



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี
Prescription Pattern of fosfomycin sodium in Chonburi Hospital

โดย

นสภ.อรรธมภา	เสียงสืบชาติ	รหัสสถิติ 59210219
นสภ.กมลชนก	เพ็ญจตุรัส	รหัสสถิติ 59210091
นสภ.วิภูณ	อ่อนจำรัส	รหัสสถิติ 59210130

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี
Prescription Pattern of fosfomycin sodium in Chonburi Hospital

โดย

นสภ.อรรัมภา	เสียงสืบชาติ	รหัสสถิติ 59210219
นสภ.กมลชนก	เพ็งจตุรัส	รหัสสถิติ 59210091
นสภ.วิวฤณ	อ่อนจำรัส	รหัสสถิติ 59210130

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

โครงการวิจัยการศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี เป็นส่วนหนึ่งของวิชาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ รหัสวิชา 791591 จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาการสั่งใช้ยา fosfomycin ในแง่ข้อบ่งใช้, ขนาดยา, ยาที่ใช้ร่วม, สารละลายที่ใช้ผสม และระยะเวลาการให้ยา เนื่องจากปัจจุบัน fosfomycin ถูกนำกลับมาใช้เพิ่มขึ้นสำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน แต่ข้อมูลการนำไปใช้จริงทางปฏิบัติของยายังมีจำกัด คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาการสั่งใช้ยา fosfomycin โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์

คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าโครงการวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ และเป็นแนวทางการสั่งใช้ยา fosfomycin ให้เหมาะสมต่อไป

คณะผู้จัดทำ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปี การศึกษา 2563

เรื่อง การศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ.อรรธมา เสี่ยงสืบชาติ รหัสนิสิต 59210219
2. นสภ.กมลชนก เพ็งจตุรัส รหัสนิสิต 59210091
3. นสภ.วิวิธณ อ่อนจำรัส รหัสนิสิต 59210130

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.อ.ดร.อนุสรณ์ ธรรมพิทักษ์
2. ภญ.อ.ดร.จกัญจน์ เหมพรรณไพเราะ
3. ภญ.เกศรินทร์ ชัยศิริ (โรงพยาบาลชลบุรี)

บทคัดย่อ

ประเทศไทยพบอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้น จึงนำ fosfomycin กลับมาใช้ใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน แต่ข้อมูลการนำไปใช้จริงทางปฏิบัติของยายังมีจำกัด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin ของผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2563

งานวิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลโดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ด้วยแบบเก็บข้อมูล จากผลการศึกษาพบว่า แพทย์สั่งใช้ fosfomycin เพื่อการป้องกัน ร้อยละ 4.1 เพื่อการรักษา ร้อยละ 95.9 โดยสั่งใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ร้อยละ 94.6 ทั้งทราบและไม่ทราบผลเพาะเชื้อ (ร้อยละ 44 และ 56 ตามลำดับ) สูตรยาที่สั่งใช้มากที่สุด คือ fosfomycin ร่วมกับ colistin ร้อยละ 48.3 เพื่อรักษาเชื้อแกรมลบที่ดื้อยา carbapenem ทั้งไม่ไวและไม่ทราบผลความไวยา fosfomycin (ร้อยละ 62.2) โดยใช้ขนาด 12-16 กรัมต่อวัน หากตัวอย่างมี creatinine clearance มากกว่า 80 มล./นาที

จากผลการศึกษาสรุปได้ว่า fosfomycin sodium ถูกนำมาให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น โดยเฉพาะ colistin เพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนานแม้ไม่ทราบผลความไวของยา โดยใช้ยาขนาดสูงสุด 16 กรัมต่อวัน และปรับตามการทำงานของไต

คำสำคัญ : fosfomycin, combination therapy, carbapenem resistance

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2020 :

Prescription Pattern of fosfomycin sodium in Chonburi Hospital

By

1. Miss. Onrumpa	Siangsuebchart	ID 59210219
2. Miss. Kamonchanok	Phengjaturat	ID 59210091
3. Miss. Wiwarin	Aonjumras	ID 59210130

Advisor:

1. Ph.D. Dr. Anusorn Thumpitak
2. Ph.D. Dr. Jatapat Hemapanpairor
3. Ph.D. Kessarin Chaisiri (Chonburi Hospital)

Abstract

In Thailand, antimicrobial resistance is continuously detected. According to this, there is an attempt to bring fosfomycin back to use for curing multi-drug resistance, but the information of fosfomycin is still limited. This research is aimed to study the prescribing pattern of fosfomycin for Chonburi hospital's patients in its dormitory from 1st February 2019 to 31th January 2020.

The research data was collected by collecting retrospective data from the electronic patient records by case record form. This research shows that doctors prescribe fosfomycin for surgical prophylaxis 4.1% and treatment 95.9%, used in combination therapy 94.6% even though the culture result is still unknown (44% and 56% respectively). Regimen that is used the most is fosfomycin with colistin 48.3% for carbapenem resistance gram-negative bacteria. It shows both known and unknown fosfomycin sensitivity (62.2%), using in the dose 12-16 gram per day if there is creatinine clearance more than 80 millilitre per minute.

Fosfomycin sodium is used with other antimicrobial agents especially: colistin for carbapenem resistance gram-negative bacteria even though fosfomycin sensitivity is still unknown. It is used at maximum: 16 gram per day, adjusted depending on kidney function.

Keyword : fosfomycin, combination therapy, carbapenem resistance

Major Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความกรุณาจาก เกสัชกร อาจารย์ ดร.อนุสรณ์ ธรรมพิทักษ์ และเกสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.จางพจน์ เหมพรรณไพเราะ อาจารย์ที่ปรึกษา ที่ให้คำปรึกษา ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการดำเนินงานวิจัย และช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องเล่มวิทยานิพนธ์ให้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ เกสัชกรหญิง เกศรินทร์ ชัยศิริ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ให้การช่วยเหลือให้ความรู้ในการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

นอกจากนี้ ต้องขอขอบพระคุณ เกสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.พรทิพย์ พามนตรี ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเป็นประธานสอบโครงงานวิจัย และขอขอบพระคุณ เกสัชกรหญิง อาจารย์ ดร.ภัทรวดี ศรีคุณ ที่ได้กรุณาสละเวลาเป็นกรรมการสอบโครงงานวิจัย ตลอดจนให้คำแนะนำ ชี้ให้เห็นข้อบกพร่องและให้ข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณแต่ บิดา มารดา และคณาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่อบรมสั่งสอน ให้การสนับสนุนและให้กำลังใจอย่างดียิ่งเสมอมา

ท้ายที่สุดนี้ คณะผู้ทำวิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยชิ้นนี้ จะสามารถใช้เป็นประโยชน์ทางการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

คณะผู้ทำวิจัย

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
คำนำ.....ค	
บทคัดย่อ.....ง	
กิตติกรรมประกาศ.....ช	
บทที่ 1 บทนำ..... 1	
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา..... 1	
1.2 วัตถุประสงค์..... 2	
1.3 ขอบเขตงานวิจัย..... 2	
1.4 นิยามศัพท์..... 2	
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 3	
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม..... 4	
2.1 ข้อมูลยา fosfomycin..... 4	
2.2 การศึกษาการเสริมฤทธิ์ของยา fosfomycin ทางหลอดทดลองและในสัตว์..... 9	
2.3 การศึกษาทางคลินิกของยา fosfomycin..... 13	
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย..... 15	
3.1 รูปแบบงานวิจัย..... 15	
3.2 ประชากร และกลุ่มตัวอย่าง..... 15	
3.3 วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง..... 15	
3.4 ขนาดตัวอย่างประชากร..... 16	
3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล..... 16	
3.6 ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย..... 16	
3.7 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล..... 18	

บทที่ 4 ผลการศึกษาวิจัย.....	19
บทที่ 5 สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	30
บทที่ 6 เอกสารอ้างอิง.....	36
ภาคผนวก.....	42
ภาคผนวก ก.....	43
ภาคผนวก ข.....	46
ภาคผนวก ค.....	49
ภาคผนวก ง.....	51

สารบัญตาราง

เรื่อง	หน้า
ตารางที่ 2.1 MIC ของเชื้อต่อยา Fosfomycin.....	5
ตารางที่ 2.2 จุดจัดความไวของยา fosfomycin จาก CLSI และ EUCAST.....	6
ตารางที่ 2.3 ขนาดยา fosfomycin sodium ตามข้อบ่งใช้.....	7
ตารางที่ 2.4 การปรับขนาดยาตามไตของยา fosfomycin sodium.....	8
ตารางที่ 2.5 การเสริมฤทธิ์ของ fosfomycin เมื่อให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น.....	9
ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ถูกสั่งใช้ยา fosfomycin.....	20
ตารางที่ 4.2 รูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin.....	21
ตารางที่ 4.3 รูปแบบการสั่งใช้ยาของผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin สำหรับป้องกันการติดเชื้อ.....	22
ตารางที่ 4.4 รูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin สำหรับรักษาการติดเชื้อ.....	23
ตารางที่ 4.5 รูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin กรณี empirical therapy.....	25
ตารางที่ 4.6 รูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin กรณี Definitive therapy.....	26
ตารางที่ 4.7 สูตรยาต้านจุลชีพที่ถูกสั่งจ่ายกรณี empirical (N = 114) และ definitive therapy (N=145).....	27
ตารางที่ 4.8 ผลเพาะเชื้อและสูตรยาต้านจุลชีพที่ถูกสั่งจ่ายกรณีทราบเชื้อก่อโรค.....	28
ตารางที่ 4.9 ขนาดยา fosfomycin ที่ถูกสั่งใช้ตามการทำงานของไต.....	29

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

Fosfomycin เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม phosphonic acid ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย และมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ ยามีทั้งรูปแบบยารับประทาน และยาฉีด fosfomycin sodium เป็นยารูปแบบยาฉีดที่ถูกนำกลับมาใช้ใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยาหลายขนาน ยามีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้าง ทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ และแบคทีเรียดื้อยา ได้แก่ Methicillin-resistant (MR) *Staphylococcus* spp., Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) และ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) (1, 2)

ประเทศไทยพบอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาด้านจุลชีพเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน (3) จึงมีการใช้ fosfomycin เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากยามีความปลอดภัยสูง สามารถแพร่กระจายไปอวัยวะต่างๆ ได้ดี แต่การทดสอบความไวของยา fosfomycin ในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาของประเทศไทยทำได้ยาก และจาก Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) พบว่าไม่มีจุดตัดความไวของยา fosfomycin ต่อเชื้ออื่นนอกจาก *Escherichia coli* ที่บริเวณทางเดินปัสสาวะ (4) การรักษาด้วยยา fosfomycin จึงเสมือนเป็นการคาดการณ์ว่าเชื้อไวต่อยา fosfomycin ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อโดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้น มีค่าเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ ในการออกฤทธิ์ทั้งระยะเวลาที่ระดับยาอยู่เหนือค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้ (time above minimum inhibitory concentration; T>MIC) และพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาในเลือดต่อค่า MIC (24h-AUC/MIC) ขนาดยาที่แนะนำสำหรับรักษาการติดเชื้อ คือ 12 - 24 กรัมต่อวัน และมักให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น เช่น carbapenems, colistin, aminoglycoside และ tigecycline (5, 6) เนื่องจากหากใช้ยาชนิดเดียว เชื้อมักกลายพันธุ์จนพัฒนาการดื้อยาระหว่างการรักษา และให้ผลการรักษาที่ล้มเหลว ดังการศึกษาของ B. Grabein และคณะ ในปี พ.ศ. 2560 (7) พบว่าการใช้ยา

fosfomycin ชนิดเดี่ยวรักษาเชื้อ *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas* spp. เชื้อสามารถพัฒนาจนดื้อยา fosfomycin ได้ร้อยละ 3.4

