0 (0.0)
- ให้ยาแวนโคมัยซินเพื่อป้องกันการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด (surgical site infection) และการติดเชื้อที่เยื่อหัวใจ (infective endocarditis) ในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดหัวใจ	3 (3.5)
<b>ข้อบ่งใช้ที่นอกเหนือจากเกณฑ์</b>	
- ให้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis, acute febrile illness, pneumonia, meningitis, complicated skin and soft tissue infection <sup>b</sup>	53 (61.6)
- ให้ยาแวนโคมัยซินก่อนการทำหัตถการทางช่องปาก <sup>c</sup>	0 (0.0)
<b>ไม่สามารถประเมินข้อบ่งใช้ได้<sup>d</sup></b>	24 (27.9)
<b>รวม</b>	<b>86 (100.0)</b>

#### หมายเหตุ

<sup>a</sup> มีการใช้ยาแวนโคมัยซินตรงตามข้อบ่งใช้ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม

<sup>b</sup> มีการใช้ยาแวนโคมัยซินไม่ตรงตามข้อบ่งใช้ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม

<sup>c</sup> มีการใช้ยาแวนโคมัยซินที่ข้อบ่งใช้ที่ไม่ถูกแนะนำแล้ว

<sup>d</sup> มีการใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่ไม่มีการวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อหรือโรคติดเชื้อแบคทีเรีย

### ความเหมาะสมของขนาด ช่วงการให้ยา และการบริหารยา

เมื่อพิจารณาขนาดและช่วงการให้ยา (dosage and interval) ในผู้ป่วยเด็กที่มีระดับซีรั่มครีเอตินินปกติ 80 ราย พบว่า มีความเหมาะสม 66 ราย (ร้อยละ 82.5) ไม่เหมาะสม 13 ราย (ร้อยละ 16.2) และไม่สามารถประเมินได้เนื่องจากขาดข้อมูลช่วงของการให้ยา 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ส่วนผู้ป่วยเด็กที่มีระดับซีรั่มครีเอตินินสูงกว่าปกติ 6 ราย พบว่า มีความเหมาะสม 5 ราย (ร้อยละ 83.3) ไม่เหมาะสม 1 ราย (ร้อยละ 16.7) เมื่อรวม

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีความเหมาะสม 71 ราย (ร้อยละ 82.6) ไม่เหมาะสม 14 ราย (ร้อยละ 16.3) และไม่สามารถประเมินได้ 1 ราย (ร้อยละ 1.2) โดยในผู้ป่วยทุกรายมีข้อมูลขนาดยา ส่วนช่วงการให้ยามีเพียง 1 รายที่ไม่มีข้อมูลจึงทำให้ไม่สามารถประเมินได้ในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งข้อมูลการรักษาเกี่ยวกับการประเมินขนาดและช่วงการให้ยาแวนโคมัยซิน ดังแสดงในตารางที่ 5

### ตารางที่ 5 ข้อมูลการประเมินขนาดและช่วงการให้ยาแวนโคมัยซิน

ประเภทของผู้ป่วยเด็ก	เหมาะสม <sup>a</sup>	จำนวน (ร้อยละ)		
		ไม่เหมาะสม <sup>b</sup>	ไม่สามารถประเมินได้	ไม่มีข้อมูล
ผู้ป่วยเด็กที่มีระดับซีรั่มครีเอตินินปกติ	66 (82.5)	13 (16.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
ผู้ป่วยเด็กที่มีระดับซีรั่มครีเอตินินสูงกว่าปกติ	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
รวม	71 (82.6)	14 (16.3)	1 (1.2)	0 (0.0)

หมายเหตุ <sup>a</sup> มีขนาดการใช้ยาตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

<sup>b</sup> มีขนาดการใช้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด

เมื่อประเมินความเหมาะสมของการบริหารยา ในด้านอัตราการให้ยา พบว่า มีความเหมาะสม 83 ราย (ร้อยละ 96.5) ไม่เหมาะสม (น้อยกว่า 1 ชั่วโมง) 1 ราย (ร้อยละ 1.2) และไม่มีข้อมูล 2 ราย (ร้อยละ 2.3) ด้านระยะเวลาการให้ยาซึ่งประเมินร่วมกับข้อบ่งชี้ที่เป็นไปตามเกณฑ์ พบว่า มีความเหมาะสม 82 ราย (ร้อยละ 95.3) ไม่เหมาะสม 4 ราย (ร้อยละ 4.7) ในด้านสารน้ำโดยพิจารณาทั้งสารน้ำและปริมาตร พบว่า มีความเหมาะสม 49 ราย (ร้อยละ 57.0) ไม่เหมาะสม 26 ราย (ร้อยละ 30.2) ไม่

สามารถประเมินได้ 3 ราย (ร้อยละ 3.5) และไม่มีข้อมูล 8 ราย (ร้อยละ 9.3) แต่หากพิจารณาเฉพาะชนิดของสารน้ำอย่างเดียว พบว่า มีความเหมาะสม 61 ราย (ร้อยละ 70.9) ไม่เหมาะสม 25 ราย (ร้อยละ 29.1) และปริมาตรของสารน้ำอย่างเดียว พบว่า มีความเหมาะสม 74 ราย (ร้อยละ 86.1) ไม่เหมาะสม 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ไม่สามารถประเมินได้ 3 ราย (ร้อยละ 3.5) และไม่มีข้อมูล 8 ราย (ร้อยละ 9.3) ข้อมูลการประเมินความเหมาะสมของสารน้ำ ดังแสดงในตารางที่ 6

### ตารางที่ 6 ข้อมูลการประเมินอัตราการให้ยา ระยะเวลาการให้ยา และสารน้ำ

การให้ยา	เหมาะสม <sup>a</sup>	จำนวน (ร้อยละ)		
		ไม่เหมาะสม <sup>b</sup>	ไม่สามารถประเมินได้ <sup>c</sup>	ไม่มีข้อมูล <sup>d</sup>
อัตราการให้ยา (infusion time)	83 (96.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.3)
ระยะเวลาในการให้ยา (duration)	82 (95.3)	4 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
สารน้ำทั้งชนิดและปริมาตร	49 (57.0)	26 (30.2)	3 (3.5)	8 (9.3)
เฉพาะชนิดของสารน้ำ	61 (70.9)	25 (29.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
เฉพาะปริมาตรของสารน้ำ	74 (86.1)	1 (1.2)	3 (3.5)	8 (9.3)

