

บทที่ 2

ปรีทัศน์วรรณกรรม

1. ข้อมูลยา

Carbamazepine (CBZ)

กลไกการออกฤทธิ์

Block voltage-dependent Na^+ channels และยับยั้ง high-frequency repetitive firing ของเซลล์ประสาท นอกจากนี้ CBZ ยังมีฤทธิ์เป็น adenosine antagonist อีกด้วย แต่บทบาทของการปิดกั้น adenosine receptor ต่อฤทธิ์กันชักยังไม่ทราบแน่ชัด

ออกฤทธิ์ต้านชักได้ดีทั้ง generalized tonic clonic และ partial seizure

เภสัชจลนศาสตร์

CBZ มี bioavailability ประมาณ 75-85% ระดับยาในเลือดสูงสุด 6-8 ชม. มีค่าการกระจายตัว 0.8-1.2 L/kg ถูกทำลายที่ตับด้วย 2 pathway คือ 1. oxidation ที่ benzene ring ได้เป็น phenolic derivatives ต่อมาจะถูก methylation และ conjugation กับ glucuronide และ 2. Oxidation ที่ตำแหน่ง 10 และ 11 ของ central ring ได้เป็น activemetabolite ที่มีความสำคัญคือ carbamazepine 10-11epoxide ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านชักเช่นเดียวกับ CBZ

Half-life ในช่วงแรกประมาณ 30-40 ชม. ช่วงหลังจะลดลงเหลือ 15-25 ชม. เนื่องจากยาเป็น autoinducer เวลาที่ถึง steady state ประมาณ 3-5 วัน ส่วน carbamazepine 10 - 11epoxide มี Half-life ประมาณ 6-7 ชม.เท่านั้น

ระดับยาที่ให้ผลในการรักษาอยู่ระหว่าง 4-12 mg/L

รูปแบบและขนาดยา

CBZ (Tegretol[®]) มีในรูปแบบยาเม็ดขนาด 100, 200 และ 400 mg และ slow-release formulation (Tegretol[®] CR). ในขนาด 200 และ 400 mg

ผู้ใหญ่มักเริ่มใช้ 100 mg ก่อนนอน และปรับขนาดขึ้น 100-200 mg/วันทุก 7-14 วันจนได้ขนาด 400-1200 mg/วัน หรือ 7-15 mg/kg/day ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 2400 mg โดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้งต่อวัน ไม่นิยมให้แบบ loading dose เนื่องจากจะทำให้เกิดอาการข้างเคียง

อาการข้างเคียง

1. ระบบประสาทส่วนกลาง

ที่พบบ่อยคือ ง่วงซึม วิงเวียน เห็นภาพซ้อน (diploma) ในบางรายมีอาการเดินเซ (ataxia) ได้ด้วย

2. Hypersensitivity

CBZ มีโอกาสทำให้เกิด skin rash ได้มากบางรายเป็นถึงขั้น Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis (TEN)

3. ระบบเม็ดเลือด

ทำให้เกิด pancytopenia, thrombocytopenia, aplastic anemia และ agranulocytopenia ได้ แต่พบไม่บ่อยนัก

4. ตับ

อาจทำให้การทำงานของตับผิดปกติได้ เช่น มีระดับ SGOT และ SGPT สูงขึ้นได้ ในบางรายอาจพบดีซ่าน มีรายงานการตายจาก CBZ induced hepatotoxicity ด้วย ผู้ใหญ่มีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงได้มากกว่าเด็ก

5. ระบบฮอร์โมน

5.1 Antidiuretic hormone (ADH) และภาวะ hyponatemia

อาจมีผลเพิ่มการทำงานของ ADH มีผลทำให้เกิดการเก็บน้ำ ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น รวมทั้งอาจทำให้ระดับโซเดียมในร่างกายต่ำ โดยเฉพาะถ้าใช้ยาในขนาดสูง

5.2 มีผลลดระดับ thyroid hormones เนื่องจากเป็น enzyme inducer จึงมีผลในการทำลาย thyroid hormones

6. ความพิการในทารก

อาจพบความพิการในทารกจากการใช้ยา CBZ ในมารดาที่ตั้งครรภ์

ปฏิกิริยาระหว่างยาอื่น ๆ

CBZ เป็นยาที่มีฤทธิ์ทั้ง autoinductive, heteroinductive และ enzyme inhibitor ทำให้ค่าครึ่งชีวิตสั้นลงประมาณ 50% เมื่อใช้ยาไประยะหนึ่ง

ยาที่มีฤทธิ์ enzyme inhibitor มีผลทำให้ระดับยา CBZ ในเลือดเพิ่ม ได้แก่ cimetidine, erythromycin, clarithromycin, fluoxetine, fluvoxamine และ verapamil

การได้รับยาเกินขนาด

ถ้าระดับยาอยู่ในช่วง 11-15 mg/L อาจพบอาการข้างเคียงที่สำคัญคือ ง่วงซึม และเดินเซ

ถ้าระดับยาอยู่ในช่วง 15-25 mg/L อาจพบอาการประสาทหลอน และมีการเคลื่อนไหวแบบ choreiform ได้

ถ้าระดับยามากกว่า 25 mg/L จะทำให้ผู้ป่วยชักมากขึ้น โคม่า กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง กัดการหายใจ อาจตายได้

Digoxin

ข้อมูลทั่วไป

เป็นยาในกลุ่ม cardiac glycosides ใช้เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจเพื่อรักษาโรคหัวใจล้มเหลว ยามีลักษณะเป็นผลึกสีขาวหรือขาว มีรสขม ไม่ละลายน้ำ ละลายได้เล็กน้อยใน diluted alcohol เก็บที่อุณหภูมิ 15 – 25 องศาเซลเซียส โดยพ้นแสง การให้ยาทางหลอดเลือดดำควรเจือจางด้วย sterile water for injection ไม่น้อยกว่า 4 เท่า และใช้หลังผสมทันที

ช่วงการรักษา

ระดับยาในเลือดอยู่ที่ 0.5-2 ng/ml

ข้อบ่งใช้

Congestive heart failure, atrial fibrillation, atrial flutter, paroxysmal atrial tachycardia และ cardiogenic shock

เภสัชวิทยาคลินิก

Digoxin ยับยั้ง sodium-potassium ATPase มีผลเพิ่มการสะสมโซเดียมในเซลล์และเสียโพแทสเซียมจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ มีผลลดอัตราการเพิ่มของ action potential (phase 0) ลด Conduction velocity และเพิ่ม spontaneous depolarization (phase 4) พบในการเกิดพิษระดับแคลเซียม ช่วยในการบีบตัวของหัวใจ