โรงพยาบาลชลบุรี เป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่ขนาด 850 เตียง ให้การรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อจำนวนมาก และหลากหลาย โรงพยาบาลจึงมีโอกาสดูแลรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อจุลชีพดื้อยาหลายขนานที่ดื้อต่อยาทางเลือกหลักในการรักษา และมีการใช้ยา fosfomycin ชนิดฉีดเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อจุลชีพดื้อยา ด้วยเหตุนี้คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ในแง่ของข้อบ่งใช้, ขนาดยาในการรักษา, ยาที่ให้ร่วม และระยะเวลาที่ใช้ยา เพื่อเป็นแนวทางในการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี ให้มีประสิทธิภาพ และมีความเหมาะสมต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ณ หอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลชลบุรี

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบเก็บข้อมูล โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (electronic patient records) ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลชลบุรี และถูกสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 – 31 มีนาคม พ.ศ. 2563

1.4 นิยามศัพท์

1. Multidrug-resistant bacteria (MDR) คือ แบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 1 ขนานในยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 3 กลุ่มที่ใช้รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียนั้น (8)
2. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) คือ แบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. และ *Citrobacter* spp. เป็นต้น ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems อย่างน้อย 1 ชนิด โดย ertapenem มักเป็น carbapenems ตัวแรกที่ดี

3. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) คือ แบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพกลุ่ม methicillins อย่างไรก็ดีในปัจจุบัน Performance Standards of Antimicrobial Susceptibility Testing ซึ่งจัดทำโดย Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) แนะนำให้ใช้ cefoxitin ในการทดสอบ หากเชื้อมีค่าไวต่อยา cefoxitin ให้รายงานว่าเป็น Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) และหากเชื้อมีค่าไวต่อยา cefoxitin ให้รายงานว่าเป็น Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
4. Combination therapy คือ การใช้ยาต้านจุลชีพ 2 ชนิดขึ้นไปเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อของผู้ป่วยเพื่อลดขนาดยาที่ใช้ในการรักษา หรือเพื่อลดการเกิดพิษจากยาโดยนำมาใช้ร่วมกันทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีขึ้น, มีการเสริมฤทธิ์กันของยา หรือลดโอกาสเกิดเชื้อดื้อยา (9)
5. Monotherapy คือ การใช้ยาต้านจุลชีพเพียงชนิดเดียวเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อของผู้ป่วย (8)
6. Empirical therapy คือ การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อของผู้ป่วยที่ยังไม่ทราบชนิด และความไวของเชื้อก่อโรคต่อยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษา (8)
7. Specific หรือ Definitive therapy คือ การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อของผู้ป่วยเมื่อทราบชนิด และความไวของเชื้อก่อโรคต่อยาที่ใช้รักษา (8)

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการใช้ยา fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

2.1 ข้อมูลยา fosfomycin

Fosfomycin หรือ phosphomycin เป็นยาต้านจุลชีพชนิดเก่าที่ถูกค้นพบเมื่อปี ค.ศ. 1969 ยาเป็นอนุพันธ์ของ phosphoenolpyruvate สร้างจากแบคทีเรีย *Streptomyces* spp. มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ และโครงสร้างแตกต่างจากยาต้านจุลชีพที่ใช้กันในปัจจุบัน

Fosfomycin มีทั้งรูปแบบยารับประทาน และยาฉีด รูปแบบยารับประทาน ได้แก่ fosfomycin tromethamine (หรือ fosfomycin trometamol) และ fosfomycin calcium ($C_3H_5CaO_4P$) ส่วนยารูปแบบฉีด ได้แก่ fosfomycin disodium (10)

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

Fosfomycin ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อจุลชีพ โดยยับยั้งเอนไซม์ UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง UDP-N-acetylmuramic acid (UDP-MurNAc) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อจุลชีพ โดยขั้นตอนการสร้าง UDP-MurNAc เป็นขั้นตอนแรกของการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อจุลชีพ (11)

Fosfomycin จะเข้าสู่เซลล์เชื้อจุลชีพผ่านทาง l-alpha-glycerophosphate และ hexose-6-phosphate transporter systems (12)

การครอบคลุมเชื้อ

ยามีฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ และแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน

แบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ *Staphylococcus aureus* ทั้งที่ไวและดื้อยากลุ่ม methicillin, *Streptococcus pneumoniae* และ *Enterococcus* species ที่ดื้อและไว vancomycin (13)

แบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*

species, *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Neisseria meningitidis*, *Shigella* spp. และ *Salmonella typhi* ยกเว้น *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ที่มักดื้อต่อยา fosfomycin (14, 15)

แบคทีเรียที่ไม่ใช่ออกซิเจน ได้แก่ *Peptococcus niger* และ *Peptostreptococcus* spp. ยกเว้น *Bacteroides* spp. (16)

ปัจจุบันเชื้อข้างต้นมี MIC ต่อ fosfomycin สูงขึ้น ดังการศึกษาของ M.popovic และคณะ ที่พบว่าค่า MIC₉₀ ของเชื้อจุลินทรีย์ต่อยา fosfomycin สูงขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาในอดีต ดังตารางที่ 2.1 (2)

ตารางที่ 2.1 MIC ของเชื้อต่อยา Fosfomycin จากการศึกษาในอดีตเทียบกับการศึกษาในปัจจุบัน (2)

เชื้อแบคทีเรีย	MIC ₉₀ (มก./ล.) จากการศึกษาชนิดเก่า	MIC ₉₀ (มก./ล.) จากการศึกษาปัจจุบัน
<i>S. aureus</i>	1-8	8-64
<i>S. epidermidis</i>	32-64	ไม่มีรายงาน
<i>Enterococcus faecalis</i>	8-64	64
Streptococcus group A	32-64	≥ 64
Streptococcus group B	32-64	≥ 64
<i>S. pneumoniae</i>	0.5-4	ไม่มีรายงาน
<i>Escherichia coli</i>	0.5-4	≤ 64
<i>Klebsiella</i> spp.	32-256	32-128
<i>Enterobacter</i> spp.	16-256	128
<i>P. mirabilis</i>	16-64	≥ 128
<i>Proteus</i> spp. (indole pos.)	512-1024	128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16-128	128
<i>Serratia marescens</i>	8-16	ไม่มีรายงาน
<i>Hemophilus influenzae</i>	2-4	na

จุดตัดความไวของยา fosfomycin

Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) กำหนดจุดตัดความไวของเชื้อ *E. coli* และ *E. faecalis* ต่อ fosfomycin มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 64 มก./ล. สำหรับการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ในขณะที่ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) กำหนดจุดตัดความไวของเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae และ *Staphylococcus* spp. ต่อ fosfomycin ไว้ที่ค่า MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 มก./ล.(ไม่ขึ้นต่อดำแหน่งที่ติดเชื้อ) (17)

ตารางที่ 2.2 จุดจัดความไวของยา fosfomycin จาก CLSI และ EUCAST

แนวทาง	เชื้อ	MIC (มก./ล.)			ความกว้างของเส้นผ่านศูนย์กลาง (มม.)		
		ไว	ไวปานกลาง	ดื้อยา	S	I	R
EUCAST	Enterobacteriaceae (ยานี้ดและรับประทาน)	≤32	-	>32	NR	-	NR
	<i>Staphylococcus</i> spp. (ยานี้ด)	≤32	-	>32	-	-	-
CLSI	<i>E. coli</i>	≤64	128	≥256	≥16	13-15	≤12
	<i>E. faecalis</i>	≤64	128	≥256	≥16	13-15	≤12

เภสัชจลนศาสตร์ของยา

Fosfomycin รูปแบบรับประทานสามารถถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว และเปลี่ยนรูปแบบไปเป็น free acid แต่ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของ fosfomycin มีค่อนข้างต่ำ จึงไม่สามารถใช้รักษากรณีที่ติดเชื้อในเลือดได้ จึงจำเป็นต้องใช้ fosfomycin ในรูปแบบฉีด

ยา fosfomycin ไม่จับกับโปรตีนในเลือด และกระจายตัวไปเนื้อเยื่อค่อนข้างดี ปริมาตรการกระจายตัว คือ 90-180 ลิตร โดยจากการศึกษาของ Martin Frossard และคณะ(2000) ทำการศึกษาการกระจายของยา fosfomycin พบว่ายามีการแทรกผ่านไปยังเนื้อเยื่อได้ดี (18) และจากการศึกษาของ Robert Sauermann และคณะ(2005) ทำการศึกษาการกระจายของยา fosfomycin ไปยัง

บริเวณที่มีการอักเสบเกิดหนองพบว่า ความเข้มข้นของ fosfomycin เพียงพอในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย หลังจากใช้ fosfomycin หลายครั้ง (19)

ยา fosfomycin ยังแพร่กระจายไปสมองและน้ำไขสันหลังได้ดี โดยจากการศึกษาของ Bettina Pfaußer และคณะ (2004) ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา fosfomycin โดยส่งใช้ยา 8 กรัม 3 ครั้งต่อวัน พบว่า ยามีความเข้มข้นเพียงพอในการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อที่ไขว fosfomycin (20)

Fosfomycin ถูกกำจัดออกผ่านไต ร้อยละ 90 ค่าครึ่งชีวิตของยาจะเพิ่มมากขึ้นจาก 3-8 ชม. เป็น 40-50 ชม. หากเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (21)

เภสัชพลศาสตร์ของยา

ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าการออกฤทธิ์ของยาขึ้นกับความเข้มข้นหรือระยะเวลา ข้อมูลจากการศึกษาพบว่ามีความแตกต่างในเชื้อแต่ละชนิด สำหรับเชื้อ *P. aeruginosa* พบว่าการออกฤทธิ์ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา โดยขึ้นกับ AUC/MIC หรือ T/MIC ส่วน เชื้อ *E. coli* ขึ้นกับ AUC/MIC ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดของยา fosfomycin ที่แนะนำสำหรับการติดเชื้อ 12-24 กรัมต่อวัน ขึ้นกับตำแหน่งที่ติดเชื้อ ดังตารางที่ 2.3 และปรับลดขนาดยาหากการทำงานของไตบกพร่อง ดังตารางที่ 2.4 (1)

ตารางที่ 2.3 ขนาดยา fosfomycin sodium ตามข้อบ่งใช้ (22)

ข้อบ่งใช้	ขนาดยา
เยื่อหุ้มสมองอักเสบ	16-24 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 8 กรัมต่อครั้ง)
กระดูกติดเชื้อ	12-24 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 8 กรัมต่อครั้ง)
ปอดอักเสบติดเชื้อ	12-24 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 8 กรัมต่อครั้ง)
ติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ	12-16 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 8 กรัมต่อครั้ง)

ตารางที่ 2.4 การปรับขนาดยาตามไตของยา fosfomycin sodium

Creatinine Clearance*	ขนาดยา
CrCl > 80 mL/min	ไม่ต้องปรับขนาดยา
CrCl 40 - 80 mL/min	ไม่ต้องปรับขนาดยา
CrCl 40 mL/min	ปรับขนาดยา 70% ของขนาดยาที่แนะนำ ตามข้อบ่งใช้ โดยแบ่งเป็น 2-3 ครั้ง/วัน
CrCl 30 mL/min	ปรับขนาดยา 60% ของขนาดยาที่แนะนำ ตามข้อบ่งใช้ โดยแบ่งเป็น 2-3 ครั้ง/วัน
CrCl 20 mL/min	ปรับขนาดยา 40% ของขนาดยาที่แนะนำ ตามข้อบ่งใช้ โดยแบ่งเป็น 2-3 ครั้ง/วัน
CrCl 10 mL/min	ปรับขนาดยา 20% ของขนาดยาที่แนะนำ ตามข้อบ่งใช้ โดยแบ่งเป็น 2-3 ครั้ง/วัน
ผู้ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis)	ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดทุก 48 ชั่วโมง ควรได้รับ Fosfomycin 2 g เมื่อสิ้นสุดการฟอกไต
Continuous Venovenous hemofiltration	8 กรัม ทุก 12 ชม.