หมายเหตุ

<sup>a</sup> มีข้อมูลการให้ยา/ระยะเวลาในการให้ยา/สารน้ำ เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

<sup>b</sup> มีข้อมูลการให้ยา/ระยะเวลาในการให้ยา/สารน้ำ ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

<sup>c</sup> การให้น้ำนั้นข้อบ่งชี้ที่นอกเหนือจากเกณฑ์หรือไม่สามารถประเมินข้อบ่งชี้ได้ ส่งผลให้ไม่สามารถประเมินระยะเวลาได้

<sup>d</sup> ไม่มีหลักฐานแสดงในเวชระเบียน

## ด้านการติดตามการใช้ยา

ในด้านการติดตามการใช้ยา เพื่อประเมินผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ ด้านการติดตามการใช้ยาเพื่อประเมินผลการรักษา พบว่า มีการติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดแดง (complete blood count) ในผู้ป่วย 66 ราย (ร้อยละ 76.7) ไม่มีข้อมูล 20 ราย (ร้อยละ 23.3) มีการติดตามระดับยาแวนโคไมซินในเลือดพบในผู้ป่วย 49 ราย (ร้อยละ 57.0) โดยผู้ป่วยส่วนมากมีระดับยาแวนโคไมซินในเลือดอยู่ในระดับต่ำกว่าช่วงการรักษาร้อยละ 76.9 อยู่ในช่วงการรักษาร้อยละ 15.4 และสูงกว่าช่วงการรักษาร้อยละ 7.7 ตามลำดับ มีการวัดอุณหภูมิร่างกายในผู้ป่วย 82 ราย (ร้อยละ 95.4) และไม่มีข้อมูล 4 ราย (ร้อยละ 4.6) ด้านการติดตามการใช้ยาเพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า มีการติดตามค่าครีเอตินินในเลือดในผู้ป่วย 65 ราย (ร้อยละ 75.6) ไม่มีข้อมูล 21 ราย (ร้อยละ 24.4) มีการตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ (urinalysis) ในผู้ป่วย 37 ราย (ร้อยละ 43.0) และไม่มีข้อมูล 49 ราย (ร้อยละ 57.0) ส่วนการวัดความดันโลหิตขณะให้ยาในผู้ป่วย 80 ราย (ร้อยละ 93.0) และไม่มีข้อมูล 6 ราย (ร้อยละ 7.0) แต่ไม่มีการตรวจการได้ยิน (audiogram) ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากโรงพยาบาลแห่งนี้ไม่มีการตรวจสมรรถภาพการได้ยิน ข้อมูลการติดตามการใช้ยา ดังแสดงในตารางที่ 7

## ผลการรักษา

ผลการรักษา พบว่า ผู้ป่วย 6 รายที่มีรักษาแบบทราบเชื้อสาเหตุและความไวของเชื้อต่อยา (documented therapy) มีผลเพาะเชื้อลดลงภายใน 24 ชั่วโมง 3 ราย (ร้อยละ 50.0) ไม่มีข้อมูล 3 ราย (ร้อยละ 50.0) เหตุที่ไม่ได้มีข้อมูลเนื่องจากมีผลการเพาะเชื้อเพียงครั้งแรกครั้งเดียวหรือผลเพาะเชื้อไม่ได้ปรากฏภายใน 24 ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วยอีก 80 รายไม่ได้มีข้อบ่งชี้จึงไม่ถูกนำมาพิจารณาการลดลงของเชื้อ ในด้านการตรวจนับปริมาณเม็ดเลือดขาว (white blood cells) พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าเม็ดเลือดขาวอยู่ในระดับปกติ 30 ราย (ร้อยละ 51.7) ไม่อยู่ในระดับปกติ 24 ราย (ร้อยละ 41.4) และไม่มีข้อมูล 4 ราย (ร้อยละ 6.9) ในด้านของการวัดระดับไข้ที่ลดลงภายในสองถึงสามวัน พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่มีการวัดระดับไข้ที่ลดลงภายในสองถึงสามวัน 48 ราย (ร้อยละ 62.3) ไม่ใช่ 25 ราย (ร้อยละ 32.5) และไม่มีข้อมูล 4 ราย (ร้อยละ 5.2) ข้อบ่งชี้สำหรับการป้องกันในผู้ป่วย 6 ราย เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคไมซินก่อนการผ่าตัดซึ่งมีเพียง 3 รายเท่านั้น เมื่อนำมาประเมินผลการป้องกันการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด พบว่า ไม่มีการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด (surgical site infection) ภายใน 30 วันในผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 33.3) และไม่มีข้อมูล 2 ราย (ร้อยละ 66.7) ส่วนการป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) ภายใน 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดหัวใจ พบว่า มีการติดเชื้อจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 66.7) คน และไม่ติดเชื้อ 1 ราย (ร้อยละ 33.3) ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7 ข้อมูลชนิดของการติดตามการรักษาด้วยยา

ชนิดการติดตามการรักษาด้วยยา	จำนวน (ร้อยละ)	
	มีการติดตาม <sup>a</sup>	ไม่มีข้อมูล <sup>b</sup>
การได้ยิน (Audiogram)	0 (0.0)	86 (100.0)
ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete blood count)	66 (76.7)	20 (23.3)
ครีเอตินินในเลือด (Serum creatinine)	65 (75.6)	21 (24.4)
การตรวจปัสสาวะ (Urinalysis)	37 (43.0)	49 (57.0)
การวัดระดับยาในเลือด (Vancomycin level)	49 (57.0)	37 (43.0)
การวัดความดันโลหิต (Blood pressure)	80 (93.0)	6 (7.0)
การวัดอุณหภูมิร่างกาย (Body temperature)	82 (95.4)	4 (4.6)

