

การทบทวนการใช้ยา Liposomal Amphotericin B ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

รัชฎาพร สุนทรภาส¹, ภิญญ มุตสิกพันธุ², เชิดชัย สุนทรภาส^{3,*}

¹งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

A Review of Liposomal Amphotericin B Drug Used at Srinagarind Hospital

Ratchadaporn Soontornpas¹, Piroon Mootsikapun², Cheardchai Soontornpas^{3,*}

¹Department of Pharmacy Service, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

²Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

³Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

หลักการและวัตถุประสงค์ : Liposomal Amphotericin B (LAMB) เป็นยาในบัญชียา จ (2) ของบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 โรงพยาบาลจึงต้องจัดให้มีระบบกำกับและอนุมัติ การสั่งใช้ยาที่เหมาะสม รวมถึงมีมาตรการทบทวนหรือ ประเมินการใช้ยาเพื่อให้เป็นไปตามข้อบ่งใช้และเงื่อนไข การสั่งยา การทบทวนข้อมูลการใช้ยา LAMB ของ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ในด้านต่างๆ ได้แก่ ปริมาณการ สั่งใช้ยา ข้อบ่งใช้ที่สมเหตุสมผล ขนาดการใช้ยา ระยะเวลา ในการใช้ยา ดัชนีชี้วัดระหว่างการให้ยา และประสิทธิผล การให้ยา เป็นการปฏิบัติตามมาตรการซึ่งจะสนับสนุนการ ใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลและมีความคุ้มค่าสูงสุด

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูล ย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2547 ถึง 30 กันยายน 2554

ผลการศึกษา : มีการสั่งใช้ยา LAMB ในผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 26 ราย แต่ผ่านเกณฑ์คัดกรองให้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 16 ราย เป็นผู้ป่วยชาย 12 ราย (ร้อยละ 75.00) อายุเฉลี่ย 45.72 ± 15.44 ปี มีปริมาณการใช้ยาทั้งสิ้น 237 ขวด คิดเป็น มูลค่ารวม 2,100,057 บาท เป็นการสั่งใช้ยาแบบ empiric therapy เพื่อป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่เข้ารับการ ผ่าตัดปลูก ถ้ายับจำนวน 8 ราย และในผู้ป่วยที่เข้ารับการ ผ่าตัดเปิด หน้าท้อง จำนวน 1 ราย ส่วนการสั่งใช้ยาแบบ documented therapy มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อ aspergillosis จำนวน 3 ราย cryptococcosis จำนวน 2 ราย mucormycosis

Background and objective : Liposomal Amphotericin B (LAMB) is a drug in group E (2) in the national essential drugs 2551. Hospital must provide control measure and appropriate prescribing approval system. In addition, drug use review or evaluation is also required to assure the reasonable drug utilization in terms of indication and other privacy statement. Review of LAMB use in various fields, including prescribing volume, justified indication, duration, drug use indicators and effectiveness of drugs is a practice tool according to the measures which will support the rational use of drugs and a great value.

Method : This retrospective descriptive study collected data from medical record of inpatients who received LAMB at Srinagarind hospital from October 1, 2004 to September 30, 2011.

Results : LAMB were used in 26 patients but only 16 patients were recruited into the study and 12 patients were males (75.00%). The average age of patients was 45.72 ± 15.44 years old. The total amounts of drug used were 237 vials and cost 2,100,057 Baht. LAMB were used as empiric therapy in 8 patients for protecting the mycosis after undergoing liver transplantation and 1 patient who underwent abdominoplasty surgery. The