หมายเหตุ: *คำนวณ creatinine clearance ด้วย Cockcroft & Gault equation

การบริหารยา

ระยะเวลาที่ใช้บริหารยา fosfomycin ขนาด 2 กรัม ควรให้อย่างน้อย 15 นาที, ขนาด 4 กรัม ควรให้อย่างน้อย 30 นาที และ 8 กรัม ควรให้อย่างน้อย 60 นาที และสามารถเพิ่มระยะเวลาในการบริหารยาได้ หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

Fosfomycin disodium ควรใช้สารละลายสำหรับเจือจางยาเป็น dextrose 5%(D5W) ไม่แนะนำให้ใช้สารละลายที่ส่วนประกอบของ sodium chloride เนื่องจากการเพิ่มปริมาณโซเดียมในเลือด (23)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Fosfomycin ในรูปแบบยาฉีดพบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างต่ำ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากที่สุด คือ ภาวะโซเดียมในปริมาณมาก โดย fosfomycin ขนาด 1 กรัม ประกอบด้วยโซเดียม 0.33 กรัม (14.4 มิลลิอิกวาเลนท์) ซึ่งควรระวังการใช้ในผู้ที่หัวใจและไตผิดปกติ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อยแต่เคยมีการรายงาน ได้แก่ อาการแพ้ยา คลื่นไส้ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะ eosinophil ในเลือดสูง และอาการสับสนบริเวณที่ฉีด (24, 25)

การศึกษาของ Florent และคณะ(2011) ทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา fosfomycin sodium ในประเทศฝรั่งเศส โดยทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา fosfomycin เป็นระยะเวลานาน 67 เดือน จำนวน 72 คน พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ร้อยละ 26 โดยมักเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่หายดาระยะเวลานาน 30-60 นาที และหากหายนานกว่า 4 ชม. จะไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่รายงาน ได้แก่ อาการระคายเคืองบริเวณที่ฉีด ร้อยละ 3 ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 2 และเอนไซม์ตับมีค่าสูงขึ้น ร้อยละ 1 (26)

2.2 การศึกษาการเสริมฤทธิ์ของยา fosfomycin ทางหลอดทดลองและในสัตว์

จากการศึกษา James Albiero และคณะ (2016) ศึกษาการประเมินเภสัชพลศาสตร์ทางคลินิกที่เป็นไปได้ของการใช้ยา fosfomycin ร่วมกับ meropenem ในการต้านเชื้อ KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* พบว่า การใช้ยาด้านจุลชีพทั้งสองชนิดร่วมกัน ค่า MIC ของเชื้อส่วนใหญ่ มีค่าต่ำกว่า MIC ของยาด้านจุลชีพในกลุ่มยาด้านจุลชีพแบบเดี่ยว และค่า MIC จากการใช้ยาร่วมกันสำหรับยับยั้งเชื้อ KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* อยู่ในระดับความไวของยาหนึ่งในสองตัว โดยมีค่า MIC₅₀ ลดลงเหลือ 1/4 และสำหรับ MIC_{90s} มีการลดลงเหลือ 1/8 และ 1/16 ของค่า MIC จากการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพชนิดเดี่ยว (27)

จากการศึกษาของ Nam Su Ku และคณะ (2019) ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา colistin ร่วมกับ fosfomycin หรือ minocycline ในหนูทดลองที่มีการติดเชื้อ Multidrug-resistant

Acinetobacter baumannii pneumonia พบว่า การใช้ colistin กับ fosfomycin หรือ minocycline สามารถลดปริมาณเชื้อ Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ในปอดได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ที่เวลา 24, 48 ชั่วโมง และมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย เสริมฤทธิ์ เมื่อเทียบกับการใช้ยาต้านจุลชีพชนิดเดี่ยวที่ออกฤทธิ์มากกว่าที่ 24, 48 ชั่วโมง (28)

ตารางที่ 2.5 การเสริมฤทธิ์ของ fosfomycin เมื่อให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น (29)

เชื้อจุลชีพ	ยาต้านจุลชีพที่ให้ร่วมกับ fosfomycin		
	เสริมฤทธิ์	ไม่แตกต่าง	ต้านฤทธิ์
<i>S. aureus</i> ที่ไวยา methicillin (MSSA)	Linezolid, ciprofloxacin, ceftriaxone, ciprofloxacin, rifampin	Vancomycin, ceftriaxone, gentamicin	
<i>S. aureus</i> ที่ดื้อยา methicillin (MSSA)	Cefamandole, cefazolin , vancomycin, rifampin, carbapenems, cefmetazole, cefoperazone-sulbactam, linezolid, quinupistin-dalfopristin, fusidic acid, minocycline, tigecycline , daptomycin	Aminoglycosides, fusidic acid, trimethoprim, vancomycin	Rifampin
Coagulase negative <i>Staphylococci</i>	Ciprofloxacin, imipenem, rifampin	Vancomycin	
<i>S. epidermidis</i> ที่ดื้อยา methicillin		Vancomycin	
Enterococcus	Cefotaxime, daptomycin*, imipenem*		
Enterococci ที่ดื้อยา vancomycin	Daptomycin, teicoplanin, amoxicillin, linezolid**, ampicillin*, vancomycin*, tigecycline*, rifampin*	Nitrofurantoin, minocycline	Ampicillin
<i>Streptococcus</i> spp.	Penicillin*, cefminox*, cefotaxime*	Vancomycin, imipenem, ceftriaxone, cefepime	

ตารางที่ 2.5 การเสริมฤทธิ์ของ fosfomycin เมื่อให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น (29) (ต่อ)

เชื้อจุลชีพ	ยาต้านจุลชีพที่ให้ร่วมกับ fosfomycin		
	เสริมฤทธิ์	ไม่แตกต่าง	ต้านฤทธิ์
<i>E. coli</i>	Gentamicin*		
<i>E. coli</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL	Carbapenems*, aztreonam, colistin**, aminoglycosides*, tigecycline		
<i>K. pneumoniae</i> ที่สร้างเอนไซม์ ESBL	Gentamicin*		
<i>K. pneumoniae</i> ดื้อยาหลายขนาน	Carbapenem, aztreonam		
<i>K. pneumoniae</i> ดื้อยา กลุ่ม carbapenem	Carbapenems, colistin*, tigecycline*, netilmicin*	Gentamicin	Colistin(OXA-48-producing strain)
Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ NDM-1		Colistin, tigecycline	
<i>Salmonella</i>	Amikacin*, cefepime		
<i>P. aeruginosa</i>	Aztreonam*, levofloxacin*, ciprofloxacin*, cefepime*, gentamicin*, piperacillin*, ceftazidime*, imipenem*	Imipenem, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin	
CR <i>P. aeruginosa</i>	Colistin*, carbapenems*, aminoglycosides, piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin		
MDR <i>P. aeruginosa</i>	Amikacin*	Imipenem, ceftazidime, ciprofloxacin	
OXA-23-producing <i>Acinetobacter</i>	Colistin***, sulbactam		

ตารางที่ 2.5 การเสริมฤทธิ์ของ fosfomycin เมื่อให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น (29) (ต่อ)

เชื้อจุลชีพ	ยาต้านจุลชีพที่ให้ร่วมกับ fosfomycin		
	เสริมฤทธิ์	ไม่แตกต่าง	ต้านฤทธิ์
Pan-drug-resistant <i>Acinetobacter</i>	Polymyxin B *, minocycline *		
<i>N. gonorrhoeae</i>	Ceftriaxone	Cefixime , ceftriaxone , azithromycin , colistin , ertapenem , gentamicin , minocycline , oxifloxacin	

หมายเหตุ : * พบการออกฤทธิ์เสริมกัน ไม่เกินร้อยละ 50 ของสายพันธุ์ที่ได้รับการทดสอบ

** พบการออกฤทธิ์เสริมกัน น้อยกว่าร้อยละ 20 ของสายพันธุ์ที่ได้รับการทดสอบ

2.3 การศึกษาทางคลินิกของยา fosfomycin

การศึกษาของ A.Michalopoulos และคณะ (2009) ศึกษาในผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 11 คน ที่ติดเชื้อ Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ประเทศเอเธนส์ และกรีซ และได้รับยา fosfomycin sodium ขนาด 4 กรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชม.(16 กรัมต่อวัน) และขนาด 2 กรัม ทุก 6 ชม. (8 กรัมต่อวัน) หากผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ได้แก่ colistin, gentamicin และ piperacillin/tazobactam นาน 14 วัน พบว่ามีผู้เสียชีวิต 2 คน (ร้อยละ 18.2) และไม่พบอาการข้างเคียงที่เกิดจากยาในผู้เข้าร่วมงานวิจัย (30)

จากการศึกษาของ C.Putensen และคณะ (2019) ทำการศึกษาประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการใช้ยา fosfomycin รักษาผู้ป่วยติดเชื้อในหอผู้ป่วยวิกฤต 20 แห่ง ประเทศเยอรมนี และออสเตรีย ผู้ป่วยได้รับ fosfomycin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ร้อยละ 99 และได้รับ fosfomycin ชนิดเดียว ร้อยละ 1 ผลการศึกษา พบว่า สำเร็จทางการรักษาและผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น

ร้อยละ 81.3 และ สำเร็จในการกำจัดเชื้อ ร้อยละ 70 และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 30.1 โดยไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง จากการศึกษาสรุปได้ว่า fosfomycin มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัย เมื่อให้ร่วมกับยาอื่น สำหรับรักษาการติดเชื้ออย่างรุนแรงในผู้ป่วยภาวะวิกฤต (31)