### หมายเหตุ

<sup>a</sup> มีข้อมูลการติดตามการรักษาด้วยยาแสดงในเวชระเบียน

<sup>b</sup> อาจจะมีการสั่งทำติดตามการรักษาด้วยยาในบันทึกคำสั่งแพทย์แต่ไม่พบหลักฐานในเวชระเบียน หรืออาจไม่มีการสั่งทำ

**ตารางที่ 8** ข้อมูลการประเมินผลลัพธ์จำแนกตามข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกัน

ผลลัพธ์การรักษา (Outcome)	จำนวน (ร้อยละ)			
	ใช่	ไม่ใช่	ไม่มีข้อมูล	รวม
<b>ข้อบ่งใช้สำหรับการรักษา</b>				
- ผลเพาะเชื้อลดลงภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากหยุดให้ยา	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
- มีค่าเม็ดเลือดขาวที่อยู่ในระดับปกติ ( $4.6-10.6 \times 10^9$ cell/L)	30 (51.7)	24 (41.4)	4 (6.9)	58 (100.0)
- ไข้ลดลงในสองถึงสามวัน (อย่างน้อย 1 องศาเซลเซียสจากอุณหภูมิสูงสุดภายใน 3 วันหลังจากที่ให้แวนโคมัยซินขนานแรก)	48 (62.3)	25 (32.5)	4 (5.2)	77(100.0)
<b>ข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกัน</b>				
- มีการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด (surgical site infection) ภายใน 30 วัน หลังผ่าตัดหัวใจ	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)
- มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) ภายใน 48 ชั่วโมง หลังผ่าตัดหัวใจ	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (100.0)

ส่วนข้อมูลผลการรักษาเมื่อจำแนกตามชนิดของข้อบ่งใช้ พบว่า ผู้ป่วย 6 ราย ที่ได้รับยาแวนโคมัยซินสำหรับการรักษาเมื่อทราบเชื้อสาเหตุและความไวของเชื้อต่อยา (documented therapy) มีอาการดีขึ้นทุกราย (ร้อยละ 100) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนโคมัยซินสำหรับการป้องกันการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 3 ราย อาการดีขึ้น 2 ราย (ร้อยละ 66.7) และเสียชีวิต 1 ราย (ร้อยละ 33.3) ส่วนผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ที่นอกเหนือจากเกณฑ์แต่ถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อทั้งหมด 48 ราย พบว่า มีอาการดีขึ้น 33 ราย (ร้อยละ 68.8) และเสียชีวิต 15 ราย (ร้อยละ 31.3) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนโคมัยซินในข้อบ่งใช้ที่ไม่สามารถประเมินได้ทั้งหมด 29 ราย พบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 18 ราย (ร้อยละ 62.1) และผู้ป่วยเสียชีวิต 11 ราย

(ร้อยละ 37.9) ดังแสดงในตารางที่ 9 สำหรับสถานะที่ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล พบว่า ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาแวนโคมัยซินแบบเดี่ยว มีอาการดีขึ้น 31 ราย (ร้อยละ 36.0) ส่งต่อผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 3.5) เสียชีวิตขณะให้ยา 8 ราย (ร้อยละ 9.3) และเสียชีวิตหลังหยุดยา 2 ราย (ร้อยละ 2.3) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบให้ยาแวนโคมัยซินร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น มีอาการดีขึ้น 28 ราย (ร้อยละ 32.6) ส่งต่อผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 3.5) เสียชีวิตขณะให้ยา 5 ราย (ร้อยละ 5.8) และเสียชีวิตหลังหยุดยา 5 ราย (ร้อยละ 5.8) แต่มี 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ที่มีอาการไม่ดีขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 10

**ตารางที่ 9** ข้อมูลผลการรักษาของผู้ป่วยเมื่อจำแนกตามประเภทของข้อบ่งใช้

ข้อบ่งใช้	จำนวน (ร้อยละ)	
	อาการดีขึ้น	อาการดีขึ้น
<b>ข้อบ่งใช้ที่เป็นไปตามเกณฑ์</b>		
- ผลจากการรักษา	6 (100.0)	0 (0)
- ผลจากการป้องกัน	2 (66.7)	1 (33.3)
<b>ข้อบ่งใช้ที่นอกเหนือจากเกณฑ์</b>	33 (68.8)	15 (31.3)
<b>ไม่สามารถประเมินข้อบ่งใช้ได้</b>	18 (62.1)	11 (37.9)

### ตารางที่ 10 ข้อมูลสถานะของผู้ป่วยเมื่อถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

สถานะผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)	
	ยาแวนโคมัยซินเดี่ยว	ยาแวนโคมัยซินร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น
อาการดีขึ้น (improve)	31 (36.0)	28 (32.6)
ส่งต่อผู้ป่วย (refer)	3 (3.5)	3 (3.5)
เสียชีวิต		
- ขณะใช้ยา	8 (9.3)	5 (5.8)
- หลังหยุดยา	2 (2.3)	5 (5.8)
อาการไม่ดีขึ้น	0 (0.0)	1 (1.2)
<b>รวม</b>	<b>44 (51.2)</b>	<b>42 (48.8)</b>

### อาการไม่พึงประสงค์

การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า มีการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ที่น่าจะเกิดจากยาแวนโคมัยซิน (น่าจะใช่) 5 ราย (ร้อยละ 5.6) อาจจะใช่ 10 ราย (ร้อยละ 11.8) และไม่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ 47 ราย (ร้อยละ 55.3) แต่มีผู้ป่วย 1 รายที่ไม่สามารถประเมินได้ เนื่องจากมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำมาตั้งแต่มีก่อนการได้รับยา ส่วนการเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ที่น่าจะเกิดจากยาแวนโคมัยซินมี 6 ราย (ร้อยละ 7.0) และไม่เกิดพิษต่อไต 59 ราย (ร้อยละ 68.6) สำหรับ