Corresponding author : Soontornpas, Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, E-mail : chesoo@kku.ac.th

sinus จำนวน 1 ราย และ candidiasis จำนวน 1 ราย ขนาดการใช้ยาสำหรับการรักษาแบบ empiric และ documented therapy ในผู้ป่วยคือ 0.57-0.96 มก./กก./วัน และ 2.42-4.00 มก./กก./วัน ตามลำดับ การติดตามตัวชี้วัดในกระบวนการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยทุกรายได้รับการสังเคราะห์ เพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อ การตรวจเม็ดเลือดแบบ สมบูรณ์ ก่อนการสั่งใช้ยาและระหว่างใช้ยา การตรวจระดับ ครีเอตินิน ในเลือดก่อนการสั่งใช้ยาและระหว่างการให้ยา ด้านผลรักษา พบว่าผู้ป่วยมีไข้ลดลงภายใน 3 วัน จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 31.25) ระดับเม็ดเลือดขาวกลับสู่ค่าปกติ จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 18.75) ตรวจไม่พบเชื้อหลังจากใช้ยา 2 ราย (ร้อยละ 12.50) ด้านสถานภาพการจำหน่ายผู้ป่วยขณะออกจากโรงพยาบาล ประกอบด้วยดีขึ้น 9 ราย (ร้อยละ 56.25) ไม่ดีขึ้น 2 ราย (ร้อยละ 12.50) และเสียชีวิต 5 ราย (ร้อยละ 31.25) สรุป: การใช้ยา LAMB ในการรักษาผู้ป่วยที่ทราบชนิดของเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรค พบว่ามีความเหมาะสมทั้งด้านข้อบ่งใช้ ตัวชี้วัดในกระบวนการสั่งใช้ยา และขนาดยา ส่วนการใช้ยาในกรณีไม่ทราบชนิดของเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรค พบว่ามีความไม่เหมาะสมในด้านขนาดการใช้ยา

indications of document therapy were used in 3 cases of aspergillosis, 2 cases of cryptococcosis, 1 case of mucormycosis sinus, and 1 case of candidiasis. The drug dose in empiric therapy was 0.57-0.96 mg/kg/day meanwhile in document therapy was about 2.42-4.00 mg/kg/day. For the drug indicators, all patients had been undertaken culture and sensitivity testing for microorganism. Moreover, the patients had been checked for complete blood count and serum creatinine both before and during the treatment. For the outcome of treatments, fever was subsided within three days in 5 patients (31.25%), white blood cells were return to normal in 3 patients (18.75%) and microorganisms were disappeared in 2 cases (12.50%). Regarding to discharge status, improve, not improve and dead were indicated in 9 (56.25%), 2 (12.50%) and 5 (31.25%) patients, respectively.

Conclusion: The use of LAMB as documented therapy was mostly appropriate in the terms of indications, process indicators of drug utilization and dosage regimen meanwhile the empirical therapy was inappropriate in term of dosage regimen.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2557; 29 (1): 35-42. ♦ Srinagarind Med J 2014 ;29 (1): 35-42.

บทนำ

Liposomal amphotericin B (LAMB) เป็นยาปฏิชีวนะต้านเชื้อราที่พัฒนามาจาก conventional amphotericin B (CAMB) โดย CAMB มีกลไกการออกฤทธิ์ต้านเชื้อราคือ จับกับสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์ทั้งของมนุษย์และเชื้อรา แต่จับกับเออโกสเตอรอลซึ่งเป็นสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์เชื้อราได้ดีกว่าคอเลสเตอรอลซึ่งเป็นสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์ของมนุษย์¹ เนื่องจากเออโกสเตอรอลมีรูปร่างสามมิติเป็นทรงกระบอก แต่คอเลสเตอรอลมีรูปร่างแบบตัวเอส (sigmoid) ทำให้ CAMB มีความชอบต่อเออโกสเตอรอลมากกว่าคอเลสเตอรอล² CAMB จึงถูกนำมาใช้ทางคลินิกสามารถครอบคลุมการติดเชื้อ *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* หรือ *Cryptococcus spp.* ได้ แต่พบว่า CAMB ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ การเกิดพิษต่อไต ซึ่งความเป็นพิษของยานี้มีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ จึงมีการผลิตยาในรูปแบบ lipid เช่น LAMB เพื่อลดผลข้างเคียงโดยเฉพาะอย่างยิ่งพิษต่อไต และปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นขณะให้ยาโดยฤทธิ์ต้านเชื้อราไม่ด้อยลง³ ดังนั้น LAMB จึงมีข้อบ่งใช้ซึ่งได้รับการรับรองจาก United