เภสัชจลนพลศาสตร์คลินิก

การดูดซึม

ดูดซึมดีที่ duodenum และ jejunum ส่วนต้น ค่าชีวประสิทธิผล ยาเม็ด 70%, elixir 85%, capsule 95%, ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 80%

การกระจายตัว

จับกับโปรตีน 20-25% กระจายไปกล้ามเนื้อหัวใจ : serum = 30 : 1 ในผู้ใหญ่
125-150 : 1 ในเด็ก

ค่า Vd = 7-8 L/Kg แต่ผู้ป่วยโรคไต = 4-5 L/Kg ในคนท้องค่า Vd จะเพิ่มขึ้น ยาผ่านรกถึง 50%, ผู้ป่วย hypothyroid Vd จะลดลง, hyperthyroid Vd จะเพิ่มขึ้น

เมตาบอลิซึม

เปลี่ยนแปลงที่ตับ 30% โดย conjugation และ โดยแบคทีเรียในทางเดินอาหาร

การกำจัดยา

ขจัดทางไต 60 – 80% ค่าครึ่งชีวิต 1.6 วัน ถ้าไตเสื่อมค่าครึ่งชีวิต 3.5-4.5 วัน

อาการไม่พึงประสงค์

ระบบทางเดินอาหาร: ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ท้องผูก

ระบบประสาท: ปวดศีรษะ เหนื่อย นอนไม่หลับ สับสน เวียนศีรษะ

ระบบการมองเห็น: เห็นแสงสีเขียวเหลืองเห็นแสงเป็นรัศมีรอบๆวัตถุ

ระบบหัวใจ: bradycardia, atrial fibrillation, AV-block, PVC's, Ventricular bigeminy, ventricular tachycardia, arrhythmia

อันตรกิริยาของยา

ยาปฏิชีวนะ (erythromycin, tetracycline) เพิ่มชีวประสิทธิผลของ digoxin

ยาลดกรด (aluminium-magnesium hydroxide, Kaolin-pectin suspension) ลดการดูดซึมของ digoxin

ยากลุ่ม anticholinergic เพิ่มการดูดซึมของ digoxin

ยา metocloplamide ลดการดูดซึมของ digoxin

เวลาเจาะเก็บตัวอย่าง

ไม่น้อยกว่า 6-8 วัน กรณีให้ Loading dose สามารถเจาะวัดระดับได้เลย

ตัวแปรที่ติดตาม

ภาวะหัวใจล้มเหลว: dyspnea, fatigue, weakness, peripheral edema อาจทำการตรวจ chest x-ray, decreased BUN, weight loss

อาการพิษของ digoxin: คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ท้องผูก ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย นอนไม่หลับ มึนงง สับสน เห็นแสงสีเขียวเหลือง

การคำนวณยา Digoxin

ค่า $F = 0.7$ (tablet), $F = 0.8$ (elixir), $F = 1$ (capsule), $S = 1$, $V_d = 7.3$ L/kg, T half-life ประมาณ 2 วัน ถ้าผู้ป่วยเป็นโรคไตประมาณ 4 – 6 วัน

$$CL \text{ ของผู้ป่วยที่ไม่มี CHF} = 0.8 \text{ mL/min/kg} + Cl_{cr}$$

$$CL \text{ ของผู้ป่วยที่มี CHF} = 0.33 \text{ mL/min/kg} + (0.9 * Cl_{cr})$$

$$Cl_{cr} \text{ ในเพศชาย} = [(140 - \text{อายุปี}) * \text{น้ำหนักกิโลกรัม}] / (72 * Scr)$$

$$Cl_{cr} \text{ ในเพศหญิง} = [(140 - \text{อายุปี}) * \text{น้ำหนักกิโลกรัม} * 0.85] / (72 * Scr)$$

$$LD = (V_d * C_p) / (S * F)$$

$$MD = (CL * C_{pssave} * T) / (S * F)$$

กรณีที่ผู้ป่วยมี function ไตลดลงต้องเปลี่ยนแปลงค่า V_d

$$V_d \text{ per } 70 \text{ kg} = [226 + (298 * Cl_{cr})] / (29 + Cl_{cr})$$

$$V_d \text{ (ผู้ป่วยไม่ได้หนัก } 70 \text{ กิโลกรัม)} = 3.8 \text{ L/kg} + (3.1 * Cl_{cr})$$

แล้วนำมาคำนวณตามปกติ

$$T \text{ half-life} = (0.693 * V_d) / CL$$

$$K_d = CL / V_d = [\ln(Cp_1 / Cp_2)] / t(\text{เวลาที่ใช้ในการเปลี่ยนระดับยาจาก } Cp_1 \text{ เป็น } Cp_2)$$

$$C_{max} = C_{pss} / (CL - e(-K_d * T))$$

$$C_{min} = C_{max} * e(-K_d * T)$$

Phenobarbital (PB)

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยจับกับ barbiturate binding site ที่ benzodiazepine-GABAA-chloride ionophore complex แล้วมีผลเพิ่มระยะเวลาในการอยู่สภาพของ chloride channel ทำให้เกิด membrane hyperpolarization

ลด Na^+ flux เข้าเซลล์ประสาท

ยับยั้ง Ca^{++} influx ทำให้มีผลลดการหลั่งของ excitatory neurotransmitter เช่น glutamate และ aspartat

PB ใช้ได้ดีทั้งใน generalized tonic-clonic และ partial seizure และใช้ในการป้องกัน febrile seizure

เภสัชจลนศาสตร์

PB มี bioavailability ประมาณ 80-100% ระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 2 ชม. ยากกระจายตัวในเนื้อเยื่อได้ 0.5-0.6 L/kg จับกับ plasma protein 45-60% ยาสามารถผ่านรก และน้ำนมได้ดี

PB ถูกทำลายที่ตับโดย Cytochrome P450 ได้เป็น major metabolite คือ parahydroxy phenobarbitone ประมาณ 8-34% ของขนาดยา เป็น inactive metabolite และ metabolite นี้จะขับออกทางไต ภายหลังจากการ conjugate กับ glucoronide อาจพบ metabolite อื่นๆได้ แต่น้อยกว่า 3% ของขนาดยา ขับออกทางไตในรูปเดิมประมาณ 23% การทำลายเป็น first-order kinetic

ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 24-140 ชม. เวลาที่ถึง steady state ประมาณ 1-3 อาทิตย์

ขนาดยา

ในผู้ใหญ่เริ่มต้นด้วยขนาด 30 mg/วัน และเพิ่มขึ้นจนถึง 180 mg/วัน โดยให้ครั้งเดียวหรือแบ่งให้ 2 ครั้ง ในเด็กให้ขนาด 5-8 mg/kg/วัน ในทารกขนาดยาเป็น 3-4 mg/kg/วัน