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ที่น่าจะเกิดจากยาแวนโคมัยซินมี 1 ราย (ร้อยละ 1.2) และไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 64 ราย (ร้อยละ 74.4) ตามลำดับ ส่วนหลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) และ Red Man Syndrome นั้นไม่มีรายงานการเกิด และพิษต่อหู (ototoxicity) นั้นไม่มีข้อมูลเนื่องจากทางโรงพยาบาลไม่มีการตรวจสอบสมรรถภาพการได้ยินของผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 11

### ตารางที่ 11 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	จำนวน (ร้อยละ)				
	น่าจะใช่ (probable)	อาจจะใช่ (possible)	รวม	ไม่เกิด <sup>b</sup>	ไม่มีข้อมูล <sup>c</sup>
เกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	5 (5.9)	10 (11.8)	15 (17.6)	47 (55.3)	23 (27.1)
หลอดเลือดดำอักเสบ (Phlebitis)	-	-	-	86 (100.0)	-
Red Man Syndrome	-	-	-	86 (100.0)	-
พิษต่อหู (Ototoxicity)	-	-	-	-	86 (100.0)
พิษต่อไต (Nephrotoxicity)	6 (7.0)	0	6 (7.0)	59 (68.6)	21 (24.4)
เม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	64 (74.4)	21 (24.4)

#### หมายเหตุ

<sup>a</sup> มีข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและสอดคล้องกับเกณฑ์ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม

<sup>b</sup> มีข้อมูลทางห้องปฏิบัติการแต่ไม่สอดคล้องกับเกณฑ์ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม

<sup>c</sup> ไม่มีข้อมูลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ แสดงในเวชระเบียน

## อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาการใช้ยาแวนโคไมซิน โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดที่เข้ารับการรักษา ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้รับยาแวนโคไมซินในระยะเวลา 2 ปี ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2553 ถึง มิถุนายน 2555 พบว่า มีผู้ป่วยได้รับยาแวนโคไมซินทั้งหมด 137 คน แต่มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาเพียง 86 คน เนื่องจากผู้ป่วยบางรายไม่สามารถสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วยในได้หรือไม่มีการใช้ยาแวนโคไมซินในเวชระเบียนผู้ป่วยในทั้งที่ผู้ป่วยรายนั้นมีรายชื่อในกลุ่มที่มีการใช้ยาในฐานข้อมูล เมื่อพิจารณาในด้านขนาดและการบริหารยา โดยในด้านขนาดยาและช่วงของการให้ยา พบว่า ส่วนใหญ่มีความเหมาะสมสูงถึงร้อยละ 82.6 โดยในผู้ป่วยบางรายจะมีขนาดการให้ยาหรือช่วงของการให้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์แต่มีการปรับขนาดหรือช่วงการให้ยาตามการตรวจวัดระดับยาในเลือด ซึ่งการตรวจวัดระดับยาในเลือดในปัจจุบันเป็นสิ่งสำคัญ ส่วนผู้ป่วยที่มีการให้ยาที่ไม่สอดคล้องกับเกณฑ์ที่กำหนด ซึ่งขนาดการให้ยาและช่วงของการให้ยาไม่เหมาะสมนั้นอาจส่งผลต่อระดับยาที่มากเกินไปแล้วก่อให้เกิดพิษจากยาได้ หรืออาจส่งผลให้ระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษาทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาต่ำได้ (Fuller BM et al., 2013) ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมแต่มีระดับยาแวนโคไมซินในเลือดต่ำกว่าช่วงการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัญหาเรื่องหัวใจจำเป็นต้องได้รับยากระตุ้นการเต้นหัวใจ ซึ่งได้แก่ ยาโดบูทามีน (dobutamine) และยาโดปามีน (dopamine) ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีผลเพิ่มการกำจัดยาแวนโคไมซินในเลือดส่งผลให้ระดับยาในเลือดต่ำได้ (Marlowe et al., 2003) และเมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่า มีความสอดคล้องกันโดยมีขนาดและช่วงการให้ยาที่เหมาะสมสูงถึงร้อยละ 89.6 (Hing WC et al., 2004) ในแง่อัตราการให้ยา พบว่า มีความเหมาะสมสูงถึง 83 ราย (ร้อยละ 96.5) ซึ่งมีการให้ยาอย่างน้อย 1 ชั่วโมงขึ้นไป แต่มีเพียงผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ที่ให้นานน้อยกว่า 1 ชั่วโมง ซึ่งการให้ยาในอัตราที่ต่ำกว่า 1 ชั่วโมงจะส่งผลให้เกิดกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์ Red Man Syndrome ได้โดยกลไกการเกิดอาการดังกล่าวเกิดจากการที่อิมโมโนโกลบูลินอี (IgE) ไปกระตุ้นมาสต์เซลล์ (mast cells) ทำให้เกิดการหลั่งสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasoactive mediators) เช่น ฮิสตามีนซึ่งจะทำให้เกิดอาการแสดงต่าง ๆ ออกมา ได้แก่ ร้อนวูบวาบ (flushing), คัน (itching), เจ็บหน้าอก (chest pain), กล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle

spasm) และภาวะความดันต่ำ (hypotension) โดยสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด Red Man Syndrome ให้น้อยที่สุดด้วยการให้ยาอย่างน้อย 1 ชั่วโมงขึ้นไป (Drisyamol KA and Mahesh NM; 2016) แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้เกิด Red Man Syndrome เนื่องจากการเกิดกลุ่มอาการนี้ไม่ได้เกิดกับผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับในอัตราที่ต่ำกว่า 1 ชั่วโมง สำหรับการศึกษาระยะเวลาในการให้ยา พบว่า ส่วนใหญ่มีความเหมาะสมตามแนวทางในการรักษา คือ ระยะเวลาการให้ยา 1 สัปดาห์ หากไม่มีไข้สามารถหยุดยาได้ ยกเว้นในผู้ป่วยบางรายที่ให้มากกว่าเนื่องจากยังมีไข้หรือหยุดยาก่อนครบกำหนดเนื่องจากผลข้างเคียงของยา (ร้อยละ 95.3) มีเพียงส่วนน้อยที่ระยะเวลาการให้ยาไม่เหมาะสม ในด้านชนิดของสารน้ำและปริมาตรซึ่งประเมินตามเกณฑ์จาก Handbook on Injectable Drug พบว่า มีความเหมาะสมมากกว่าร้อยละ 50 แต่มีถึงร้อยละ 30 ที่ไม่เหมาะสม โดยชนิดและปริมาตรของสารน้ำที่ไม่ตรงตามเกณฑ์จาก Handbook on Injectable Drug เพราะผู้ป่วยบางรายที่ต้องเปลี่ยนชนิดสารน้ำเนื่องจากสภาวะโรคของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยเบาหวานต้องเปลี่ยนสารน้ำจาก D5W เป็น NSS และอาจจะมีผู้ป่วยบางรายที่ต้องจำกัดน้ำ เช่น ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤติที่ตามเกณฑ์แนะนำให้ใช้ 100 มิลลิลิตร แต่ผู้ป่วยจำกัดน้ำต้องให้สารน้ำปริมาตรเพียง 50 มิลลิลิตรซึ่งการเปลี่ยนแปลงสารน้ำและปริมาตรให้ไปก็เพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย แต่หากพิจารณาในแง่ของปริมาตรสารน้ำอย่างเดียว พบว่า มีความเหมาะสมสูงถึงร้อยละ 86.1 ซึ่งการให้สารน้ำในปริมาตรที่ไม่เหมาะสมนั้นอาจส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดดำอักเสบได้โดยจากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่า ยาแวนโคไมซินมีค่า pH ต่ำกว่า 4 จะไปทำลายหลอดเลือดดำโดยตรงซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการเจือจางด้วยตัวทำละลายให้มีความเข้มข้นอย่างมาก 2.5 ถึง 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (Drouet M et al.; 2015) ซึ่งการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ไม่พบการเกิดหลอดเลือดดำอักเสบเนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากได้รับสารน้ำในปริมาตรที่เหมาะสมถึงแม้ว่าจะมีผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับปริมาตรสารน้ำไม่เหมาะสมแต่ก็ไม่ได้ทำให้เกิดหลอดเลือดดำอักเสบได้ทุกราย การติดตามการรักษาด้วยยา พบว่า ผู้ป่วยทุกรายไม่มีข้อมูลการตรวจความผิดปกติทางหู เนื่องจากทางโรงพยาบาลไม่มีเครื่องมือหรือไม่มีการตรวจสมรรถภาพการได้ยิน แต่หากมีเครื่องมือก็อาจมีข้อจำกัดเนื่องจากผู้ป่วยเด็กซึ่งส่วนใหญ่มีอายุต่ำกว่า 12 ปี ไม่สามารถแยกแยะเสียงได้เหมือนผู้ใหญ่ สำหรับการศึกษาตรวจวัดความสมบูรณ์

ของเม็ดเลือดเพื่อพิจารณาดูปริมาณเกล็ดเลือดและปริมาณเม็ดเลือดขาว เพื่อนำไปพิจารณาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือภาวะเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวต่ำ เนื่องจากยาแวนโคมัยซินจะมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้สร้าง vancomycin dependent antibody และ platelet-reactive antibody ส่งผลให้เกล็ดเลือดลดลงซึ่งมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในเลือด (Drygalski A *et al.*; 2007) ส่วนเม็ดเลือดขาวจะนำมาใช้พิจารณาผลการรักษาและพิจารณาการเกิดภาวะนิวโตรฟิลต่ำ เพราะยาแวนโคมัยซินจะกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันสร้าง antineutrophil antibody ไปทำลายเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลและอีกลไกหนึ่งคือยาแวนโคมัยซินมีพิษโดยตรงต่อไขกระดูก ส่งผลให้เม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลลดลงเช่นกัน ซึ่งนิวโตรฟิลต่ำไม่มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ในขณะที่เดียวกันยาแวนโคมัยซินเป็นยาที่เป็นพิษต่อไตสูงโดยยาจะทำให้ระดับครีเอตินินในเลือดสูงขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดที่สูง (Hanrahan TP *et al.*, 2015) จึงจำเป็นต้องมีการตรวจวัดระดับครีเอตินินในเลือดและทำตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะเพื่อตรวจวัดการทำงานของไต สำหรับการตรวจวัดระดับยาจำเป็นต้องทำอย่างสม่ำเสมอเพื่อพิจารณาว่าระดับยานี้อยู่ช่วงของการรักษาหรือไม่ซึ่งถ้าระดับยาที่สูงเกินไปก็อาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ เกล็ดเลือดต่ำและพิษต่อไต (Hal SJ *et al.*, 2013) และถ้าระดับยาต่ำเกินไปก็อาจทำให้ส่งผลต่อประสิทธิผลในการรักษา ซึ่งการติดตามทั้งหมดที่ได้กล่าวมานี้ควรจะมีการทำเป็นประจำสม่ำเสมอ ซึ่งจากการตรวจวัดระดับยาในเลือดพบว่าผู้ป่วยส่วนมากมีระดับยาในเลือดอยู่ต่ำกว่าช่วงการรักษา จึงทำให้เกิดพิษต่อไตและเกิดเกล็ดเลือดต่ำน้อย สำหรับการติดตามอุณหภูมิเพื่อเป็นการติดตามผลการรักษาโดยอุณหภูมิร่างกายของคนไข้ต้องอยู่ในช่วงปกติ ส่วนความดันโลหิตนั้นจะช่วยติดตามภาวะความดันต่ำจากภาวะ Red Man Syndrome อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่มีการติดตามวัดระดับยาในเลือดซึ่งอาจเนื่องมาจากการสั่งทำแต่ไม่พบข้อมูลการตรวจหรือไม่มีการสั่งทำในช่วงการให้ยาซึ่งเป็นข้อจำกัดของงานวิจัยแบบย้อนหลัง ในส่วนผลการรักษา ด้านข้อบ่งชี้จะเห็นว่าข้อบ่งชี้ที่เป็นไปตามเกณฑ์โดยยึด The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) guideline เป็นหลัก พบมีเพียงร้อยละ 10.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าข้อบ่งชี้ที่เป็นไปตามเกณฑ์ HICPAC เพียงร้อยละ 5.5 (Mahmoodian A *et al.*, 2016) ซึ่งการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนมากจะใช้ในข้อบ่งชี้อื่นนอกเหนือจากเกณฑ์โดยส่วนใหญ่จะใช้ใน

ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อโดยใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ไข้เฉียบพลัน (acute febrile illness) ปอดบวม (pneumonia) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) และการติดเชื้อที่ผิวหนังและไตผิวหนัง (complicate SSTIs) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้า พบว่า มีการใช้ยาแวนโคมัยซินมากที่สุดในการรักษาการปอดบวม รองลงมาเป็นการรักษาโรคติดเชื้อในกระแสเลือด (Dehghan F *et al.*, 2018) ส่วนข้อบ่งชี้ที่ไม่สามารถประเมินได้นั้น พบว่า ให้นผู้ป่วยที่ไม่ได้ถูกวินิจฉัยว่าเป็นภาวะติดเชื้อ โดยทั้งข้อบ่งชี้ที่นอกเหนือจากเกณฑ์และข้อบ่งชี้ที่ไม่สามารถประเมินได้นั้นอาจจะไม่มีผลการตรวจเชื้อหรือส่งตรวจเชื้อสาเหตุแล้วไม่พบ อย่างไรก็ตามบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย กำหนดให้ยาแวนโคมัยซินอยู่ในบัญชียา ง. โดยมีเงื่อนไขว่า ใช้สำหรับการติดเชื้อ MRSA และ MRSE เท่านั้น แต่กลับพบว่า มีการส่งจ่ายยาแวนโคมัยซินในข้อบ่งชี้อื่นที่นอกเหนือจากข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักดังกล่าว ซึ่งแพทย์มีความจำเป็นหรือเหตุผลอื่นในการใช้แต่ไม่ได้ระบุไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วยใน ผลการรักษาเมื่อแยกตามข้อบ่งชี้ของยาพบว่า ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ที่เป็นไปตามเกณฑ์แบบทราบชนิดและความไวของเชื้อซึ่งมี 6 ราย มีอาการดีขึ้นทุกราย ส่วนข้อบ่งชี้ที่เป็นไปตามเกณฑ์แบบป้องกัน ข้อบ่งชี้ที่นอกเหนือจากเกณฑ์และข้อบ่งชี้ที่ไม่สามารถประเมินได้มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นและเสียชีวิตใกล้เคียงกัน โดยร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นมีมากกว่าการเสียชีวิต เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรีย ส่วนประสิทธิภาพของยาเมื่อพิจารณาในด้านการให้การรักษาแบบเดี่ยวและให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบเดี่ยวมีอาการดีขึ้นมากที่สุด รองลงมาพบว่าเสียชีวิตขณะให้ยาซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการรักษาแบบร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นมีผู้ป่วยส่วนมากอาการดีขึ้น รองลงมาจะเป็นการเสียชีวิตขณะให้ยา จะเห็นได้ว่าผลการรักษาที่ดีขึ้นมีจำนวนมากกว่าการเสียชีวิต อย่างไรก็ตามไม่สามารถบอกได้ว่าผลการรักษาเป็นผลมาจากการใช้ยาแวนโคมัยซินเดี่ยว ๆ หรือเกิดจากยาชนิดอื่น ๆ ที่ให้ร่วมด้วย นอกจากนี้ผลการรักษาอาจจะเป็นผลมาจากแบบแผนการรักษาอื่น ๆ ของแพทย์หรือปัจจัยจากตัวโรคของผู้ป่วยได้ หรืออาจจะเกิดจากปัจจัยด้านอื่นที่ส่งผลต่อผลการรักษา ได้แก่ การวินิจฉัยล่าช้า หอผู้ป่วยที่ผู้ป่วยนอนรักษาพยาบาล ชนิดของการทำหัตถการระยะเวลาในการนอนในโรงพยาบาล การใส่สายสวนปัสสาวะหรือแม้กระทั่งการล้างมือก่อนและหลังสัมผัสผู้ป่วยทั้งของ