จากการศึกษา meta-analysis ของ B Grabein และคณะ (2017) ที่ประเมินการศึกษาเพื่อศึกษารูปแบบการส่งใช้ยา fosfomycin ชนิดฉีด พบว่า การใช้ fosfomycin ชนิดเดี่ยว รักษาการติดเชื้อ *E. coli*, *K. pneumoniae* และ *Pseudomonas* spp. ทำให้เกิดเชื้อดื้อยา fosfomycin เพิ่มขึ้น ร้อยละ 3.4 (32) การศึกษานี้จึงแนะนำให้ใช้ fosfomycin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นเพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบงานวิจัย

ทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา fosfomycin sodium ที่รักษา ณ แผนกหอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2562 ถึง 31 มกราคม 2563

3.2 ประชากร และกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ ณ แผนกหอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลชลบุรี และถูกสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2562 ถึง 31 มกราคม 2563

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่เข้ารับการรักษ ณ แผนกหอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลชลบุรี และถูกสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2562 ถึง 31 มกราคม 2563

3.3 วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium จากแพทย์
2. ผู้ที่เข้ารับการรักษเป็นผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลชลบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2563

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

ไม่มี

3.4 ขนาดตัวอย่างประชากร

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยา fosfomycin sodium ที่รักษา ณ แผนกหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2563

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยา fosfomycin sodium ที่รักษา ณ แผนกหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2563 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากประชากร

3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

3.5.1 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic patient records) เวชระเบียนจากโรงพยาบาลชลบุรี อ.เมือง จ.ชลบุรี โดยเภสัชกรชำนาญการเป็นผู้เข้าถึงข้อมูล

3.5.2 แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Record Form, CRF)

3.6 ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย

3.6.1 สำนวจความเป็นไปได้ที่จะเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium

1) เข้าพบเภสัชกรชำนาญการโรงพยาบาลชลบุรี เพื่อปรึกษาเกี่ยวกับรายละเอียดและรูปแบบของงานวิจัย

2) คณะผู้วิจัยสร้างแบบเก็บข้อมูล โดยแบบเก็บข้อมูลได้ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการที่โรงพยาบาลชลบุรีเรียบร้อยแล้ว และนำข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการให้กับเภสัชกร โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัย ต้องการเก็บข้อมูลจะประกอบด้วยข้อมูล ดังนี้

- (1) อายุ
- (2) น้ำหนัก
- (3) โรคประจำตัว
- (4) เพศ
- (5) หอผู้ป่วย
- (6) ชนิดของการติดเชื้อ

- (7) ขนาดยา
- (8) ระยะเวลาในการบริหารยา
- (9) ความถี่ในการให้ยา
- (10) จำนวนวันที่ได้รับยา
- (11) ยาด้านจุลชีพที่ได้ร่วม
- (12) สารละลายที่ใช้ในการผสม
- (13) แพ้ยา
- (14) ผลทางห้องปฏิบัติการ
 - ผลเพาะเชื้อที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจ
 - ความไวของเชื้อ
 - ค่าการทำงานของไต (Creatinine, eGFR)

3.6.2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา fosfomycin sodium

3.6.3 วางแผนการแผนการวิจัย และเขียนโครงร่างงานวิจัย

3.6.4 ดำเนินการขอจริยธรรม และการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลชลบุรี

3.6.5 เสนอโครงร่างงานวิจัย

3.6.6 ดำเนินการเก็บข้อมูลหลังจากได้รับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยมนุษย์ ณ โรงพยาบาล
ชลบุรี

- 1) สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ โดยเภสัชกรชำนาญการผู้ร่วมงานวิจัย เป็นผู้สืบค้นข้อมูล และเข้าถึงข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยา fosfomycin sodium ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2563
- 2) เภสัชกรชำนาญการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย และกำหนดรหัส (code number) แทน ชื่อ – สกุลผู้ป่วย และ Hospital number (HN) โดยใช้ data collection log sheet รวมทั้งทำการปกปิดรายชื่อแพทย์ผู้สั่งใช้ยา
- 3) คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria)

4) บันทึกข้อมูลผู้ป่วย และการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium ลงในแบบบันทึก
ข้อมูลผู้ป่วย(Case Record Form, CRF)

3.6.7 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้หลักการทางสถิติวิเคราะห์ข้อมูล นำข้อมูลการสั่งใช้ยา
fosfomycin sodium มาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for windows version
22 เพื่อแสดงข้อมูลรูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium เป็นสถิติเชิงพรรณนา
(descriptive statistics) ประกอบด้วย ความถี่ร้อยละ และค่าเฉลี่ย

3.6.8 สรุป และอภิปรายผลการศึกษา

3.6.9 นำเสนอผลงานวิจัย

3.7 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูล นำข้อมูลการสั่งใช้ยา fosfomycin sodium มาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม
สำเร็จรูป SPSS for windows version 22 เพื่อแสดงข้อมูลรูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin
sodium เป็นสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ประกอบด้วย ความถี่ ร้อยละ และค่าเฉลี่ย

บทที่ 4

ผลการศึกษาวิจัย

ผู้ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2562 ถึง 31 มกราคม 2563 และ ได้รับยา fosfomycin มีจำนวนทั้งหมด 345 ราย และเมื่อคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือก ตัวอย่าง เหลือผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 267 ราย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลด้านการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin

ผู้ที่ได้รับยา fosfomycin ประกอบด้วยเพศชายและเพศหญิงในสัดส่วนใกล้เคียงกัน คือ เพศชาย ร้อยละ 53.9 และเพศหญิง ร้อยละ 46.1 อายุเฉลี่ย 59.64 ปี โรคประจำตัวที่พบบ่อย คือ โรคไตวายเรื้อรัง ร้อยละ 55.1 และส่วนใหญ่รักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ร้อยละ 61.8 แสดงดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ถูกสั่งใช้ยา fosfomycin

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (N = 267)	ร้อยละ
เพศชาย	144	53.9
อายุ, เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ปี	59.64 $\pm$ 17.6	-
โรคร่วม		
- โรคความดันโลหิตสูง	62	23.2
- โรคหัวใจและหลอดเลือด	39	14.6
- เบาหวาน	53	19.9
- โรคไตวายเรื้อรัง	147	55.1
- มะเร็งชนิดก้อน	24	9.0
- มะเร็งโลหิตวิทยา	22	8.2
หอผู้ป่วย		
- หอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม	26	9.7
- หอผู้ป่วยอายุรกรรม	165	61.8
- หอผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรม	8	3.0
- หอผู้ป่วยศัลยกรรม	68	25.5

4.2 รูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin

Fosfomycin ถูกสั่งใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อ ร้อยละ 95.9 ประกอบด้วย empirical และ definitive treatment ร้อยละ 44.0 และ 56.0 ตามลำดับ และร้อยละ 4.1 ถูกสั่งใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ โดยใช้ทั้ง 0.9% sodium chloride และ dextrose 5% in water ในสัดส่วนเท่ากันสำหรับละลายยา และทุกคนได้ยานาน 1 ชม. แสดงดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 รูปแบบการสั่งจ่าย fosfomycin

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน N = 270	ร้อยละ
วัตถุประสงค์การให้ยา		
ป้องกันการติดเชื้อ	11	4.1
รักษาการติดเชื้อ	259	95.9
- Empirical treatment	114	44.0
- Definitive treatment	145	56.0
สารละลายที่ใช้ผสม fosfomycin		
0.9% sodium chloride	135	50.0
Dextrose 5% in water	135	50.0
ระยะเวลาการให้นานาน 1 ชม.	270	100

ผู้ป่วยได้รับ fosfomycin เพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังผ่าตัด ร้อยละ 4.1 และ ทุกรายได้รับยา fosfomycin ชนิดเดียว โดยร้อยละ 72.8 ที่สั่งใช้ fosfomycin มีประวัติแพ้ยากลุ่ม beta-lactam แสดงดังตารางที่ 4.3

การให้ fosfomycin รักษาการติดเชื้อ ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับสถานพยาบาล โดยใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ร้อยละ 94.6 ระยะเวลาการให้ยา fosfomycin ส่วนใหญ่น้อยกว่า 7 วัน ซึ่งเป็นผู้ที่เสียชีวิตก่อนการรักษาครบตามกำหนดร้อยละ 52.0 แสดงดังตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.3 รูปแบบการสั่งจ่ายยาของผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin สำหรับป้องกันการติดเชื้อ

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (N = 11)	ร้อยละ
Fosfomycin ชนิดเดี่ยว (monotherapy)	11	100
ขนาดยา		
- 4 กรัม ครั้งเดียว ก่อนผ่าตัด	1	9.1
- 2 กรัม ก่อนผ่าตัด จากนั้น 4 กรัมต่อวัน	2	18.2
- 2 กรัม ก่อนผ่าตัด จากนั้น 6 กรัมต่อวัน	1	9.1
- 4 - <8 กรัมต่อวัน	4	36.4
- 8 - <12 กรัมต่อวัน	1	9.1
- 12 - 16 กรัมต่อวัน	2	18.2
ระยะเวลาการให้ยา		
- ครั้งเดียวก่อนผ่าตัด	1	9.1
- หลังผ่าตัด 2 วัน	2	18.2
- หลังผ่าตัด 3 วัน	4	36.4
- หลังผ่าตัด 5 วัน	2	18.2
- หลังผ่าตัด >14 วัน	2	18.2
ประวัติการแพ้ยา		
- Beta-lactam#	5	45.5
- Beta-lactam + clindamycin	2	18.2
- Beta-lactam + clindamycin + fluoroquinolone##	1	9.1
- ไม่มีประวัติการแพ้ยา	3	27.3

หมายเหตุ: #; penicillin G, penicillin V, amoxicillin และ ceftriaxone, ##; levofloxacin และ ciprofloxacin

ตารางที่ 4.4 รูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin สำหรับรักษาการติดเชื้อ

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (N = 259)	ร้อยละ
การติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับสถานพยาบาล	251	96.9
ตำแหน่งที่ติดเชื้อ		
ติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ	120	46.3
ติดเชื้อบริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	29	11.2
ติดเชื้อบริเวณช่องท้อง	8	3.1
ติดเชื้อบริเวณเยื่อหุ้มสมอง	1	0.4
ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ	55	21.2
ติดเชื้อในกระแสเลือด	24	9.3
ติดเชื้อบริเวณข้อ	1	0.4
ช็อกจากการติดเชื้อ	5	1.9
ภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ	4	1.5
ไม่ทราบตำแหน่งติดเชื้อ	12	4.6
รูปแบบการสั่งใช้ยา		
- ชนิดเดียว (monotherapy)	14	5.4
- ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น (combination therapy)	245	94.6
ขนาดยา fosfomycin ต่อวัน		
- 12 - 16 กรัม	121	46.7
- 8 - <12 กรัม	50	19.3
- 4 - <8 กรัม	43	16.6
- น้อยกว่า 4 กรัม	45	17.4

ตารางที่ 4.4 รูปแบบการสั่งจ่าย fosfomycin สำหรับรักษาการติดเชื้อ (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (N = 259)	ร้อยละ
ระยะเวลาการให้ยา		
- น้อยกว่า 7 วัน	152	58.7
- 7-14 วัน	81	31.3
- นานกว่า 14 วัน	26	10.0