การหยุดยาควรค่อยๆลดขนาดยาลงในช่วงเวลานานพอสมควร เพื่อไม่ให้เกิด withdrawal seizure

อาการข้างเคียง

1. ระบบประสาทส่วนกลาง

ยา มีผลทำให้ความคิดความอ่านช้า ความจำ และสมาธิลดลง นอกจากนี้ อาจเกิด paradoxical reaction เช่น ทำให้หงุดหงิด ซนอยู่ไม่ติดกับที่ อาการข้างเคียงอื่นๆ เช่น nystagmus, ataxia และทำให้เกิดผลข้างเคียงกับอารมณ์ด้วย เช่น เฉยชา ซึมเศร้า ลดความต้องการทางเพศ

2. กระดูก

การใช้ยาระยะยาวโดยเฉพาะถ้าใช้ร่วมกับ phenytoin มีผลลดระดับของวิตามิน D อาจทำให้เกิด osteomalacia ได้

3. การแพ้ยา

มีรายงานการเกิด idiosyncratic skin reaction ประมาณ 3% ของผู้ป่วย และอาจพบ agranulocytopenia, serum sickness และ hepatic failure น้อยมาก

4. ความพิการในทารก

มีรายงานบ้าง ความรุนแรงเมื่อให้ร่วมกับยาอื่น

ปฏิกิริยาระหว่างยา

PB เป็น enzyme inducer เมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นๆ จึงอาจมีผลทำให้ระดับยาอื่นๆ ลดลงได้ ยาที่มีรายงานเช่น warfarin, carbamazepine, phenytoin, chloramphenicol, cimetidine, cyclosporin, haloperidol, oral contraceptives และยา thioridazine ลดลง แต่เมื่อใช้ร่วมกับยาที่เป็น enzyme inhibitor จะทำให้ระดับยา PB เพิ่มขึ้นได้

การได้รับยาเกินขนาด

การได้รับยาเกินขนาดจะทำให้เกิดการกดประสาทส่วนกลาง และทำให้อารมณ์ซึมเศร้า ในขนาดยาที่สูงมากจะทำให้เกิดการหายใจและตายได้ การแก้ไขควรล้างท้อง หรือ hemodialysis ทันทีอาจใช้ร่วมกับ forced alkaline diuresis เพื่อเร่งการขับออกของยา

Phenytoin (PHT)

กลไกการออกฤทธิ์

block voltage-dependent Na^+ channels ใน neuronal cellmembrane ซึ่งการเปิดของ Na^+ channels มักทำให้เกิดในลักษณะของ bursts หรือ rapid discharge ในโรคลมชัก ดังนั้นยา PHT มีผลป้องกันการเกิด post-tetanic potentiation และยับยั้ง seizure spread ได้ นอกจากนี้ PHT ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้ง sustained high frequency repetitive firing ของเซลล์ประสาทอีกด้วย เชื่อว่าเป็นผลของการจับกับ inactivated state ของ Na^+ channels โดย PHT

เภสัชจลนศาสตร์

PHT ในรูปแบบรับประทานมี 2 ชนิดคือ PHT sodium และ phenytoin acid ซึ่งในรูปแบบของ sodium จะดูดซึมช้ากว่า และมักทำในรูปแบบแคปซูล extended release capsule จึงไม่เหมาะในการให้แบบ loading dose แต่เหมาะกับ maintenance dose ส่วนยา phenytoic acid มักทำในรูปแบบเม็ดเดี่ยว และยาน้ำแขวนตะกอน

สำหรับเด็กจะมีระดับยาสูงสุดระหว่าง 7-12 ชม.

PHT ถูก metabolite ที่ตับโดย enzyme cytochrome P450 mixed function oxidation ที่ชื่อ arene oxidase ซึ่งจะถูก arene oxide ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงต่ออย่างรวดเร็วเป็น para- และ meta-hydroxyphenylphenylhydantoin ซึ่งเป็น inactive metabolite ส่วนใหญ่ของ PHT ประมาณ 95% และจะถูก conjugate กับ glucoronide แล่งขับออกทางปัสสาวะ พบ PHT ขับออกในรูปแบบเดิมทางปัสสาวะน้อยกว่า 2% มีส่วนน้อยถูก metabolite โดย enzyme epoxide hydrolase ได้เป็น dihydrodiol

โดยปกติจะไม่สามารถตรวจพบ arene oxide ใน plasma เนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงต่อเร็วมาก arene oxidase enzyme เป็น rate-limiting step และเป็น non-linear (zero-order) kinetic ทำให้เพิ่มขนาดยา PHT ขึ้น การกำจัดยาจะไม่เป็นสัดส่วนกับปริมาณยาที่มีอยู่ และตับจะทำลายยาได้เต็มที่เท่าที่มี capacity เท่านั้น ดังนั้นการเพิ่มขนาดยาแม้เพียงนิดเดียวอาจทำให้ระดับยาของ PHT ในเลือดสูงได้

เนื่องจาก arene oxide เป็น enzyme เดียวกับที่ใช้ทำลายยา carbamazepine การใช้ยาร่วมกันอาจทำให้ระดับยา PHT สูงขึ้นได้

PHT มีฤทธิ์เป็น enzyme inducer ควรระวังการใช้ยาร่วมกับยาอื่นที่มีการทำลายที่ตับ เพราะจะทำให้ระดับยาตัวอื่นลดลงได้ แต่ PHT ไม่มี autoinduction ดังนั้นการใช้ยาระยะยาวจะไม่มีผลให้ระดับยาตัวมันเองลดลง

Half-life ประมาณ 12-36 ชม. ขึ้นกับระดับยาและการทำลายของแต่ละบุคคล ดังนั้น steady state ของยาจะประมาณ 4-5 วัน

ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาอยู่ระหว่าง 10-20 mg/L

รูปแบบของยา

- ชนิดรับประทานแบบออกฤทธิ์เร็วมีแคปซูลขนาด 30 และ 100 mg ชนิดแบบเคี้ยว 30 mg และยาน้ำแขวนตะกอนขนาด 125 mg/5 ml (ใช้ loading dose)
- ชนิดรับประทานแบบ extended releaseมีแคปซูลขนาด 30 และ 100 mg (ใช้ maintenance dose)
- ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ 50 mg/ml