บุคลากรที่ดูแลผู้ป่วยและญาติ ด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบว่า เกิดเกล็ดเลือดต่ำและพิษต่อไตน้อย ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้แต่มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดจึงจำเป็นต้องมีการติดตามระดับยาอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งการศึกษานี้พบการเกิดเกล็ดเลือดต่ำมากกว่าก่อนหน้าที่พบอุบัติการณ์การเกิดเพียงร้อยละ 7.1 (Marinho et al.; 2011) แต่การศึกษานี้จะพบถึงร้อยละ 17.6 ซึ่งจะมีการตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเลือดเกือบทุกรายทำให้เก็บข้อมูลส่วนนี้ได้มากและอาจจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดเกล็ดเลือดต่ำได้ (Oppenheimer et al., 1976) การเกิดพิษต่อไตพบการเกิดน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ (Marinho DS et al., 2011) ที่พบพิษต่อไตมากที่สุดจากผลข้างเคียงทั้งหมดโดยพบร้อยละ 18.0 โดยการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต (Burgess LD and Drew RH, 2014) ซึ่งการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนมากมีระดับยาแวนโคมัยซินต่ำกว่าช่วงการรักษา (น้อยกว่า 15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ทำให้ทั้งการเกิดพิษต่อไตและเกล็ดเลือดต่ำน้อยสำหรับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกิดน้อยพบเพียง 1 ราย โดยการเกิดไม่มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดแต่ก็จำเป็นต้องมีการติดตามปริมาณเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลอย่างสม่ำเสมอ เพราะหากเกิดภาวะนี้ขึ้นจะช่วยให้แก้ไขได้ทัน โดยการศึกษาที่พบอุบัติการณ์เกิดน้อยเพียงร้อยละ 1.2 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีอุบัติการณ์การเกิดมากถึงร้อยละ 12.0 (Pai MP et al., 2006) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากได้รับยาไม่เกิน 7 วัน เพราะการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา ส่วนการเกิดหลอดเลือดดำอักเสบและ Red Man Syndrome พบว่า ไม่มีรายงานการเกิดภาวะเหล่านี้ซึ่งเป็นผลมาจากการให้สารน้ำอย่างเพียงพอและอัตราการให้ยาที่เหมาะสม ถึงแม้จะมีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีอัตราการให้นานน้อยกว่า 1 ชั่วโมง แต่ก็ยังไม่มีรายงานการเกิดภาวะ Red Man Syndrome ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการให้ยาที่น้อยกว่า 1 ชั่วโมงไม่ได้เกิด Red Man Syndrome ในผู้ป่วยทุกรายเพียงแต่มีอัตราการเกิดมากที่สุดเท่านั้น ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้พบอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 2.8 (Laura L and Marianne B; 2016) และที่ไม่พบอุบัติการณ์นี้อาจจะเนื่องจากการเป็นกรศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังซึ่งหากไม่มีการบันทึกในเวชระเบียนจะไม่สามารถระบุข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้อย่างถูกต้อง ดังนั้นหากต้องการศึกษาผลข้างเคียงด้านนี้ควรศึกษาแบบไปข้างหน้าเพราะเมื่อเกิด

อุบัติการณ์จะได้ไปประเมินว่าเกิดจากยาจริงหรือไม่และสามารถบันทึกในเวชระเบียนได้ทันทั่วทั้งที่ ส่วนพิษต่อหู พบว่า ไม่มีผลการวินิจฉัยนี้ในผู้ป่วยทุกรายซึ่งเป็นผลมาจากการที่โรงพยาบาลแห่งนี้ไม่มีการตรวจสมรรถภาพการได้ยิน อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าจะมีเครื่องมือในการตรวจผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ซึ่งมีอายุต่ำกว่า 12 ปีซึ่งไม่สามารถแยกแยะเสียงได้ในการตรวจการยินเหมือนผู้ใหญ่ทั่วไปในการศึกษานี้ ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้าพบอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 19.0 ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 53 ปี แต่อายุน้อยกว่า 53 ปีไม่พบอุบัติการณ์การเกิด (Forouzesh A et al., 2008)

### สรุปผลการศึกษา

จากผลการศึกษาการใช้ยาแวนโคมัยซินย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดที่เข้ารับการรักษา ณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่เข้ารับการรักษาเป็นระยะเวลา 2 ปี ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2553 ถึง มิถุนายน 2555 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์การคัดกรองทั้งหมด 86 ราย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซินแบบเดี่ยวและร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นในสัดส่วนใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาด ช่วงการให้ยา อัตราการให้ยา ระยะเวลาการให้ยา สารน้ำทั้งชนิดและปริมาณมีความเหมาะสม ในด้านของการติดตามการรักษาด้วยยา พบว่า มีการติดตามทั้งด้านความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ครีเอตินินในเลือด วัดระดับยาแวนโคมัยซิน วัดความดันโลหิตขณะให้ยา อุณหภูมิร่างกาย ตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ ยกเว้นการทดสอบทางหูที่ไม่มีการทำในผู้ป่วยทุกราย การใช้ยาตามข้อบ่งชี้ที่เป็นไปตามเกณฑ์น้อย ส่วนใหญ่จะใช้ยาแวนโคมัยซินในข้อบ่งชี้ที่นอกเหนือจากเกณฑ์ แต่ในด้านของผลการรักษาของการใช้ยาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบเดี่ยวพบว่าส่วนมากผู้ป่วยอาการดีขึ้น ซึ่งเท่ากับเมื่อผู้ป่วยได้รับยาแวนโคมัยซินร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ในด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่าเกิดเกล็ดเลือดต่ำ พิษต่อไต และเม็ดเลือดขาวต่ำน้อย แต่เนื่องจากยานี้มีดัชนีการรักษาแคบจึงควรติดตามการใช้ยาแวนโคมัยซิน และควรประเมินการใช้ยาให้เหมาะสมตามเกณฑ์ของโรงพยาบาลและตามเกณฑ์ของบัญชียาหลักแห่งชาติในผู้ป่วยทุกรายเพื่อให้การใช้ยาเกิดประสิทธิภาพสูงสุด เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด และเป็นไปตามเกณฑ์นโยบายของโรงพยาบาลและบัญชียาหลักแห่งชาติมากที่สุด