State Food and Drug Administration (USFDA) คือ รักษา invasive aspergillosis, candidiasis, cryptococcal meningitis ใน HIV infection, Cryptococcosis, ในผู้ป่วย febrile neutropenia โดยใช้เป็น empiric antifungal therapy, pulmonary aspergillosis ในการรักษาแบบ chronic (cavitary or necrotizing) หรือแบบ salvage therapy และ visceral leishmaniasis¹ และสำหรับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วย invasive fungal infections ที่ไม่สามารถทนต่อการข้างเคียงของยา CAMB ได้² ยา LAMB มีความเป็นพิษต่ำกว่า CAMB แต่ไม่ควรเลือกใช้เป็นลำดับแรก โดยปราศจากเงื่อนไขสนับสนุน³ เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพง โดยมีราคาต่อหน่วยเท่ากับ 8,861 บาท/50 มก. (ขนาดบรรจุ 50 มก./Vial) พบว่ามีผู้ป่วยบางรายเท่านั้นที่จำเป็นต้องใช้ LAMB เนื่องจากไม่สามารถทนต่อการใช้ CAMB ได้ เช่น เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา และนอกจากนี้สำหรับเชื้อราบางชนิด อาจรักษาได้ด้วยยาด้านเชื้อราอื่นที่มีความเป็นพิษต่ำ แต่มีประสิทธิผลการรักษาที่ดี และมีราคาถูกกว่า เช่น fluconazole, itraconazole, voriconazole, และ caspofungin เป็นต้น³

LAMB เป็นยาที่จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 บัญชียา จ (2)³ โดยบัญชียา จ (2) หมายถึง ยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ โดยยาที่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือเป็นยาที่ต้องอาศัยความรู้ ความชำนาญเฉพาะโรค หรือเทคโนโลยีขั้นสูง และเป็นยาที่มีราคาแพงมาก หรือส่งผลอย่างมากต่อความสามารถในการจ่ายทั้งของสังคมและผู้ป่วย จึงต้องมีระบบกำกับและอนุมัติการสั่งใช้ยาที่เหมาะสม โดยหน่วยงานสิทธิประโยชน์หรือ หน่วยงานกลางที่ได้รับมอบหมาย ทั้งนี้เพื่อให้เป็นไปตามข้อบ่งใช้ และเงื่อนไขการสั่งยา ซึ่งจะก่อประโยชน์สูงสุด โรงพยาบาลจะต้องมีระบบการกำกับ ประเมิน และตรวจสอบการใช้ยา และมีการเก็บข้อมูลการใช้ยาเหล่านั้น เพื่อให้ตรวจสอบโดยกลไกกลาง ในอนาคตได้ ซึ่งกระบวนการทบทวนการสั่งใช้ยาที่จัดทำขึ้น จะทำให้ทราบถึงข้อมูลเชิงปริมาณของอัตราการใช้ยา เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนนำไปกำหนดแนวทางการใช้ยาอย่างเหมาะสม ปลอดภัย มีประสิทธิภาพ ลดความฟุ่มเฟือยและความสูญเสียที่เกิดจากการใช้ยา อีกทั้งยังช่วยส่งเสริมให้ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพทุกสาขาใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล ได้แก่ การใช้ยาโดยมีข้อบ่งชี้ เป็นยาที่มีคุณภาพ มีประสิทธิผลจริง สนับสนุนการใช้ยาด้วยหลักฐานที่เชื่อถือได้ ให้ประโยชน์ทางคลินิกเหนือกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน มีราคาเหมาะสมคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ไม่เป็นการใช้ยาอย่างซ้ำซ้อน คำนึงถึงปัญหาเชื้อดื้อยาเป็น การใช้ยาในกรอบบัญชียาอย่างเป็นขั้นตอนตามแนวทางพิจารณาการใช้ยา โดยใช้ยาในขนาดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละกรณี ด้วยวิธีการให้ยาและความถี่ในการให้ยาที่ถูกต้องตามหลักเภสัชวิทยาคลินิก และมีระยะเวลาการรักษาที่เหมาะสม⁴