ขนาดยา

ในการ loading dose จะเริ่มโดยการให้ยา PHT ชนิดรับประทาน 4-7 mg/kg/วัน โดยให้ครั้งเดียว หรืออาจแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ถ้าขนาดยามากกว่า 400 mg/วัน ระดับยาจะขึ้นถึง steady state ภายใน 1-2 อาทิตย์ ขึ้นกับการทำลายยาของผู้ป่วยแต่ละคน ดังนั้นการวัดระดับยาควรทำหลัง 2-3 อาทิตย์หลังให้ยา แล้วผู้ป่วยยังมีการชักอยู่บ้างอาจเพิ่มขนาดได้อีกโดยการให้แคปซูลชนิด extended release ขนาด 30 mg เป็นตัว titrate dose

กรณีที่มีอาการชักรุนแรงอาจต้องให้ loading dose ซึ่งสามารถให้ทางรับประทาน หรือฉีดเข้าเส้นเลือด การให้โดยรับประทาน ต้องให้ยาแบบแคปซูลชนิดออกฤทธิ์เร็ว ในขนาด 15 mg/kg แบ่งให้ 3 ครั้งภายใน 9-12 ชม. หรืออาจให้ทุก 1 ชม. หลังจากนั้นให้ maintenance dose ต่อใน 4-7 mg/kg/วัน

การ loading dose ให้ทางเส้นเลือดดำ จะให้ในขนาด 15 mg/kg โดยนำผสมกับ normal saline เพื่อให้ได้ความเข้มข้นของ PHT ประมาณ 5 mg/ml drip ให้ช้าๆภายใน 1-2 ชม. การให้ไม่ควรให้เร็วเกิน 50 mg/1 นาที หลังจากนั้นให้ maintenance dose เช่นเดียวกับยารับประทาน ไม่ควรให้ loading dose กับผู้ป่วยโรคหัวใจอยู่แล้ว เนื่องจากยาทำให้เกิดอาการข้างเคียงกับระบบหัวใจ และหลอดเลือด

ในการให้ loading dose ทั้ง 2 วิธีพบอาการข้างเคียงคือ คลื่นไส้ วิงเวียน เนื่องจากระดับยาที่สูงขึ้นได้

อาการข้างเคียง

1. ระบบประสาทส่วนกลาง

ถ้าระดับยาสูงกว่าปกติ มีผลต่อการทำงานของตา และ cerebellovestibular system โดยทั่วไป ถ้าระดับยาอยู่ในช่วง 20-30 mg/L จะเกิดอาการ ตากระตุก เดินเซ ในช่วง 30-40 mg/L มักพบ dysarthria, lethargy และ confusion ถ้าระดับยามากกว่า 40 mg/L อาจ coma และชักมากขึ้น

2. Hypersensitivity

อาจทำให้เกิดการแพ้ได้ เช่น ผื่นแพ้ ต่อมน้ำเหลืองโต ไข้ การทำงานของตับผิดปกติ rash อาจพบอาการที่รุนแรง เช่น Stevens-Johnson syndrome และ exfoliated dermatitis ควรหยุดยาและใช้ยากลุ่มอื่น

3. เหนื่อยหอบ

พบเกือบทุกราย แนะนำให้ผู้ป่วยดูแลสุขภาพในช่องปาก

4. หน้ามันเป็นสิว

5. ระบบเม็ดเลือด

อาจพบภาวะ megaloblastic anemia เนื่องจาก folate ที่ต่ำลง พบได้น้อยเช่น granulocytopenia, agranulocytopenia และ aplastic anemia

6. ความพิการในทารก

การใช้ยาในขณะตั้งครรภ์ อาจทำให้เกิด fetal phenytoin syndrome ซึ่งทำให้ทารกมีภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ได้ แต่อาจเกิดจากยากันชักตัวอื่นๆ เช่น carbamazepine, Phenobarbital, sodium valproate ได้เช่นกัน

ปฏิกิริยาระหว่างยา

อาจเกิดขึ้นในขั้นตอน

1. การดูดซึมยา

ได้แก่ยาลดกรดที่มีแคลเซียม แมกนีเซียม และอะลูมิเนียม รวมทั้ง sucralfate, charcoal และ attapulgit

2. การกระจายของยา

เนื่องจาก PHT มี protein binding สูงอาจถูกไล่ด้วยยา warfarin, aspirin, tolbutamide, valproic acid และ sulfonamides ทำให้ระดับยาของ PHT สูงขึ้นได้

3. การทำลายยา

เนื่องจาก microsomal enzyme ที่ใช้ในการทำลาย PHT อาจถูกเหนี่ยวนำหรือยับยั้งได้ ดังนั้นการใช้ยา PHT ร่วมกับยาที่เป็น enzyme inducer เช่น rifampin จะทำให้ระดับยา PHT ลดลง ถ้าใช้ร่วมกับยาที่เป็น enzyme inhibitor เช่น cimetidine, chloramphenicol, amidarone, ketonazole, fluconazole, omeprazole จะทำให้ระดับยา PHT สูงขึ้นได้ ในขณะเดียวกัน PHT ก็เป็น enzyme inducer ก็จะทำให้ยาที่ใช้ร่วมมีระดับยาที่ลดลง เช่น ยา dicumarol, quinidine, folic acid, dexamethasone และ oral contraceptive ดังนั้นควรเพิ่มขนาดยาที่ใช้ร่วมด้วย

Theophylline

ข้อมูลทั่วไป

เป็นสารกลุ่มอัลคาลอยด์ ละลายน้ำไม่ดี ค่าการละลาย 8 mg/mL ที่ 25 องศาเซลเซียสช่วงการรักษา 10-20 mg/L

ขนาดยาที่ใช้

Loading dose 5 mg/kg IV หรือ รับประทานในรูปแบบดูดซึมได้ทันที กรณีเคยได้รับยามาแล้วการเพิ่ม 1 mg/Kg ระดับยาจะเพิ่ม 2 mg/L

Maintenance dose ไม่ควรเกิน 400 mg/day การให้ IV ควรแบบ continuous infusion, oral rapid release แบ่งทุก 6-8 ชั่วโมง, sustained release form แบ่งทุก 8-12 ชั่วโมง สามารถเปลี่ยนยาจาก IV เป็น sustained release ได้ทันที การปรับยาสามารถทำทุก 3 วัน เพิ่มขนาดยาได้ครั้งละ 25 %

กลไกการออกฤทธิ์

1. ยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase และยับยั้งการหลั่ง histamine จาก mast cell
2. ยับยั้ง voltage-dependent channels
3. ยับยั้ง Adenosine receptors แบบ competitive
4. ยับยั้งฤทธิ์ของ Prostaglandin, ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงสภาพของ cGMP

ข้อบ่งใช้

1. Acute bronchodilator therapy หรือ Chronic obstructive pulmonary disease
2. Treatment of apnea spells
3. Chronic asthmatic symptoms