## References

- Ascher SB, Smith PB, Clark RH, *et al.* Sepsis in young infants with congenital heart disease. *Early Human Development* 2012; 88S2: S92-S97.
- Burgess LD and Drew RH. Comparison of the Incidence of the Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Hospitalized Patients with and without concomitant Piperacillin-Tazobactam. *Pharmacotherapy* 2014; 34(7): 670–676.
- Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, *et al.* Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985; 72: 31-37.
- Chaikitpinyo A, Panamonta M, Wongswadiwat Y, *et al.* Rheumatic and congenital heart diseases among school children of Khon Kaen, Thailand: declining prevalence of rheumatic heart disease. *Asian Biomed* 2014; 8: 645-650.
- Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2011; 1–38.
- Cohen LS, Wechsler AS, Mitchel JH, *et al.* Depression of cardiac function by streptomycin and other antimicrobial agents. *Am J Cardiol* 1970; 26: 505-511.
- Christie DJ, van Buren N, Lennon SS, *et al.* Vancomycin-dependent antibodies associated with thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusion in patients with leukemia. *Blood* 1990; 75: 518-523.
- Dehghan F, Khorami N, Taleghani Taleghani T, *et al.* Drug Utilization Evaluation of Vancomycin in Pediatric Department. *Novel Biomed* 2018; 6(1): 9-14.
- Drisyamol KA and Mahesh NM. Vancomycin induced Red man syndrome. *Int J Clin Pharmacol Res* 2016; 6: 127-132.
- Drouet M, Chai F, Barthélémy C, *et al.* Influence of Vancomycin Infusion Methods on Endothelial Cell Toxicity. *Antimicrob. Agents Chemother* 2015; 59(2): 930-934.
- Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW, *et al.* Vancomycin-Induced Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 356:904-910.
- Edwards F, Engelman R, Houck P, *et al.* Workforce on Evidence Based Surgery, Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, Part 1: duration of prophylaxis. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 397-404.
- Engelman R, Shahian D, Shemin R, *et al.* Workforce on Evidence-Based Medicine, Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(4): 1569-1576.
- European Society of Cardiology. Guideline on the prevention diagnosis and treatment of infection endocarditis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-2413.
- Farbert BF and Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23(1): 138-141.
- Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin Ototoxicity: a Reevaluation in an Era of Increasing Doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(2): 483-486.
- Furtun J, Cetella T, Davila PM, *et al.* Infective endocarditis in congenital heart disease: a frequent community-acquired complication. *Infection* 2013; 41: 167-174.
- Hadaway L. Infiltration and extravasation. *Am J nurs* 2007; 107(8): 64-72.
- Hadaway L, Chamallas SN. Vancomycin: new perspectives on an old drug. *J Infus Nurs* 2003; 26(5): 278-284.
- Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(2): 734-744.



- Hanrahan TP, Kotapati C, Roberts MJ, *et al.* Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2015; 43(5): 594-600.
- Hawes ML. A proactive approach to combating venous depletion in the hospital setting. *J Infus Nurs* 2007; 30(1): 33-44.
- Hing WC, Bek SJ, Lin RTP, *et al.* A retrospective drug utilization evaluation of vancomycin usage in pediatric patients. *J Pharm Ther* 2004; 29: 1529-1538.
- Katayanagi T. Nasal *Methicillin-Resistant S. Aureus* is a Major Risk for Mediastinitis in Pediatric Cardiac Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 21: 37-44.
- Keyserling HL, Sinkowitz-Cochran RL, Harris JM, *et al.* Vancomycin Use In Hospitalized Pediatric Patients. *Pediatrics* 2003; 112: e104-e111.
- Kokotis K. Preventing chemical phlebitis. *Nursing* 1998; 28(11): 41-46.
- LA. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. 16<sup>th</sup> Edition. Bethesda, Maryland: American society of health-system pharmacists, inc; 2011.
- Laura L, Marianne B. Incidence of Vancomycin-Induced Red Man Syndrome in Pediatric Patients: Case Series. *Infect Dis Clin Pract* 2016; 24(2): 106-108.
- Logsdon BA, Lee KR, Luedtke G, *et al.* Evaluation of vancomycin use in a pediatric teaching hospital based on CDC criteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 780-782.
- Mahmoodian A, Abbasi S, Farseal S. A new approach to Vancomycin utilization evaluation: A cross-sectional study in intensive care unit *J Res Pharm Pract.* 2016; 5: 279-84.
- Marinho DS, Huf G, Ferreira BL, *et al.* The study of vancomycin use and its adverse reactions associated to patients of a Brazilian university hospital. *BMC Res Notes* 2011; 4: 236.
- Mizon P, Kiefel V, Mannessier L, *et al.* Thrombocytopenia induced by vancomycin-dependent platelet antibody. *Vox Sanguinis* 1997; 73: 49-51.
- Mackett RL, Guay DR. Vancomycin-induced neutropenia. *Can Med Assoc J* 1985; 132(1): 39-40.
- Marlowe KF, Chicella MF, Claridge TE, and Pittman SW. An Assessment of Vancomycin Pharmacokinetic Variability in Pediatric Cardiology Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2003; 8: 132-7.
- Moureau N. Is the pH of vancomycin an indication for central venous access?. *J Vasc Access* 2014: 1-2.
- National Drug Committee. National List of Essential Medicine 2008. 2008: 31.
- Newfield P, Roizen MF. Hazards of rapid administration of vancomycin. *Ann Intern Med* 1979; 91: 581.
- Oppenheimer L, Hryniuk WM, Bishop AJ. Thrombocytopenia in Severe Bacterial Infection. *J Surg Res.* 1976; 20: 211-214.
- Pai MP, Mercier RC, Koster SA. Epidemiology of Vancomycin-Induced Neutropenia In Patients Receiving Home Intravenous Infusion Therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40(2): 224-228.
- Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Valve Disease Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001; 85: 590-593.
- Rocha JL, Kondo W, Baptista MI, *et al.* Uncommon vancomycin-induced side effects. *Braz J Infect Dis* 2002; 6:196-200.
- Rodvold KA, Erdman SM, Pryka RD. Vancomycin. In: Schumacher GE, editor. Therapeutic drug monitoring. Norwalk: Appleton & Lange 1996: 587-664.
- Rodvold KA, Everett JA, Pryka RD, *et al.* Pharmacokinetics and administration of vancomycin in neonates, infants and children. *Clinical Pharmacokinetics* 1997; 33(1): 32-51.
- Rushani D, Kaufman R, Ionescu-Iltu R, *et al.* *Circulation* 2013; 128: 1412-1419.



- Schwartz MD. Vancomycin-induced neutropenia in a patient positive for an antineutrophil antibody. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 783-788.
- So-YA, Eui-Kyung H, Joo-Hee K, Jeong-Eun K, *et al.* Vancomycin associated Spontaneous Cutaneous Adverse Drug Reactions. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; Jul; 3(3): 194-198.
- Taketomo CK. Pediatric Dosage Handbook 17<sup>th</sup> Edition. Lexi-Comp, inc; 2010.
- The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 105–113.
- Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systeminc review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(2): 734-744.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, *et al.* Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116(15): 1736-1754.