LAMB ได้นำเข้าบัญชีของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ในปี พ.ศ. 2544 โดยมีข้อบ่งใช้เช่นเดียวกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย คือโรค invasive fungal infections ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา CAMB ได้ แต่ทว่ายังไม่เคยมีการรวบรวมข้อมูลการสั่งใช้ยาดังกล่าวในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งหากมีการใช้ยาไม่เหมาะสมอาจส่งผลกระทบต่องบประมาณค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาล และอาจส่งผลกระทบต่อระดับประเทศได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลปริมาณการสั่งใช้ยา และข้อมูลประกอบการสั่งใช้ยา ทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดการใช้ยา ระยะเวลาในการใช้ยา ดัชนีชี้วัดระหว่างการใช้ยา และประสิทธิผลการใช้ยา ข้อมูลที่ได้จะสนับสนุนให้มีการเลือกใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลและมีความคุ้มค่าสูงสุดตามเกณฑ์อนุมัติการใช้ยาของโรงพยาบาลศรีนครินทร์

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาเก็บข้อมูล ย้อนหลัง จากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับ liposomal amphotericin B ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2547 ถึง 30 กันยายน 2554

คำนิยามในการศึกษา³

1. *Invasive fungal infection* หมายถึง โรคติดเชื้อราชนิดรุนแรงที่มีการบุกรุกเข้าสู่เนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เช่น ผิวหนัง ไซนัส เพดานปาก ลูกตา ปอด หัวใจ และระบบประสาทส่วนกลาง เป็นโรคที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล เป็นเวลานานและมีอัตราตายสูง (ร้อยละ 60-90) ส่วนใหญ่มักเกิดกับผู้ป่วยที่มีความต้านทานโรคต่ำและผู้ป่วยหนักชั้นวิกฤต

2. *Empirical therapy* หมายถึง การรักษาโรคติดเชื้อที่วินิจฉัยจากอาการแสดงของผู้ป่วย โดยไม่ทราบถึงชนิดเชื้อที่เป็นสาเหตุในการเกิดโรค

3. *Documented therapy* หมายถึง การรักษาโรคติดเชื้อ โดยที่ทราบชนิดของเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรค ความไวของยาด้านเชื้อรา หรือตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ

4. *การติดตามผลการรักษา* หมายถึง การติดตามตัวชี้วัดที่บ่งถึงภาวะติดเชื้อ ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาว ไข้ ผล culture and sensitivity

5. *ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา CAMB* หมายถึง ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

5.1 ผู้ได้รับ CAMB แล้ว ระดับครีเอตินินในซีรัมสูงขึ้นมากกว่าก่อนให้ยาอย่างน้อย 2 เท่าและมีค่า > 3.0 มก./ดล. ทั้งนี้ผู้ป่วยควรจะมีระดับครีเอตินินในซีรัมสูงก่อนและหลังให้ยาห่างกันอย่างน้อย 3 วัน และมีการเตรียมผู้ป่วยด้วยการให้น้ำเกลือหรือสารละลายทางหลอดเลือดดำก่อนให้ยา CAMB ด้วย

5.2 ในกรณีที่ภาวะไตทำงานบกพร่องอยู่เดิม (หมายถึง ผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในซีรัมสูง > 2.0 มก./ดล. และไม่ได้ทำ chronic dialysis อยู่) ได้รับ CAMB แล้ว ระดับครีเอตินินในซีรัมสูงเพิ่มขึ้นจากเดิม > 1.0 มก./ดล.