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ระบบประสาทส่วนกลาง ขนาดการรักษามีผลให้เกิด anxiety, tremor, nervousness, Nausea, vomiting, ลด threshold respiratory center ในการตอบสนองต่อ CO₂
2. ระบบหัวใจและหลอดเลือด ขนาด 10 – 20 mg/L เพิ่ม cardiac output โดยเพิ่มแรงบีบและอัตรา การเต้นของหัวใจ
3. ระบบขับถ่าย แรงการขับถ่ายน้ำและเกลือแร่ เป็นชั่วคราว
4. ระบบทางเดินอาหาร เพิ่มการหลั่ง gastric acid และ pepsin
5. ระบบทางเดินหายใจ ทำให้ mucociliary transport ดีขึ้น กล้ามเนื้อกระบังลมหดตัวดีขึ้น กล้ามเนื้อ ระบบทางเดินหายใจทนทานต่ออาการล้าขยายหลอดลม ขยาย pulmonary arteriole

เภสัชจลนศาสตร์คลินิก

การดูดซึมยา (absorption)

ยาจะถึงภาวะคงที่ หลังให้ยาเป็นเวลา 3 วัน ต่างกันทั้งรูปเกลือ และรูปอื่นๆ

การกระจายตัวของยา (distribution)

ยากระจายไปเนื้อเยื่อต่างๆ อย่างรวดเร็วใน 30 นาที หลังให้ IV จับกับ albumin 40 % ยาสามารถผ่านรก น้ำนม blood brain barrier ค่า Vd ของผู้ใหญ่ประมาณ 45-50%

การกำจัดยา (elimination)

ยาเปลี่ยนแปลงที่ตับ 90% โดย Cytochrome P450 อีกประมาณ 10 % ขับทางไตในรูปที่ไม่ เปลี่ยนแปลง

อันตรกิริยาระหว่างยา

พบบ่อยคือ cimetidine เป็น enzyme inhibit ทำให้ theophylline กำจัดลดลง 20-40% และเป็นปกติ หลังหยุดยา cimetidine 2-3 วัน

อาการไม่พึงประสงค์

Cardiovascular system เช่น AF, hypotension

Central nervous system เช่น seizure, depression

Endocrine/metabolic เช่น hyperglycemia, hypokalemia

Gastrointestinal system เช่น neusea, vomiting, diarrhea

Kidney/genitourinary เช่น diuresis

Skin เช่น rash, eczematous erytion

เวลาที่เก็บตัวอย่าง

กรณีให้ยาแบบ continuous intravenous infusion เก็บที่ 8 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยาและ 12 ชั่วโมงหลังเก็บตัวอย่างเลือดครั้งแรกบางรายแนะนำให้เจาะที่ 12, 24 และ 48 ชั่วโมงหลังให้ยา

กรณีให้ oral sustained release ให้เก็บตัวอย่างเลือดเวลาใดก็ได้ แต่ควรเป็นเวลาเดิมทุกครั้ง

กรณี oral rapid release ให้เก็บตัวอย่างเลือด peak lever ที่เวลา 2 ชั่วโมงและเก็บอีกครั้งที่ trough level หรือที่เวลา 3-12 ชั่วโมงหลังเริ่มยา

กรณี Once a day dose ควรเจาะที่ peak concentration

การคำนวณยา theophylline

ค่า $F = 1$, $V_d = 0.48 \text{ L/kg}$, $CL = 0.04$ (* factor) L/kg/day Half-life ประมาณ 8.3 วัน ค่า S ของ Aminophylline และ Amiondur = 0.84, Choedyl = 0.64, นอกเหนือจากนี้ = 1 Factor ของ CL มี

Smoking history = 1.6

CHF = 0.4

Acute pulmonary edema = 0.5

Acute viral illness = 0.5

Hepatic cirrhosis = 0.5

Severe obstructive pulmonary disease = 0.8

การมี factor หลายตัวให้เอาคูณกันทุกตัว

$LD = (V_d * C_p) / (S * F)$

$MD = (CL * C_{pss} * T) / (S * F)$

$T \text{ half-life} = (0.693 * V_d) / CL$

$K_d = CL / V_d = [\ln(C_{p1} / C_{p2})] / t$

(เวลาที่ใช้ในการเปลี่ยนระดับยาจาก C_p เป็น C_{p2})

$C_{max} = C_{pss} / (CL - e^{-K_d * T})$

$C_{min} = C_{max} * e^{-K_d * T}$

$Cl_{cr} \text{ ในเพศชาย} = [(140 - \text{อายุปี}) * \text{น้ำหนักกิโลกรัม}] / (72 * Scr)$

$Cl_{cr} \text{ ในเพศหญิง} = [(140 - \text{อายุปี}) * \text{น้ำหนักกิโลกรัม} * 0.85] / (72 * Scr)$

Valproic acid (VPA)

กลไกการออกฤทธิ์

- voltage และ use-dependent blockade ของ sodium channel
- ยับยั้ง enzyme ที่ใช้ทำลาย GABA คือ GABA-transaminase
- เพิ่มการสร้าง enzyme glutamic acid decarboxylase ทำให้ระดับ GABA เพิ่มขึ้น
- block T-type neuronal calcium channel
- ใช้ได้ทั้งใน generalized tonic-clonic, absence และ partial seizure

เภสัชจลนศาสตร์

VPA มีค่า bioavailability 80- 100% ระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 30 นาที – 2 ชม. ถ้าเป็น enteric coated จะมีระดับยาสูงสุด 3-8 ชม. มีการกระจายตัว เฉพาะใน extracellular space จึงมีค่า $V_d = 0.15-0.14 \text{ L/kg}$ ผ่านเข้าสมอง และน้ำไขสันหลังได้ จับกับ plasma protein ได้สูง 88-92%

ถูกทำลายที่ตับโดยกระบวนการ beta-oxidation ได้ inactive metabolite อย่างน้อย 13 ตัว ส่วนใหญ่ขับออกทางปัสสาวะในรูปของ glucuronide conjugate มีขับออกในรูป valproate conjugate ไม่ถึง 20% เชื้อ

ว่าการเปลี่ยน pathway ของการทำลายยาจาก beta-oxidation ไปเป็น pathway อื่นจะทำให้เกิด metabolite ที่เป็นพิษต่อดับมากขึ้นจนทำให้เกิด VPA-induced hepatotoxicity ขึ้นได้

ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 9-18 ชม. การทำลายเป็นแบบ first-order kinetic แต่ถ้าใช้ในขนาดสูงการจับกับ plasma protein จะลดลงทำให้การทำลายยาเพิ่มขึ้นได้