ส่วนใหญ่ fosfomycin ถูกสั่งใช้เมื่อผู้ป่วยล้มเหลวจากการใช้ยาในกลุ่ม carbapenem คิดเป็นร้อยละ 42.7 โดยมักถูกสั่งเพื่อครอบคลุมเชื้อแกรมลบดื้อยา ทั้ง carbapenem resistance Enterobacteriaceae, MDR *P. aeruginosa* และ MDR *A. baumannii* แสดงดังตารางที่ 4.5

เชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin สำหรับ definitive treatment ส่วนใหญ่เป็นเชื้อชนิดเดียว (ร้อยละ 81.4) โดยเป็นเชื้อ *A. baumannii* และ Enterobacteriaceae ในสัดส่วนใกล้เคียงกัน และดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenem ถึงร้อยละ 88.3 เชื้อที่แยกได้ ร้อยละ 44.2 ไม่ทราบผลความไวยา และร้อยละ 7 ดื้อยา fosfomycin แสดงดังตารางที่ 4.6

Colistin เป็นยาต้านจุลชีพที่มักถูกสั่งใช้ร่วมกับ fosfomycin sodium ทั้ง empirical และ definitive treatment แสดงดังตารางที่ 4.7 โดย colistin ร่วมกับ fosfomycin ส่วนใหญ่ถูกสั่งใช้กรณีติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยา carbapenem แต่หากติดเชื้อ Enterobacteriaceae ดื้อยา carbapenem สูตรยาที่ถูกสั่งใช้ คือ fosfomycin ร่วมกับ colistin หรือ aminoglycoside ในสัดส่วนใกล้เคียงกัน แสดงดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.5 รูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin กรณี empirical therapy

ข้อมูล	จำนวน (N = 114)	ร้อยละ
ยาที่รักษาก่อนหน้า*		
- ยากลุ่ม carbapenem#	41	42.7
- Piperacillin/tazobactam	10	10.4
- Colistin + ampicillin/sulbactam	7	6.1
- ยากลุ่ม fluoroquinolone###	4	7.3
- ยากลุ่ม aminoglycoside##+ ยากลุ่ม fluoroquinolone###	3	3.1
- Cefazolin	3	3.1
- Ceftriaxone	3	3.1
- Colistin + carbapenem	3	3.1
เชื้อที่คาดว่าจะสาเหตุของการติดเชื้อ		
- MRSA	4	3.5
- Enterobacteriaceae ดื้อยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 4	5	4.4
- CRE	15	13.2
- MDR <i>Acinetobacter baumannii</i>	3	2.6
- ทั้ง CRE, MDR <i>P. aeruginosa</i> และ MDR <i>A. baumannii</i>	87	76.3
รูปแบบการสั่งใช้ยา		
- Fosfomycin ชนิดเดี่ยว (monotherapy)	10	8.8
- Fosfomycin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น (combination therapy)	104	91.2

หมายเหตุ: #; meropenem, imipenem และ ertapenem, ##; amikacin และ gentamicin, ###; levofloxacin, *; สูตรยาที่นำมาคือสูตรยาที่พบเป็นส่วนใหญ่

คำย่อ: MDR; multidrug resistance, MRSA; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, CRE; Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

ตารางที่ 4.6 รูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin กรณี Definitive therapy

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (N = 145)	ร้อยละ
เชื้อที่แยกได้		
- ติดเชื้อชนิดเดียว (monomicrobial)	118	81.4
- ติดเชื้อหลายชนิด (polymicrobial)	27	18.6
ชนิดเชื้อที่แยกได้ (N=172)		
- <i>E. coli</i> ไวยา carbapenem	5	2.9
- <i>E. coli</i> ดื้อยา carbapenem	12	7.0
- <i>K. pneumoniae</i> ไวยา carbapenem	14	8.1
- <i>K. pneumoniae</i> ดื้อยา carbapenem	48	27.9
- <i>P. aeruginosa</i> ไวยา carbapenem	1	0.6
- <i>P. aeruginosa</i> ดื้อยา carbapenem	14	8.1
- <i>A. baumannii</i> ดื้อยา carbapenem	78	45.3
ผลความไวยา Fosfomycin		
- ไม่ทราบผลความไวยา	76	44.2
- ไวยา (susceptible)	65	37.8
- ไวยาปานกลาง (intermediate)	19	11.0
- ดื้อยา (resistance)	12	7.0

ตารางที่ 4.7 สูตรยาต้านจุลชีพที่ถูกส่งจ่ายกรณี empirical (N = 114) และ definitive therapy (N=145)

สูตรยา	จำนวน (ร้อยละ)	
	Empirical (N = 114)	Definitive (N = 145)
Fosfomycin	10 (8.8)	4 (2.8)
Colistin + fosfomycin	59 (51.8)	66 (45.5)
Aminoglycosides##+ fosfomycin	9 (7.9)	30 (20.7)
Carbapenem# + fosfomycin	5 (4.4)	5 (3.4)
Fluoroquinolone### + fosfomycin	2 (1.8)	3 (2.1)
Ceftazidime + fosfomycin	2 (1.8)	0 (0.0)
Tigecycline + fosfomycin	1 (0.9)	2 (1.4)
Ampicillin/sulbactam + fosfomycin		1 (0.7)
Colistin + ampicillin/sulbactam + Fosfomycin	7 (6.1)	14 (9.7)
Colistin + aminoglycosides## + fosfomycin	0 (0.0)	7 (4.8)
Colistin + carbapenem# + fosfomycin	9 (7.9)	4 (2.8)
Colistin + fluoroquinolone### + fosfomycin	4 (3.5)	2 (1.4)
อื่นๆ	6 (5.3)	7 (4.8)

หมายเหตุ: #; meropenem และ ertapenem, ##; amikacin, netilmicin และ gentamicin, ###; levofloxacin, อื่นๆ; aminoglycoside + carbapenem, ampicillin/sulbactam + amikacin, carbapenem + fluoroquinolone, carbapenem + piperacillin/tazobactam, colistin + ampicillin/sulbactam และ colistin + piperacillin/tazobactam, aminoglycoside + piperacillin/tazobactam, aminoglycoside + TMP/SMX, ampicillin/sulbactam + TMP/SMX, carbapenem + fluoroquinolone และ colistin + ampicillin/sulbactam + levofloxacin

ตารางที่ 4.8 ผลเพาะเชื้อและสูตรยาต้านจุลชีพที่ถูกส่งจ่ายกรณีทราบเชื้อก่อโรค

สูตรยา	เชื้อก่อโรค; จำนวน (ร้อยละ)		
	EC (N=74)	PA (N=14)	AB (N=74)
Fosfomycin	2 (2.7)	1 (7.1)	1 (1.4)
Colistin + fosfomycin	26 (35.1)	4 (28.6)	47 (63.5)
Aminoglycosides##+ fosfomycin	24 (32.4)	4 (28.6)	3 (4.1)
Carbapenem# + fosfomycin	3 (4.1)	1 (7.1)	2 (2.7)
Fluoroquinolone### + fosfomycin	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.4)
Tigecycline + fosfomycin	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
Ampicillin/sulbactam + Fosfomycin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
Colistin + ampicillin/sulbactam + fosfomycin	6 (8.1)	3 (21.4)	12 (16.2)
Colistin + aminoglycosides## + fosfomycin	7 (9.5)	0 (0.0)	1 (1.4)
Colistin + carbapenem# + fosfomycin	2 (2.7)	0 (0.0)	3 (4.1)
Colistin + fluoroquinolone### + fosfomycin	1 (1.4)	1 (7.1)	2 (2.7)

หมายเหตุ: #; meropenem และ ertapenem, ##; amikacin, netilmicin และ gentamicin, ###; levofloxacin

คำย่อ: EC; Enterobacteriaceae, PA; *Pseudomonas aeruginosa*, AB; *Acinetobacter baumann*

ผู้ป่วยทุกรายที่ถูกส่งใช้ยา fosfomycin ได้รับยาในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 16 กรัมต่อวัน ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ creatinine clearance มากกว่า 40 มล./นาที่ ได้รับยาในขนาด 12-16 กรัมต่อวัน ส่วนผู้ที่ creatinine clearance น้อยกว่า 20 มล./นาที่ ได้รับยาในขนาดน้อยกว่า 8 กรัมต่อวัน แสดงดังตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.9 ขนาดยา fosfomycin ที่ถูกส่งใช้ตามการทำงานของไต*

CrCl* (มล./นาที่)	จำนวน (คน)	ร้อยละของผู้ป่วยที่ถูกส่งใช้ยา Fosfomycin sodium (N = 156)			
		ขนาดยา (กรัมต่อวัน)			
		<4	4—<8	8—<12	12—16
> 80	39	2.6	0.0	15.4	82.1
>40-80	48	6.3	14.6	16.7	62.5
>30-40	14	7.1	7.1	42.9	42.9
>20-30	19	15.8	15.8	42.1	26.3
>10-20	25	48.0	32.0	0.0	20.0
<10	11	45.5	36.4	9.1	9.1

หมายเหตุ: *คำนวณ creatinine clearance ด้วย Cockcroft & Gault equation

บทที่ 5

สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการศึกษาวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาค้างนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการสั่งใช้ยา fosfomycin ณ หอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลชลบุรี โดยมีกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ใช้ยา fosfomycin ที่รักษา ณ แผนกหอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2563 และเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic patient records) ของโรงพยาบาลชลบุรี ซึ่ง ผลการวิจัยมีดังนี้

5.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยา fosfomycin จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ที่ได้รับยา fosfomycin ประกอบด้วยเพศชาย และเพศหญิงในสัดส่วนใกล้เคียงกัน อายุเฉลี่ย 59.64 ปี ส่วนใหญ่รักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ร้อยละ 61.8 ผู้ป่วยที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตทั้งอายุรกรรมและศัลยกรรม ร้อยละ 9.7 และ 3.0 ตามลำดับ

5.1.2 วัตถุประสงค์ในการสั่งใช้ยา fosfomycin ร้อยละ 95.9 ใช้เพื่อรักษาโรคติดเชื้อ และร้อยละ 4.1 ใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อก่อนการผ่าตัด

5.1.3 การใช้ fosfomycin สำหรับป้องกันการผ่าตัด มักใช้กรณีที่ใช้ยาในกลุ่ม beta-lactams ร้อยละ 72.7 และส่วนใหญ่มักให้ยาต่อหลังการผ่าตัด โดยให้เป็นระยะเวลา 2-5 วัน และมี 1 รายให้ยานานกว่า 14 วัน

5.1.4 ยา fosfomycin ถูกสั่งใช้เพื่อรักษาโรคติดเชื้อทุกตำแหน่งของร่างกาย โดยสั่งใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น 1-2 ชนิด ร้อยละ 94.6 โดยส่วนใหญ่มี colistin เป็นยาหลักในสูตร

5.1.5 การรักษากรณีไม่ทราบผลเพาะเชื้อ มักถูกสั่งใช้กรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดอื่นก่อนหน้า โดยเฉพาะยาในกลุ่ม carbapenem เพื่อครอบคลุมเชื้อแกรมลบตัวยานี้