5.3 มีผลข้างเคียงจากการให้ยา CAMB ที่ไม่สามารถควบคุมด้วยวิธีการอื่นๆ ได้อย่างน้อย 3 วัน เช่น มีไข้ร่วมกับอาการหนาวสั่นมาก หรือมีระดับโพแทสเซียมต่ำแม้ว่าจะได้รับการรักษาแล้ว เป็นต้น

6. *ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)* หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และ

ไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็น ของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

ประชากรศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มประชากรคือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา LAMB ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และกลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ และได้รับการสั่งใช้ยา LAMB ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2547 ถึง 30 กันยายน 2554 ยกเว้นผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามเก็บข้อมูลการใช้ยาได้หรือผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาไม่เกิน 1 วัน

เครื่องมือที่ใช้

1. เวชระเบียนผู้ป่วยใน

2. แบบเก็บข้อมูลการทบทวนการใช้ยา LAMB โดยแบ่งเป็น 4 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ส่วนที่ 2 ข้อมูลการสั่งใช้ยา ส่วนที่ 3 ตัวชี้วัดระหว่างการใช้ยา (process indicators) และส่วนที่ 4 ประสิทธิภาพการใช้ยา (outcome measurement)

3. ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์

วิธีการวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลทั้งหมดที่ได้จะทำการตรวจสอบความถูกต้อง สมบูรณ์ก่อนการลงรหัส และบันทึกข้อมูลลงในโปรแกรม Microsoft Office Excel จากนั้นนำไปวิเคราะห์ทางสถิติ และนำเสนอข้อมูลเป็นคำร้อยละ และค่าเฉลี่ย

การศึกษาครั้งนี้ได้ผ่านการขอรับการพิจารณาจาก คณะกรรมการจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัย ขอนแก่นเลขที่ HE541268 ลงวันที่ 12 กันยายน 2554

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลประชากรทั่วไป

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา LAMB ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างปีงบประมาณ 2548 ถึง 2554 มีการสั่งใช้ยา LAMB แก่ผู้ป่วยจำนวนรวมทั้งสิ้น 26 ราย และมีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษาจำนวน 10 ราย เนื่องจากมีการสั่งใช้ยาน้อยกว่า 1 วัน จำนวน 3 ราย มีการสั่งใช้ยาแต่ไม่มีการใช้ยาจริงในผู้ป่วยจำนวน 4 ราย และมีเวชระเบียนไม่สมบูรณ์จำนวน 3 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดกรองเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 16 ราย (ตารางที่ 1) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาในปีงบประมาณ 2553 และ 2554 จำนวน 9 และ 7 รายตามลำดับ มีปริมาณการใช้ยารวม 237 ขวด คิดเป็นมูลค่า 2,100,057 บาท

2. ข้อมูลการสั่งใช้ยา LAMB

2.1 ขนาดและแบบแผนการใช้ยา (Dosage regimen)

ขนาดการใช้ LAMB สำหรับการรักษาคิดเชื้อรา คือ 3-5 มก./กก./วัน และสำหรับการป้องกันการติดเชื้อรา หลัง การผ่าตัดปลูกถ่ายตับคือ 1-2 มก./กก./วัน เมื่อพิจารณา ข้อมูลผู้ป่วยตามข้อบ่งใช้ยา พบว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ อยู่ใน ช่วง คือ 2.42-4.00 และ 0.57-0.96 มก./กก./วัน ตามลำดับ และ จากขนาดยา LAMB ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับคือ น้อยกว่า 1 มก./กก./วัน จำนวน 9 ราย รองลงมาคือ มากกว่า หรือเท่ากับ 3 มก./กก./วัน จำนวน 6 ราย และขนาดมากกว่า หรือเท่ากับ 1 ถึงน้อยกว่า 3 มก./กก./วัน จำนวน 1 ราย ดังตารางที่ 2 สำหรับระยะเวลาในการใช้ LAMB พบว่าผู้ป่วย ได้รับยา LAMB ส่วนใหญ่ได้รับยา LAMB น้อยกว่า 7 วัน ซึ่งมีจำนวน 9 ราย รองลงมาคือ ในช่วง 7 – 14 วัน จำนวน 5 ราย และ มากกว่า 14 วัน จำนวน 2 ราย (ตารางที่ 2) โดยระยะเวลาที่ ใช้ยาอยู่ระหว่าง 2 วันถึง 22 วัน

2.2 ข้อบ่งใช้ (justification of use)