ระดับยาในเลือดที่ให้ผลในการรักษาคือ 50-100 mg/L

รูปแบบและขนาดยา

Depakine® ประกอบด้วย sodium valproate และ valproic acid มี 4 รูปแบบคือ

- ยาเม็ดแบบ enteric-coated ขนาด 200 และ 500 mg ซึ่งให้ยาวันละ 2 ครั้ง และห้ามแบ่งเม็ดยา
- ยาเม็ดแบบออกฤทธิ์เนิ่น (sustained release form) ชื่อ Depakine® Chrono ขนาด 500 mg สามารถให้ยาได้วันละ 1 ครั้ง โดยให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 40-80 mg/L ตลอด 24 ชม.
- ยาน้ำชนิดรับประทานขนาด 200 mg/ml ใช้สำหรับเด็ก
- ยาฉีดใน vial ขนาด 400 mg/4 ml

ขนาดในผู้ใหญ่เริ่มด้วย 10 mg/kg/วัน และสามารถเพิ่มขึ้นจนอยู่ในช่วง 15-20 mg/kg/วัน โดยแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้งแล้วแต่ขนาดยาและรูปแบบของยา

ขนาดในเด็กเริ่มด้วย 5 mg/kg/วัน และค่อยๆเพิ่มขึ้นทุก 5-10 mg/kg/วัน ทุกสัปดาห์จนควบคุมอาการได้

อาการข้างเคียง

1. ทางเดินอาหาร

พบได้บ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน จุกเสียด และถ่ายเหลว สามารถลดอาการดังกล่าวได้โดยทานยาหลังอาหารทันที หรือให้ยา enteric-coated

2. ระบบประสาทส่วนกลาง

ที่พบบ่อยคือ ง่วงซึม และอาการสั่น (tremor) อาจพบ nystagmus ได้บ้าง

3. น้ำหนักตัว

ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น พบได้ 50% เนื่องจากยามีผลต่อความอยากอาหาร

4. ตับ

VPA-induced hepatotoxicity เป็นอาการข้างเคียงที่รุนแรงที่สุด แม้จะพบได้ไม่บ่อยนักแต่อาจเสียชีวิตได้ เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลง pathway ของการทำลายยาจาก beta-oxidation ไปเป็น pathway อื่น เช่น pathway delta dehydrogenation ที่ทำให้เกิด 4-en-valproate มากขึ้น เชื่อว่า toxic metabolite ที่ทำให้เกิดพิษต่อดับ เพื่อลดอัตราเสี่ยงของการเกิดพิษจึงควรมีหลักการใช้นี้

- ในเด็กอายุต่ำกว่า 3 ขวบ ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ VPA ควรใช้ยาเดี่ยว
- หลีกเลี่ยงการให้ยาในผู้ป่วยโรคตับ
- แนะนำให้ใช้ในขนาดต่ำสุดที่ทำได้
- แนะนำให้ญาติสังเกตอาการพิษ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ตัวเหลือง ตาเหลือง บวม อ่อนเพลีย ให้มาพบเร็วที่สุด

- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ aspirin ร่วม เพราะทำให้ free drug ของ ยา VPA เพิ่มขึ้น
- 5. ความพิการในทารก
ในช่วง 3 เดือนแรกเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด neural-tube defect ในทารกได้
- 6. อาการข้างเคียงอื่นๆ
พบได้ไม่บ่อย เช่น ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ตับอ่อนอักเสบ ผื่นร่วง ประจำเดือนผิดปกติ เป็นต้น

ปฏิกิริยาระหว่างยา

VPA เป็น enzyme inhibitor สามารถยับยั้ง hepatic enzyme ได้หลายชนิด จะเพิ่มระดับยากันชักตัวอื่นๆที่ให้ร่วมด้วย เช่น phenobarbitone, lamotrigine เป็นต้น

ระวังการใช้ร่วมกับ aspirin เนื่องจากจะไปไล่ที่การจับของ VPA กับ plasma protein ทำให้ระดับยาอิสระของ VPA เพิ่มขึ้น

Vancomycin

เป็นยาปฏิชีวนะแยกได้จาก *Streptomyces orientales* ในปี ค.ศ. 1956 เป็น tricyclic glycopeptide มีสูตรโครงสร้างซับซ้อน และละลายน้ำได้ นำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์แพร่หลายในปี ค.ศ.1958 ในช่วงทศวรรษ 1960 และ1970 จัดยานี้เป็นยาปฏิชีวนะอันดับรอง สำหรับการติดเชื้อ staphylococci เนื่องจากเพนนิซิลลิน และ cephalosporins มีฤทธิ์ต้านเชื้อ staphylococci ได้ดีกว่า ประกอบกับว่าในช่วงแรกการเตรียม vancomycin ยังไม่บริสุทธิ์พอจึงทำให้เกิดอาการพิษได้ ต่อมาเริ่มกลับให้ความสนใจต่อยานี้อีกครั้ง เนื่องจากมีการเตรียมยาได้บริสุทธิ์ขึ้น อีกทั้ง vancomycin ยังใช้ได้ผลกับ staphylococci ที่ดื้อต่อ methicillin และยังใช้กำจัดเชื้อ *Clostridium difficile* ได้

การออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย

Vancomycin มีขอบเขตในการออกฤทธิ์แคบใช้ได้กับแบคทีเรียแกรมบวก ใช้ไม่ได้ผลกับแกรมลบและแบคทีเรียชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจน(ยกเว้น *Clostridium* spp. ที่ดื้อบนองติ) การที่จะถือว่าใช้ยาได้ผลต้องมีค่าความเข้มข้นยาต่ำสุดที่ใช้ยับยั้งเชื้อ (minimal inhibitory concentration : MIC) ต่ำกว่า 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พวก *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* รวมทั้งสายพันธุ์ที่ดื้อต่อ methicillin มักมีค่า MIC อยู่ในช่วง 1 – 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ยานี้เป็นอันดับแรกสำหรับ staphylococci สายพันธุ์ที่ดื้อต่อ methicillin เชื้ออื่นที่ใช้นี้ได้ผล ได้แก่ *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., spirochete *Borrelia burgdorferi* โดยยาออกฤทธิ์เป็นหยุดการเจริญของเชื้อ ถ้าต้องการฤทธิ์ฆ่าเชื้อต้องใช้ร่วมกับ aminoglycoside เช่น gentamicin