หลายขนานในโรงพยาบาลทั้ง เชื้อ Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae, Multidrug resistance *Pseudomonas aeruginosa*, Multidrug Resistance *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 75.4

5.1.5 การสั่งใช้ยา fosfomycin กรณีทราบเชื้อก่อโรค ถูกสั่งใช้สำหรับการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยา carbapenem มากที่สุด ตามด้วยเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยา carbapenem คิดเป็นร้อยละ 45.3 และ 27.9 ตามลำดับ

5.1.6 สูตรยาที่มีการสั่งใช้กรณีติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยา carbapenem มากที่สุด คือ colistin ร่วมกับ fosfomycin รองลงมาคือ colistin ร่วมกับ ampicillin-sulbactam และ fosfomycin

5.1.7 สูตรยาที่ถูกสั่งใช้กรณีติดเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ดื้อยา carbapenem มากที่สุด คือ colistin ร่วมกับ fosfomycin รองลงมาคือ ยากลุ่ม aminoglycosides ร่วมกับ fosfomycin ในสัดส่วนใกล้เคียงกัน

5.1.8 เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อยา carbapenem มีจำนวนน้อย สูตรยาที่ใช้รักษาค่อนข้างมีความแตกต่างกัน

5.1.9 การสั่งใช้ยา fosfomycin กรณีทราบผลเพาะเชื้อ ไม่มีการรายงานผลความไวของยา fosfomycin ร้อยละ 44.2 และหากมีการรายงานผลความไวยา พบว่าเชื้อไวต่อยาปานกลางและดื้อ ร้อยละ 11 และ 7 ตามลำดับ

5.1.10 ขนาดยา fosfomycin สั่งใช้ในขนาดสูงสุดที่ 16 กรัมต่อวัน และส่วนใหญ่ปรับขนาดยาตามการทำงานของไตของผู้ป่วย

5.1.11 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา fosfomycin สำหรับการรักษาน้อยกว่า 7 วัน เนื่องจากเสียชีวิตก่อนครบระยะเวลาการรักษาร้อยละ 52.0

5.1.12 สารละลายสำหรับผสมยา fosfomycin คือ 0.9% sodium chloride และ dextrose 5% in water ในสัดส่วนที่เท่ากัน

5.1.13 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการหยดยานานกว่า 1 ชม.

5.2 อภิปรายผลการศึกษาวิจัย

การสั่งใช้ยา fosfomycin ณ หอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลชลบุรี ส่วนใหญ่สั่งใช้เพื่อครอบคลุมเชื้อแกรมลบดื้อยา carbapenems ต่างจากการศึกษาของ C.Putensen และคณะ(2019) ในประเทศเยอรมนี และออสเตรเลีย ที่มักสั่งใช้ยา fosfomycin ครอบคลุมเชื้อ *S. aureus*(31) สำหรับประเทศไทย *S. aureus* ยังมีความไวที่ดีต่อยา beta-lactam และ vancomycin ดังนั้นจึงควรสงวน fosfomycin ไว้ใช้สำหรับแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทย

ยา fosfomycin มักถูกสั่งใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น โดยเฉพาะ colistin ทั้งกรณีที่ทราบและไม่ทราบผลเพาะเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อที่ดื้อยา carbapenem โดยมักใช้ร่วมกับ colistin ทั้งกรณีทราบและไม่ทราบเชื้อ โดยเฉพาะกรณีที่เกิดเชื้อ *A. baumannii* แต่หากติดเชื้อ Enterobacteriaceae หรือ *P. aeruginosa* สูตรยาที่ใช้รักษาคือ fosfomycin ร่วมกับ colistin หรือ aminoglycosides ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ L. Papst และคณะ (2018) ทำการศึกษาการสั่งใช้ยารักษาเชื้อแกรมลบที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems คือ มีการสั่งใช้สูตรยา fosfomycin ร่วมกับยา colistin เพื่อรักษาการติดเชื้อ *A. baumannii* และมีการสั่งใช้สูตรยา fosfomycin ร่วมกับยาในกลุ่ม aminoglycoside เพื่อรักษาการติดเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae เนื่องจาก Enterobacteriaceae และ *P. aeruginosa* มักมีความไวยาในกลุ่ม aminoglycosides แต่เชื้อ *A. baumannii* มักดื้อยาในกลุ่มนี้(33)

จากการศึกษาของ Yamuna Devi Bakthavatchalam และคณะ ทำการศึกษาการเสริมฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae ของยา fosfomycin ร่วมกับ meropenem หรือ colistin พบว่า เกิดการเสริมฤทธิ์ ร้อยละ 20 และ 16 ตามลำดับ(34) และจากการศึกษาของ Sombat Leelasupasri (2018) ทำการศึกษาการเพิ่มประสิทธิภาพของยา colistin ร่วมกับยา sulbactam และยา colistin ร่วมกับยา fosfomycin ต่อเชื้อ *A. baumannii* ในหลอดทดลองพบว่า เกิดการเสริมและเพิ่มฤทธิ์ ร้อยละ 53.3 และ 73.3 ตามลำดับ(35) จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา colistin และ colistin ร่วมกับ fosfomycin รักษาการติดเชื้อ Carbapenem-Resistant *A. baumannii* ของ Rujipas Sirijatuphat และคณะ (2014) พบว่าการใช้ยา colistin ร่วมกับ fosfomycin มีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ colistin เพียงอย่างเดียว(36) และจากการศึกษาของ Alessandro Russo และคณะ (2020) ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสูตรยารักษาปอดอักเสบติดเชื้อรุนแรงจากเชื้อ MDR *A. baumannii* พบว่ากลุ่มที่ได้รับ fosfomycin ร่วมด้วยมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 46.8 และมีการเสียชีวิตเพียงร้อยละ 6.9(37)

ผู้ที่ได้รับ fosfomycin ทราบผลความไวยาเพียงร้อยละ 55.8 ซึ่งทราบผลความไวเฉพาะกรณี ที่ติดเชื้อ *E. coli* บริเวณทางเดินปัสสาวะ แสดงให้เห็นว่าการใช้ fosfomycin ส่วนใหญ่ใช้เป็นยาเสริม ร่วมกับยาหลักเพื่อหวังผลเสริมฤทธิ์ยาหลัก โดยขนาดยาขนาดยาสูงสุดของยา fosfomycin ที่แนะนำ ในการรักษา คือ 24 กรัมต่อวัน แต่ในการศึกษาวิจัยนี้ใช้ขนาดยาสูงสุดเพียง 16 กรัมต่อวัน และปรับ ขนาดยาตามการทำงานของไต ซึ่งจากการศึกษาของ Keith S. Kaye (2019) ได้มีการกำหนดขนาดยา fosfomycin เพื่อรักษาการติดเชื้อ Complicated Urinary Tract Infection มีขนาด 16 กรัมต่อวัน โดยให้ยาขนาด 6 กรัมทุก 8 ชั่วโมง(38) และการศึกษาของ O. Asuphon และคณะ (2016) ทำการ จำลอง Monte Carlo เกี่ยวกับขนาดยา fosfomycin เมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่ม carbapenems ในการ รักษาการติดเชื้อ *P.aeruginosa* ที่ดื้อและไม่ดื้อยา carbapenem ในผู้ป่วยวิกฤตพบว่า หากเชื้อมี MIC เท่ากับ 192 มก.ต่อมล. (ไวต่อยาปานกลาง) การใช้ขนาดยา 16 กรัมต่อวัน โดยใช้ขนาดยา 4 กรัม ทุก 6 ชั่วโมงให้ยานาน 6 ชั่วโมง จะได้ความน่าจะเป็นที่จะได้ 70% T>MIC ร้อยละ 80 แต่หาก ให้ขนาดยา 24 กรัมต่อวันโดยใช้ขนาดยา 8 กรัม ทุก 8 ชั่วโมงให้ยานาน 6 ชั่วโมงจะได้ความน่าจะเป็น ที่จะได้ 70% T>MIC ร้อยละ 90(39) และจากการศึกษาของ Pannee Leelawattanachai และคณะ (2020) สำหรับการรักษา Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae ในผู้ป่วยวิกฤต โดย พบว่าหากเชื้อมี MIC เท่ากับ 64 มก.ต่อลิตร (ไวต่อยา) และมีค่า creatinine clearance ตั้งแต่ 80, 50 - <80, 30 - <50, 15 - <30 และ <15 ควรใช้ยาในขนาด 16, 12, 8, 6 และ 4 กรัมต่อวัน ตามลำดับ เพื่อให้ได้ความน่าจะเป็นที่จะถึงเป้าหมาย (AUC₀₋₂₄/MIC) of ≥ 21.5 อย่างน้อยร้อยละ 90 (40) ดังนั้น หากเป็นการรักษาในผู้ป่วยวิกฤตที่ไม่ทราบผลความไวยา เชื้อไวยาปานกลางหรือดื้อยา ติดเชื้อ ในตำแหน่งที่ยาเข้าถึงยาก ควรใช้ยาในขนาดที่สูงกว่า 16 กรัมต่อวันแต่ไม่เกิน 24 กรัมต่อวันในผู้ป่วย ที่การทำงานของไตปกติ ซึ่งจากการศึกษาวิจัยนี้ผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตทั้งอายุรกรรม และศัลยกรรม ร้อยละ 12.7 ซึ่งมีจำนวนน้อย แต่สำหรับโรงพยาบาลในประเทศไทยที่มีข้อจำกัดด้าน จำนวนเตียง สถานที่ และอุปกรณ์จึงไม่สามารถระบุจำนวนผู้ป่วยวิกฤตอย่างแท้จริงในการศึกษานี้ได้

การใช้ fosfomycin ร่วมกับยาอื่นนอกจากเพื่อเสริมฤทธิ์ยาหลักสำหรับรักษาการติดเชื้อ แกรมลบดื้อยาแล้ว ยังช่วยให้เชื้อไม่กลายพันธุ์จนดื้อยา fosfomycin ดังการศึกษา Systematic Review และ Meta analysis ของ B.Grabein และคณะ(2017) ทำการประเมินการศึกษา พบว่าการ ใช้ยา fosfomycin ชนิดเดี่ยว เพื่อรักษาการติดเชื้อ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas* spp. ทำให้เกิดเชื้อมีความไวต่อยา fosfomycin เพิ่มขึ้นร้อยละ 3.4 (32) ซึ่งการ ศึกษาวิจัยนี้ มีการใช้ fosfomycin ชนิดเดี่ยว ร้อยละ 5.4

ระยะเวลาการสั่งใช้ยา fosfomycin มักสั่งใช้ในระยเวลาน้อยกว่า 7 วัน เนื่องจาก fosfomycin มักถูกสั่งใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพชนิดอื่นรวมถึงหากไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา fosfomycin จะเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่นในการรักษา