กลไกการออกฤทธิ์

Vancomycin มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ ยาชอบจับอย่างมากกับ D-alanyl-D-alanine ของผนังเซลล์ทำให้ยับยั้ง polymerization ของ peptidoglycan เพนนิซิลินไม่แย่งยานี้ในการจับที่ตำแหน่งดังกล่าว vancomycin ยังออกฤทธิ์รบกวนต่อ permeability ของ cytoplasmic membrane ของโปรโตพลาส และยังอาจรบกวนการสร้าง RNA ด้วยเหตุที่ยามีกลไกการออกฤทธิ์หลายอย่าง ทำให้เกิดเชื้อที่ดื้อต่อยานี้ได้น้อย และยานี้ยังมีฤทธิ์ด้านแบคทีเรียต่อไปอีกประมาณ 2 ชั่วโมง แม้ว่าจะระดับยาจะต่ำกว่าระดับปกติที่ออกฤทธิ์

การดื้อยา

เมื่อแรกเริ่มนำ vancomycin มาใช้ไม่ค่อยพบเชื้อที่ดื้อยาจนถึงราว ค.ศ. 1991 มีเชื้อเกิดการดื้อยามาก เชื้อที่ดื้อต่อยานี้ได้แก่ Staphylococcus hemolyticus หลายสายพันธุ์, Lactobacillus, enterococci (Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Enterococcus gallinarum และ Enterococcus casseliflavus), gram-negative bacilli และ mycobacteria การที่ enterococci ดื้อต่อ vancomycin อาจเนื่องมาจากเชื้อสร้างเอนไซม์ที่ไปทำให้ผนังเซลล์ตรงตำแหน่งที่ยาเคยชอบจับเกิดการเปลี่ยนแปลง ทำให้ไม่จับกับยา การดื้อต่อ vancomycin แบ่งเป็น 3 แบบคือ

แบบที่ 1 ชนิด Van A พบบ่อย เชื้อดื้อทั้ง Vancomycin และ Teicoplanin พบการดื้อแบบนี้ในเชื้อ E.faecium และ E.faecalis เป็นต้น

แบบที่ 2 ชนิด Van B เป็นการดื้อยาในระดับต่ำกว่าแบบแรก และดื้อต่อ vancomycin แต่ไม่ดื้อต่อ teicoplanin พบในเชื้อ E. faecium และ E.faecalis

แบบที่ 3 ชนิด Van C มีพบพบน้อยที่สุดในทางคลินิก มีการดื้อยาในระดับต่ำและ เฉพาะต่อ Vancomycin พบใน E. faecium และ E.faecalis ไม่พบใน enterococci ชนิดอื่น

เภสัชจลนศาสตร์

Vancomycin ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ไม่ดี การให้โดยการรับประทานจะใช้เพื่อฆ่าเชื้อในทางเดินอาหาร ยานี้ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ในขนาดยา 1 กรัม ให้ระดับยาในเลือด 15 - 30 มิลลิกรัมต่อลิตรภายหลังฉีดยา 1 - 2 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาออกจากซีรัมใช้เวลา 6 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในพลาสมา 55 % ยากะจัดไปยังส่วนต่างๆของร่างกายได้ดี รวมทั้งในน้ำไขสันหลัง ในน้ำดี ตลอดจนน้ำในที่ต่างๆ เช่น ปอด เยื่อหุ้มหัวใจ เยื่อหุ้มรอบข้อและช่องท้อง ยาถูกเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยที่ตับ ในน้ำดีพบยาในรูปแบบที่มีฤทธิ์ ยากว่า 90 % ถูกขับออกโดยการกรองผ่านกลomerulus ดังนั้นถ้าไตทำงานบกพร่องจะมียาสะสมในร่างกายในปริมาณสูงอาจเกิดพิษต่อหูหรือระบบอื่นจึงต้องปรับขนาดยาคนที่ไตทำงานบกพร่องการกำจัดยาออกจากร่างกายเกิดช้าเช่นกัน

สำหรับเภสัชในเด็กแรกเกิด ทารก และเด็ก ขึ้นกับอายุที่อยู่ในครรภ์มารดา น้ำหนักตัว ระดับ creatinine ในซีรัม และอายุหลังคลอด การให้ยาจะต้องติดตามวัดระดับยาในซีรัม

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์

1. แพ้ยา พบได้ยาก ได้แก่ ผื่นขึ้น, Stevens Johnson syndrome และ anaphylaxis
2. พิษต่อหูและไต พบได้ไม่บ่อย การเกิดพิษต่อหูจะเกิดอย่างถาวร พบเมื่อมีระดับยาในพลาสมาสูง 60-100 มิลลิกรัมต่อลิตร การเกิดเป็นพิษต่อไตอาจเกิดไตวายเฉียบพลัน การเกิดเป็นพิษต่อหูและไตอาจพบมากขึ้นเมื่อใช้ vancomycin ร่วมกับ aminoglycoside หรือผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่องอยู่แล้ว
3. พิษต่อระบบเลือด อาจเกิด neutropenia ชั่วคราว หรือเกล็ดเลือดลดลง
4. เกิดอาการเฉพาะที่ บริเวณที่ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำอาจเกิดหลอดเลือดดำอักเสบและปวดแต่พบไม่บ่อย
5. อาการอื่น การให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ อาจเกิดอาการหนาวสั่น มีไข้ ผื่นขึ้น หากฉีดยาเร็ว อาจเกิดผื่นหนังแดง ลมพิษ หน้าและคอแดง หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำและอาจเกิดหัวใจหยุดเต้น อาการเหล่านี้เกิดเนื่องจากการมีการหลั่งฮิสตามีนจาก basophil หรือ mast cell อาการ "red-man" syndrome ป้องกันได้โดยการให้ H_1 - antihistamines เช่น diphenhydramine 50 มิลลิกรัม โดยการรับประทานหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 45-60 นาที ก่อนที่จะให้ vancomycin เข้าหลอดเลือดดำ หรือให้ hydroxyzine HCL 50 มิลลิกรัม รับประทาน 2 ชั่วโมงก่อนให้ vancomycin นอกจากนี้การให้ hydrocortisone 20 มิลลิกรัมผสมร่วมกับ vancomycin ให้เข้าหลอดเลือดดำ อาจช่วยลดอาการข้างเคียงเหล่านั้น แต่ถ้ายามีความเข้มข้นสูงอาจเกิดการตกตะกอน

ประโยชน์ทางการแพทย์

Vancomycin ใช้กับการติดเชื้อที่รุนแรง ในผู้ที่แพ้ยาหรือเชื้อดื้อยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรก ได้แก่