การศึกษาวิจัยนี้พบการใช้ fosfomycin ป้องกันการติดเชื้อหลังผ่าตัด ร้อยละ 4.1 โดยมักให้กรณีที่มีประวัติแพ้ยากลุ่ม beta-lactams และให้เป็นระยะเวลา 2 - 5 วันหลังผ่าตัด ซึ่งขัดแย้งกับ Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery แนะนำให้ใช้ยา cefazolin เป็นยาหลักในการป้องกันการติดเชื้อที่เกี่ยวกับการผ่าตัดกระดูกและข้อ และหากแพ้ยา cefazolin แนะนำให้ใช้ยา clindamycin หรือ vancomycin เป็นยาทางเลือก โดยให้เริ่มยาภายใน 60 นาที (120 นาที สำหรับยา vancomycin) ซึ่งระยะเวลาในการให้ยาไม่ควรให้เกิน 24 ชั่วโมง และไม่ได้แนะนำการใช้ fosfomycin(41) แต่จากการศึกษาของ Kazuhiro Ishizaka (2007) ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา fosfomycin ขนาด 2 กรัมกับยา cefotiam ขนาด 1 กรัม ซึ่งให้ยา 30 นาทีก่อนผ่าตัด และให้ยา fosfomycin ขนาด 2 กรัม วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 3 วันหลังจากการผ่าตัด พบว่ายา fosfomycin มีประสิทธิภาพดีกว่าในการป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัดแบบเปิด (open-surgery)(42) และจากการศึกษาของ Nagao Shinagawa (2007) ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา fosfomycin ขนาด 2 กรัมกับ cefmetazole ขนาด 1 กรัม และ flomoxef IV เป็นระยะเวลา 4 วัน ไม่พบความต่างในด้านประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัด(43) สำหรับการศึกษาของ Pacharapol Udomkiat และคณะ(2012) ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา fosfomycin และยา cefuroxime ในการป้องกันการติดเชื้อหลังผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม(knee arthroplasty) ไม่พบความต่างของประสิทธิภาพยาในการป้องกันการติดเชื้อหลังการผ่าตัด(44) ดังนั้น ทางคณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยา fosfomycin สำหรับป้องกันการติดเชื้อหลังผ่าตัดและควรสงวนไว้ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยาแกรมลบ

จากผลการศึกษาพบว่า มีการใช้สารละลาย 0.9% sodium chloride และ dextrose 5% in water ผสมกับยาในผู้ป่วยจำนวนเท่าๆกัน แต่เนื่องจาก fosfomycin 1 กรัม มี sodium 0.33 กรัม (14.4 มิลลิอิกวาเลนต์) เป็นส่วนประกอบ ข้อมูลจากเอกสารกำกับยาแนะนำให้ใช้สารละลายสำหรับเจือจางยาเป็น dextrose 5% in water และไม่แนะนำการใช้สารละลายที่มีส่วนประกอบของ sodium chloride เนื่องจากเป็นการเพิ่มปริมาณโซเดียม ซึ่งการศึกษาของ Florent และคณะ(2011) และการศึกษาของ C.Putensen และคณะ(2019) พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดจากการใช้ยา fosfomycin คือ ภาวะโซเดียมในเลือดสูง และ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ จึงควรระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง และโรคหัวใจ(31) ซึ่งในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่มีโรคไตวายเรื้อรังและ

โรคหัวใจร่วมจำนวนมาก แต่อย่างไรก็ตามการเลือกชนิดของสารน้ำที่ใช้ผสมควรศึกษาระดับศึกษา sodium ในเลือดของกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งทางผู้วิจัยไม่ได้ทำการศึกษา

โดยการหยดยาเป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมงช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ดังการศึกษาของ C.Putensen และคณะ(2019)(31) เพียงแต่การศึกษาไม่ได้เก็บผลข้างเคียงดังกล่าวเนื่องจากเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงไม่สามารถจำแนกสาเหตุการเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำว่าเกิดจากการใช้ยาหรือสาเหตุอื่นได้

5.3 ข้อจำกัดของการศึกษาวิจัย

5.3.1 ขาดข้อมูลผลความไวยา fosfomycin

5.3.2 ขาดข้อมูลน้ำหนักของผู้ป่วยหลายคน ทำให้ไม่สามารถคำนวณค่า CrCl ของผู้ป่วยทุกราย

5.4 ข้อเสนอแนะของการศึกษาวิจัย

5.4.1 ควรมีแนวทางในการปรับขนาดยา fosfomycin และแนะนำการใช้สารละลายที่ใช้ผสมในกรณีที่ผู้ป่วยมีโซเดียมในเลือดสูง

5.4.2 ควรมีการทำเอกสารขอส่งใช้ยา fosfomycin สำหรับการส่งใช้ยาในหอผู้ป่วยอื่นนอกจากอายุรกรรม

5.4.3 ควรมีการจำแนกผู้ป่วยวิกฤตออกจากกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปเพื่อทราบขนาดและรูปแบบในการส่งใช้ยาในผู้ป่วยวิกฤตซึ่งจะมีความแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป

5.4.4 ควรทำการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

5.4.5 ควรทำการศึกษาผลลัพธ์ทางการรักษาของยาแต่ละสูตร

บทที่ 6

เอกสารอ้างอิง

1. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2011;15(11):e732-9.
2. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2010;29(2):127-42.
3. สถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ ปี 2000-2019 [Internet]. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. 2562 [cited 15 พฤษภาคม 2563]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2019-06M.pdf>.
4. (CLSI) CaLSI. Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing. 2020 [cited 2020 15 May]. In: CLSI supplement M100 [Internet]. 950 West Valley Road, Suite2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA: Clinical and Laboratory Standards Institute 30th. [cited 2020 15 May]. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>.
5. MacLeod DL, Barker LM, Sutherland JL, Moss SC, Gurgel JL, Kenney TF, et al. Antibacterial activities of a fosfomycin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(4):829-36.
6. Yamada S, Hyo Y, Ohmori S, Ohuchi M. Role of ciprofloxacin in its synergistic effect with fosfomycin on drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy*. 2007;53(3):202-9.
7. Grabein B, Graninger W, Rodriguez Bano J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(6):363-72.

8. ภิญโญ รัตนอำมพวัลย์ วธ, พรพรรณ กุ้มานะชัย, ทิชา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์. การส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในโรงพยาบาล. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์ศิริราช สังกัดงานวิชาการ สำนักงานคณบดี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2561.
9. Karjalainen E, Repasky GA. Chapter Nine - Molecular Changes During Acute Myeloid Leukemia (AML) Evolution and Identification of Novel Treatment Strategies Through Molecular Stratification. In: Pruitt K, editor. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 144: Academic Press; 2016. p. 383-436.
10. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. Science (New York, NY). 1969;166(3901):122-3.
11. Borisova M, Gisin J, Mayer C. Blocking peptidoglycan recycling in *Pseudomonas aeruginosa* attenuates intrinsic resistance to fosfomycin. Microbial drug resistance (Larchmont, NY). 2014;20(3):231-7.
12. Skarzynski T, Mistry A, Wonacott A, Hutchinson SE, Kelly VA, Duncan K. Structure of UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase, an enzyme essential for the synthesis of bacterial peptidoglycan, complexed with substrate UDP-N-acetylglucosamine and the drug fosfomycin. Structure. 1996;4(12):1465-74.
13. Allerberger F, Klare I. In-vitro activity of fosfomycin against vancomycin-resistant enterococci. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1999;43(2):211-7.
14. BARRY AL, BROWN SD. Antibacterial spectrum of fosfomycin trometamol. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1995;35(1):228-30.
15. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(2):111-20.
16. Altés Gutiérrez A, Rodríguez Noriega A. In vitro sensitivity of anaerobic bacteria to fosfomycin. Chemotherapy. 1977;23 Suppl 1:51-7.
17. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [Internet]. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.

18. Frossard M, Joukhadar C, Erovic BM, Dittrich P, Mrass PE, Van Houte M, et al. Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(10):2728-32.
19. Sauermann R, Karch R, Langenberger H, Kettenbach J, Mayer-Helm B, Petsch M, et al. Antibiotic Abscess Penetration: Fosfomycin Levels Measured in Pus and Simulated Concentration-Time Profiles. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(11):4448-54.
20. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004;53(5):848-52.
21. Segre G, Bianchi E, Cataldi A, Zannini G. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol (Monuril). *European urology*. 1987;13 Suppl 1:56-63.
22. Fosfomycin: Lexi-drugs online; 2021 [Available from: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668125?cesid=8Q1MMQNNXII&searchUrl=%2F%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dfosfomyin%26t%3Dname%26va%3Dfosfomyin#rfs].
23. PRODUCT MONOGRAPH PrIVOZFO™ Fosfomycin for injection Powder for solution, 2 g/vial, 4 g/vial and 8 g/vial Fosfomycin (as Fosfomycin Sodium), Intravenous [Internet]. 2019 [cited 2021 March 23]. Available from: http://veritypharma.com/wp-content/uploads/2019/06/IVOZFO%E2%84%A2-PM-01May2019_final.pdf.
24. Mirakhur A, Gallagher MJ, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Fosfomycin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2003;2(1):19-24.
25. Meissner A, Haag R, Rahmanzadeh R. Adjuvant fosfomycin medication in chronic osteomyelitis. *Infection*. 1989;17(3):146-51.
26. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(1):82-3.
27. Albiero J, Sy SKB, Mazucheli J, Caparroz-Assef SM, Costa BB, Alves JLB, et al. Pharmacodynamic Evaluation of the Potential Clinical Utility of Fosfomycin and

Meropenem in Combination Therapy against KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(7):4128-39.

28. Ku NS, Lee SH, Lim YS, Choi H, Ahn JY, Jeong SJ, et al. In vivo efficacy of combination of colistin with fosfomycin or minocycline in a mouse model of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Scientific reports*. 2019;9(1):17127.

29. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;29(2):321-47.

30. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;16(2):184-6.

31. Putensen C, Ellger B, Sakka SG, Weyland A, Schmidt K, Zoller M, et al. Current clinical use of intravenous fosfomycin in ICU patients in two European countries. *Infection*. 2019;47(5):827-36.

32. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(6):363-72.

33. Papst L, Beović B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodríguez-Baño J, Kaye KS, et al. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24(10):1070-6.

34. Bakthavatchalam YD, Shankar A, Muthuirulandi Sethuvel DP, Asokan K, Kanthan K, Veeraraghavan B. Synergistic activity of fosfomycin-meropenem and fosfomycin-colistin against carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: an in vitro evidence. *Future science OA*. 2020;6(4):Fso461.

35. Leelasupasri S, Santimaleeworagun W, Jitwasinkul T. Antimicrobial Susceptibility among Colistin, Sulbactam, and Fosfomycin and a Synergism Study of Colistin in

Combination with Sulbactam or Fosfomycin against Clinical Isolates of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of pathogens*. 2018;2018:3893492.

36. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(9):5598-601.

37. Russo A, Bassetti M, Bellelli V, Bianchi L, Marincola Cattaneo F, Mazzocchetti S, et al. Efficacy of a Fosfomycin-Containing Regimen for Treatment of Severe Pneumonia Caused by Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Prospective, Observational Study. *Infectious diseases and therapy*. 2021;10(1):187-200.

38. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;69(12):2045-56.

39. Asuphon O, Montakantikul P, Hounsaitong J, Kiratisin P, Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2016;50:23-9.

40. Leelawattanachai P, Wattanavijitkul T, Paiboonvong T, Plongla R, Chatsuwan T, Usayaporn S, et al. Evaluation of Intravenous Fosfomycin Disodium Dosing Regimens in Critically Ill Patients for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections Using Monte Carlo Simulation. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2020;9(9).

41. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surgical infections*. 2013;14(1):73-156.

42. Ishizaka K, Kobayashi S, Machida T, Yoshida K. Randomized prospective comparison of fosfomycin and cefotiam for prevention of postoperative infection following urological surgery. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2007;13(5):324-31.

43. Shinagawa N, Mizuno I, Fukui T, Takeyama H, Yasuda A, Matsumoto K, et al. [Prophylactic effect of fosfomycin on postoperative infection in gastroenterological surgery]. *The Japanese journal of antibiotics*. 2006;59(6):417-27.
44. Chareancholvanich K, Udomkiat P, Waikakul S. A randomized control trial between fosfomycin and cefuroxime as the antibiotic prophylaxis in knee arthroplasty. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2012;95 Suppl 9:S6-13.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

Code number.....

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล
การสั่งใช้ยา Fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี

เพศ : ☐ ชาย ☐ หญิง อายุ ปี น้ำหนัก kg

แพ้ยาล ☐ ไม่แพ้ยาล ☐ แพ้ยาล.....

โรคประจำตัว ☐ Hypertension ☐ Heart disease ☐ CKD stage
☐ Hematologic malignancy ☐ solid tumor ☐ ไม่มี
☐ อื่น ๆ

หอยุ่ป่วย ☐ หนักอายุรกรรม ☐ อายุรกรรม
☐ ศัลยกรรม ☐ หนักศัลยกรรม
☐ อื่น ๆ

ชนิดของการติดเชื้อ ☐ Community infection ☐ Nosocomial infection
 ตำแหน่งที่ติดเชื้อ

☐ Lower respiratory tract infection ☐ Intraabdominal infection
☐ Lower urinary tract infection ☐ Upper urinary tract infection
☐ Osteomyelitis ☐ Septic arthritis
☐ Meningitis ☐ Bacteremia
☐ Catheter-related bloodstream infection
☐ อื่น ๆ

☐ Empirical treatment

- () คาดว่าจะติดเชื้อ Methicillin-resistant *Staphylococcus* spp.
- () คาดว่าจะติดเชื้อ Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE)
- () คาดว่าจะติดเชื้อ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
- () คาดว่าจะติดเชื้อ MDR *Pseudomonas aeruginosa*
- () คาดว่าจะติดเชื้อ MDR *Acinetobacter baumannii*

ยาด้านจุลชีพที่ให้ก่อนหน้าการสั่งใช้ยา Fosfomycin

..... วันที่

..... วันที่

Code number.....

☐ Definitive treatment() *Staphylococcus aureus*() Coagulase negative *Staphylococcus* spp.() *Enterococcus faecium*() *Enterococcus faecalis*() *Escherichia coli*() *Klebsiella pneumoniae*() *Pseudomonas aeruginosa*() *Acinetobacter baumannii*

Susceptibility result

Sensitive

Intermediate

Resistance

Fosfomycin: MICmcg/ml, Clear zonemm

() ไม่มีข้อมูลความไว

รูปแบบการสั่งใช้ยา Fosfomycin sodium

☐ Monotherapy☐ Combination therapy

ยาด้านจุลชีพที่ให้ร่วม

ขนาดยา ความถี่ในการให้ยา และสารละลายที่ใช้ผสม

วันที่	Scr	CrCl	ขนาดยา และความถี่	ขนาดยา ต่อวัน	สารละลายที่ใช้ผสม
			 กรัม ทุก ชั่วโมง		☐ D5W ☐ NSS ☐ อื่น ๆ
			 กรัม ทุก ชั่วโมง		☐ D5W ☐ NSS ☐ อื่น ๆ
			 กรัม ทุก ชั่วโมง		☐ D5W ☐ NSS ☐ อื่น ๆ

ระยะเวลาการให้ยา วัน (วันที่ -)

ภาคผนวก ข

เอกสารรับรองจริยธรรมมหาวิทยาลัย



บันทึกข้อความ

ส่วนงาน กองบริหารการวิจัยและนวัตกรรม งานมาตรฐานและจริยธรรมในงานวิจัย โทร. ๒๖๒๐
ที่ อว ๘๑๐๐/๐๙๖๒๓ วันที่ ๒๕ กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๓
เรื่อง ขอส่งเอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา

เรียน คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

ตามที่นักวิจัยในหน่วยงานของท่าน ได้ยื่นเอกสารคำร้องเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ชุดที่ ๑ (กลุ่มคลินิก/ วิทยาศาสตร์สุขภาพ/ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี) รหัสโครงการวิจัย HS 050/2563 โครงการวิจัยเรื่อง การศึกษารูปแบบการส่งยา Fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี โดยมี ดร.จกฤษณ์ เหมพรรณไพเราะ เป็นหัวหน้าโครงการวิจัย นั้น

บัดนี้ คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณาโครงการฉบับนี้ ตามประกาศมหาวิทยาลัย เลขที่ ๑๓๖๖/ ๒๕๖๓ เรื่อง แนวปฏิบัติในการจำแนกโครงการวิจัยเพื่อขอรับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา พ.ศ. ๒๕๖๒ ที่ได้ประกาศใช้ เมื่อวันที่ ๕ พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๖๒ แล้วว่า โครงการวิจัยดังกล่าวเป็นโครงการวิจัยที่เข้ารับการพิจารณาแบบเร็ว (Expedited reviews) ตามข้อที่ ๒ (ค) เป็นการเก็บข้อมูลจากรายงานต่างๆ หรือผลการตรวจตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ (Specimens) จากหน่วยงานที่ได้รับการเก็บไว้เพื่อการตรวจรักษาตามปกติ มิใช่เพื่อการวิจัย โดยได้รับความยินยอมจากผู้รับผิดชอบข้อมูลแล้ว ซึ่งข้อมูลดังกล่าวไม่สามารถเชื่อมโยงถึงเจ้าของข้อมูลได้ จึงเห็นสมควรให้ดำเนินการวิจัยได้ พร้อมนี้ ได้แนบเอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (หมายเลขใบรับรองที่ ๐๔๙/๒๕๖๓) มายังท่าน เพื่อแจ้งนักวิจัยที่มีรายชื่อข้างต้น นำไปใช้ในการเก็บข้อมูลจริง จากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยต่อไป โดยหามักวิจัยเบี่ยงเบนรายละเอียดต่างๆ ของโครงการวิจัยที่ยื่นมาขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา และเมื่อนักวิจัยดำเนินการวิจัยเสร็จเรียบร้อยแล้ว ขอให้แจ้งปิดโครงการวิจัยมายังคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ด้วย

จึงเรียนมาเพื่อโปรดแจ้งให้นักวิจัยทราบ จะขอบคุณยิ่ง

(รองศาสตราจารย์ ดร.วิหวัธ แจ้งเยี่ยม)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ชุดที่ ๑ (กลุ่มคลินิก/ วิทยาศาสตร์สุขภาพ/ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี)

หมายเหตุ : ทั้งนี้ จะดำเนินการส่งไฟล์สำเนาเอกสารอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ไปยัง e-mail ของนักวิจัยที่มีรายชื่อข้างต้น ต่อไป



ที่ ๐๔๙/๒๕๖๓

**เอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
มหาวิทยาลัยบูรพา**

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณาโครงการวิจัย

รหัสโครงการวิจัย : HS 050/2563

โครงการวิจัยเรื่อง : การศึกษารูปแบบการสังเคราะห์ Fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี

หัวหน้าโครงการวิจัย : ดร.จกฤษณ์ เหมพรรณไพเราะ

หน่วยงานที่สังกัด : คณะเภสัชศาสตร์

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณาแล้วเห็นว่า โครงการวิจัยดังกล่าวเป็นไปตามหลักการของจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยที่ผู้วิจัยเคารพสิทธิและศักดิ์ศรีในความเป็นมนุษย์ ไม่มีการล่วงละเมิดสิทธิสวัสดิภาพ และไม่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ตัวอย่งการวิจัยและผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

จึงเห็นสมควรให้ดำเนินการวิจัยในขอบข่ายของโครงการวิจัยที่เสนอได้ (ดูตามเอกสารตรวจสอบ)

- | | |
|---|---|
| ๑. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ | ฉบับที่ ๒ วันที่ ๑ เดือน กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๓ |
| ๒. เอกสารโครงการวิจัยฉบับภาษาไทย | ฉบับที่ ๒ วันที่ ๑ เดือน กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๓ |
| ๓. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย | ฉบับที่ - วันที่ - เดือน - พ.ศ. - |
| ๔. เอกสารแสดงความยินยอมของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย | ฉบับที่ - วันที่ - เดือน - พ.ศ. - |
| ๕. เอกสารแสดงรายละเอียดเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยซึ่งผ่านการพิจารณาจากผู้ทรงคุณวุฒิแล้ว หรือชุดที่ใช้เก็บข้อมูลจริงจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย | ฉบับที่ ๑ วันที่ ๒๓ เดือน กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๓ |
| ๖. เอกสารอื่น ๆ (ถ้ามี) | ฉบับที่ - วันที่ - เดือน - พ.ศ. - |

วันที่รับรอง : วันที่ ๒๑ เดือน กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๓

วันที่หมดอายุ : วันที่ ๒๐ เดือน กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๔

ลงนาม

(รองศาสตราจารย์ ดร.วิหวิธ แจ่มเยี่ยม)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ชุดที่ ๑ (กลุ่มคลินิก/ วิทยาศาสตร์สุขภาพ/ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี)

ภาคผนวก ค

แบบฟอร์มรายงานการเงิน

รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

รายก

ชื่อโครงการ การศึกษารูปแบบการสั่งจ่าย fosfomycin sodium ณ โรงพยาบาลชลบุรี

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่

ระยะเวลาดำเนินการ.....ปี เดือน ตั้งแต่วันที่ (วัน/เดือน/ปี).....

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ 9,000 บาท เมื่อวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2564

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1. ค่าตอบแทน	-	-	-
2. ค่าจ้าง	2,500	2,300	200
3. ค่าวัสดุ	2,000	1,900	100
4. ค่าใช้สอย	1,500	1,200	300
5. ค่าครุภัณฑ์	-	-	-
6. ค่าใช้จ่ายอื่นๆ (โปรดระบุเป็นข้อย่อย)	-	-	-
รวม	6,000 บาท	5,400 บาท	เหลือ 600 บาท

(.....)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

ภาคผนวก ง

ผลการตรวจสอบอักราวิสุทธิ์

เอกสารการตรวจสอบการคัดลอกของจุลินพันธ์โดยใช้โปรแกรมอักขรวิสุทธิในการตรวจสอบ

Plagiarism Checking Report

Created on Apr 8, 2021 at 23:09 PM

[Print Report](#)

Submission Information

ID	SUBMISSION DATE	SUBMITTED BY	ORGANIZATION	FILENAME	STATUS	SIMILARITY INDEX
2023904	Apr 8, 2021 at 23:09 PM	59210091@go.buu.ac.th	มหาวิทยาลัยบูรพา	โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ การศึกษารูปแบบการสังเคราะห์ยา fosfomycin ณ โรงพยาบาล ชลบุรี.docx	Completed	0.09 %