1. โรคติดเชื้อ staphylococci ที่ดื้อต่อ methicillin เช่น ปอดอักเสบหนองในทรวงอก เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ กระดูกและไขกระดูกอักเสบ และเป็นฝีหนองที่เนื้อเยื่ออ่อน
2. โรคติดเชื้อ staphylococci ชนิดอื่น ใช้เมื่อผู้ป่วยมีอาการรุนแรงและไม่อาจใช้เพนิซิลลิน หรือ cephalosporins อาจเพราะแพ้ยา แต่ vancomycin ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ช้ากว่าพวก antistaphylococcal เบต้า lactams ในรายที่เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบเนื่องจากเชื้อ staphylococci การให้ vancomycin เข้าหลอดเลือดดำได้ระดับยาไม่เพียงพอ ต้องฉีดเข้า lumbar subarachnoid space หรือฉีดเข้าโพรงสมอง
3. เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ นอกเหนือจากการติดเชื้อ staphylococci แล้วยังเกิดจากเชื้อชนิดอื่น vancomycin ใช้ในรายที่เกิดจากเชื้อ streptococci และผู้แพ้เพนิซิลลิน หรือรายที่เกิดจาก E. faecalis
4. โรคติดเชื้ออื่นๆ เช่น Flavobacterium spp., Corynebacterium spp. และการติดเชื้อ pneumococci ที่ดื้อต่อเพนิซิลลิน
5. การใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ ใช้ vancomycin เพื่อป้องกันเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่นผู้ป่วยขณะทำฟัน หรืออยู่ระหว่างการผ่าตัด ผู้ป่วยที่สอดใส่อุปกรณ์ที่ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ และผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม กลไกในการป้องกัน

การเกิดเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ อาจเนื่องจากฤทธิ์ฆ่าเชื้อหรือยาไปรบกวนการเกาะของ เชื้อบนเยื่อหุ้มหัวใจ มีการใช้ vancomycin รับประทานเพื่อกำจัดเชื้อในทางเดินอาหาร เป็นการป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็งหรือลิวคีเมีย

6. ท้องเดินที่เกิดจาก *Cl. Difficile* ใช้ vancomycin รับประทานในรายที่ใช้ metronidazole ไม่ได้ผล โดยทั่วไปการรักษาลำไส้ใหญ่อักเสบ ที่เกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพจะเลือกใช้ metronidazole เป็นอันดับแรก เดิมมีการใช้ vancomycin เป็นยาอันดับแรกแต่เนื่องจากเกรงว่าจะทำให้เกิดการเจริญของ enterococci ที่ดื้อต่อ vancomycin ยานี้จึงเก็บไว้ใช้เมื่อใช้ metronidazole ไม่ได้ผล หรือในรายที่เป็นรุนแรงมากจนอาจเสี่ยงต่อชีวิต

ขนาดยา

ชนิดฉีด ให้ยา vancomycin เข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ นานไม่น้อยกว่า 1 ชั่วโมง ขนาดยาโดยทั่วไปสำหรับผู้ใหญ่คือวันละ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 6-12 ชั่วโมง ซึ่งจะให้ระดับยาในเลือดคงที่เฉลี่ย 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ในการรักษาต้องการให้มีระดับยาในช่วงที่ลดถึงระดับต่ำอยู่ระหว่าง 5-15 มิลลิกรัมต่อลิตร สำหรับทารกและเด็กให้ขนาดยา ดังนี้

ทารกอายุ 0-1 สัปดาห์ ให้ยาขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 12 ชั่วโมง

ทารกอายุ 8-30 วัน ให้ยาขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 8 ชั่วโมง

ทารกที่โตและเด็ก ให้ยาขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 6 ชั่วโมง

ชนิดรับประทาน ขนาดยาในผู้ใหญ่สำหรับการติดเชื้อ *Cl. Difficile* คือ 125-250 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง ให้นาน 10 วัน เด็กใช้วันละ 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมแบ่งให้ 3-4 ครั้ง

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยาฉีด vancomycin เกิด incompatibility กับยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำชนิดอื่นเช่น chloramphenicol, corticosteroids, methicillin และ heparin เป็นต้น

2. โปรแกรมที่ใช้ในการพัฒนาตัวซอฟต์แวร์

พัฒนาซอฟต์แวร์โดยใช้ Visual Studio .NET ซึ่งถือเป็นเครื่องมือพัฒนาแอปพลิเคชันตัวแรกๆ ที่ออกมารองรับการทำงานตามแนวความคิดของสถาปัตยกรรม .NET Framework ซึ่งประกอบไปด้วยเครื่องมือต่างๆ ดังนี้

- Visual Basic .NET
- Visual C++ .NET
- Visual C# .NET
- ASP .NET

ภาษา Visual C# ถือเป็นภาษาที่เกิดขึ้นมาพร้อมกับแนวความคิดของการเขียนโปรแกรมในยุค .NET อาจจะกล่าวได้ว่า ภาษา Visual C# คือ ภาษาต้นแบบของการเขียนโปรแกรมใน .NET นั่นเอง โดยที่ภาษาอื่นๆ ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้านี้ จะต้องปรับตัวเข้าหา .NET ทั้งหมด ซึ่งคุณสามารถสังเกตได้ว่าไวยากรณ์การใช้งานของแต่ละภาษานั้น ล้วนแล้วแต่ถูกปรับเปลี่ยนไปจากเวอร์ชันก่อนหน้านี้อย่างสิ้นเชิง

ภาษา Visual Studio C# มีแนวของภาษาเป็นแบบการเขียนโปรแกรมเชิงวัตถุสมัยใหม่ (Modern Object Oriented Programming) เรียกสั้นๆว่า Modern OOP โดยได้แนวความคิดมาจากการที่ไม่โครซอฟท์พัฒนาคลาส (Class) ต้นแบบขึ้นมาที่เรียกว่า Base Class Library แล้วนำมาจัดหมวดหมู่ให้เป็นระเบียบ เมื่อต้องการเรียกใช้งานคลาสใด ก็จะใช้ระบบเนมสเปซ (Namespaces System) เข้ามาช่วยในการระบุคลาสต้นแบบต่างๆ เพื่อให้ผู้พัฒนาสามารถนำออบเจกต์ต่างๆที่อยู่ในคลาสนั้นๆ ออกมาใช้งานได้อย่างง่ายดาย

สถาปัตยกรรม .NET Framework คือ กรอบการทำงานของภาษาเขียนโปรแกรมที่ไม่โครซอฟท์คิดขึ้นมาเพื่อรองรับการติดต่อสื่อสาร เพื่อแลกเปลี่ยนข้อมูล (Exchange Data) ระหว่างกัน หรือแลกเปลี่ยนข้อมูลระหว่างแพลตฟอร์ม (Platform) ให้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น โดยอาศัยภาษา XML (Extensible Markup Language) ทำหน้าที่เป็นตัวกลางในการแลกเปลี่ยนข้อมูลระหว่างแพลตฟอร์มของฐานข้อมูล