จากการสั่งใช้ยา LAMB ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 16 ราย เป็นการสั่งใช้ยาเพื่อรักษาโรคติดเชื้อแบบ empirical therapy จำนวน 9 ราย และแบบ documented therapy จำนวน 7 ราย การสั่งใช้ LAMB แบบ empirical therapy มีการใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับจำนวน 8 ราย และในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (exploratory laparotomy) จำนวน 1 ราย ส่วนการสั่งใช้ยาแบบ documented therapy มีข้อบ่งใช้จำแนกตามโรคติดเชื้อได้ดังนี้ aspergillosis จำนวน 3 ราย cryptococcosis จำนวน 2 ราย mucormycosis sinus จำนวน 1 ราย และ candidiasis จำนวน 1 ราย ดังตารางที่ 3 ในการอนุมัติการใช้ยา แพทย์จำเป็นต้อง กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยา LAMB โดยข้อบ่งของยา ประกอบด้วย เพื่อรักษา invasive fungal infection 7 ราย และป้องกันการติดเชื้อ candida ในผู้ป่วย 9 ราย

3. ตัวชี้วัดในกระบวนการสั่งใช้ยา (Process indicators)

ตัวชี้วัดในกระบวนการใช้ยา LAMB ที่ทำการศึกษา ประกอบด้วย การเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อ การตรวจเม็ดเลือดแบบสมบูรณ์ และการตรวจระดับครีเอตินิน ในเลือด ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้ง 16 รายได้รับการส่งตรวจตามตัวชี้วัด ได้แก่ การส่งตรวจเพาะเชื้อและทดสอบ ความไวของเชื้อก่อนหรือหลังการสั่งใช้ยาแบบ empiric therapy (ภายใน 24 ชม.) และทราบผลเพาะเชื้อและทดสอบ ความไวของเชื้อก่อนสั่งใช้ยาแบบ document therapy การตรวจเม็ดเลือดแบบสมบูรณ์ก่อนการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยและ ระหว่างการให้ยาอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และมีการตรวจ

ระดับครีเอตินินในเลือดทั้งก่อนการส่งยาในผู้ป่วยทุกราย และมีการตรวจวัดระดับครีเอตินินในเลือดอย่างน้อย สัปดาห์ละครั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติจำนวน 8 ราย และอย่างน้อยสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจำนวน 8 ราย

4. ผลการรักษาทางคลินิก (Clinical Outcomes)

จากการส่งยา LAMB ในผู้ป่วยทั้งหมด 16 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย มีไข้ลดลงหลังจากได้รับยา และมีผู้ป่วยที่ระดับเม็ดเลือดขาวลดลงอยู่ในช่วงปกติจำนวน 3 ราย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
จำนวนผู้ป่วยที่มีการส่งยา liposomal amphotericin B	26 (100.00)
จำนวนภาวะเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินเพศ	16 (61.54)
ชาย	12 (75.00)
หญิง	4 (25.00)
อายุ (ปี)	
อายุเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	45.72 $\pm$ 15.44
พิสัย	13 - 72
สิทธิการรักษา	
สวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ	8 (50.00)
หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า	6 (37.50)
จ่ายเอง	2 (12.50)
โรคหลักที่ผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล	
- HCV cirrhosis	7 (43.75)
- HBV cirrhosis	1 (6.25)
- Diffuse large B cell lymphoma with cryptococcal meningitis	1 (6.25)
- Fungal brain abscess	1 (6.25)
- Mucormycosis sinus	1 (6.25)
- Invasive pulmonary aspergillosis	1 (6.25)
- Cryptococcus septicemia	1 (6.25)
- Pancytopenia	1 (6.25)
- Massive lower GI bleeding	1 (6.25)
- Wilson's disease	1 (6.25)

และมีผู้ป่วยที่ได้ทำการส่งเพาะเชื้อและไม่พบเชื้อจำนวน 2 ราย (ตารางที่ 3) และสถานภาพการจำหน่ายตัวผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล มีการระบุในเวชระเบียนว่าผู้ป่วยจำนวน 9 ราย อยู่ในสถานภาพอาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษา รองลงมาคือ เสียชีวิตแต่ไม่ได้รับการชันสูตรศพจำนวน 5 ราย และอาการไม่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษาจำนวน 2 ราย (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

ในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยมีโรคที่เป็นสาเหตุหลักในการเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล คือ HCV cirrhosis, HBV cirrhosis, diffuse large B cell lymphoma with cryptococcal meningitis, pancytopenia, fungal brain abscess, mucormycosis sinus, invasive pulmonary aspergillosis,

ตารางที่ 2 ข้อมูลการส่งยา LAMB

ข้อมูลการส่งยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
ข้อบ่งชี้ยา	
Empirical therapy	9 (56.25)
- Liver transplantation	8 (88.89)
- ได้รับยาก่อนและหลังเข้ารับการผ่าตัด	5 (55.56)
- ได้รับยาหลังเข้ารับการผ่าตัดเท่านั้น	3 (33.33)
- Exploratory laparotomy & drainage & liver biopsy	1 (11.11)
Document therapy	7 (43.75)
- Aspergillosis	3 (42.86)
- Cryptococcosis	2 (28.57)
- Mucormycosis sinus	1 (14.29)
- Candidiasis	1 (14.29)
แบบแผนการให้ยา LAMB	
< 1 mg/kg/day IV q 24 h	9 (56.25)
1 – 2.9 mg/kg/day IV q 24 h	1 (6.25)
> 3 mg/kg/day IV q 24 h	6 (37.50)
ระยะเวลาในการใช้ยา	
< 7 วัน	9 (56.25)
7 – 14 วัน	5 (31.25)
> 14 วัน	2 (12.50)
รวม	16 (100.00)

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ของการใช้ยา LAMB ในการรักษาโรคติดเชื้อ

ผลลัพธ์ของการรักษา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			
	ได้ผล	ไม่ได้ผล	ไม่สามารถประเมินได้	รวม
ไข้ลดลงอย่างน้อย 1°C ภายใน 3 วันหลังให้ยา	5 (31.25)	5 (31.25)	6 (37.50)	16 (100.00)
ระดับเม็ดเลือดขาวกลับสู่ค่าปกติ	3 (18.75)	6 (37.50)	7 (43.75)	16 (100.00)
การส่งเพาะเชื้อและทดสอบความไวไม่พบเชื้อ	2 (12.50)	0	14 (87.50)	16 (100.00)

ตารางที่ 4 สถานภาพการจำหน่ายตัวผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

สถานภาพการจำหน่าย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
รักษาหาย (cured)	0
ดีขึ้น (improved)	9 (56.25)
ไม่ดีขึ้น (not improved)	2 (12.50)
เสียชีวิตแต่ไม่ได้รับการชันสูตรศพ (dead no autopsy)	5 (31.25)
รวม	16 (100.00)

cryptococcus septicemia, massive lower GI bleeding และ Wilson's disease ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการรักษาด้วย ยาปฏิชีวนะหรือเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ และ ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ จึงมีโอกาส ติดเชื้อราฉวยโอกาสได้ง่ายกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น เช่น invasive fungal infections โดยผู้ที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะ ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายตับซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดติดเชื้อ *Candida* (ร้อยละ 73) หรือ *Aspergillus* (ร้อยละ 20) จึงได้รับยา LAMB เพื่อป้องกัน (prophylaxis) การติดเชื้อราดังกล่าว⁵

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาล ศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ที่ได้รับยา LAMB พบว่าเป็น การสั่งใช้ยาแบบ empirical therapy (ร้อยละ 56.25) มากกว่า document therapy (ร้อยละ 43.75) ซึ่งการสั่งใช้ยาแบบ empiric therapy นั้น มีการสั่งใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อรา ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายตับ แต่ข้อบ่งใช้ดังกล่าวนี้ยัง ไม่มีการรับรองทั้งจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย ส่วนการสั่งใช้ยาแบบ document therapy จะพิจารณาจากผลการเพาะเชื้อหรือ ตรวจวัด serum galactomannan ร่วมกับอาการแสดงทางคลินิก ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยา LAMB ส่วนใหญ่มีสาเหตุเนื่องมา

จากผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่องอยู่ก่อนแล้ว หรือ เกิดภาวะไตบกพร่องจากการได้รับยา CAMB แสดงให้เห็นว่า แพทย์ผู้สั่งใช้ยามีความตระหนักถึงความสำคัญในการสั่งใช้ยา LAMB และปฏิบัติตามข้อกำหนดของโรงพยาบาล โดยแพทย์ผู้สั่งใช้ยาจะต้องมีการกรอกแบบฟอร์มการกำกับการใช้ยา LAMB และต้องเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติ หรือ อนุมัติจากแพทยสภาในอนุสาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ อายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ กุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ กุมารเวชศาสตร์โรคระบบการหายใจ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ เป็นโรงเรียนแพทย์ที่มีความพร้อมด้านห้องปฏิบัติการ จุลชีววิทยาคลินิก และมีศักยภาพในการวินิจฉัยโรคที่มีความซับซ้อน นอกจากนี้ในกระบวนการสั่งใช้ยา liposomal amphotericin B แพทย์ผู้สั่งใช้ยาจะต้องกรอกแบบฟอร์ม กำกับการใช้ยา LAMB ซึ่งข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมคือ คือ ใช้รักษา invasive fungal infection อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายซึ่งแพทย์สั่งใช้ยานี้โดยระบุข้อบ่งใช้คือ รักษาและป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับซึ่งเป็นข้อบ่งใช้ตาม Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America⁶ จึงถือว่ามีผลสมเหตุสมผลในการใช้ อย่างไรก็ตามก็

อาจมีความไม่เหมาะสมเนื่องจากข้อบ่งชี้ดังกล่าวไม่ตรงตามเงื่อนไขประกอบ การสั่งใช้ยานอกบัญชียาหลักของคณะกรรมการแห่งชาติด้านยา

สำหรับการประเมินการสั่งใช้ยา LAMB ในด้านขนาดและแบบแผนการให้ยา เนื่องจากยา LAMB ไม่ต้องการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง โดยขนาดยาที่ใช้ในการรักษาและป้องกันการติดเชื้อราหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับเท่ากับ 1-2 มก./กก./วัน เป็นระยะเวลา 7-14 วัน โดยขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในช่วง 0.57- 0.96 มก./กก./วัน และผู้ป่วยได้รับยาเป็นระยะเวลา 2-8 วัน ซึ่งถือว่า ระยะเวลาและขนาดยาที่ได้รับต่ำกว่าที่แนะนำ แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราหลังจากเข้ารับการผ่าตัด สำหรับการรักษารักษาการติดเชื้อราขนาดยาที่แนะนำคือ 3-5 มก./กก./วัน ระยะเวลาในการรักษาอย่างน้อย 14 วัน ขึ้นอยู่กับ ตำแหน่งและชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ ซึ่งขนาดยา ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในช่วง 2.42-4.00 มก./กก./วัน โดยมี ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาในขนาดที่ต่ำกว่าที่แนะนำจำนวน 1 ราย และมีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดยาที่แนะนำจำนวน 6 ราย แต่ระยะเวลาในการใช้ยาของผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 3-11 วัน ซึ่งน้อยกว่าระยะเวลาที่แนะนำ เนื่องจากผู้ป่วยเสียชีวิต ก่อนที่จะเสร็จสิ้นการรักษา ซึ่งส่วนใหญ่มีสาเหตุจากโรค เดิมที่เป็นอยู่ โดยมีภาวะของโรคที่เป็นอยู่ที่รุนแรงจึงทำให้ ผลการรักษาที่เลวลงหรือเสียชีวิต

ในส่วนของตัวชี้วัดในกระบวนการใช้ยาที่ต้องติดตามทั้งก่อน ระหว่าง และหลังใช้ยา ควรมีการตรวจวัดระดับครีเอตินินในเลือดก่อนและระหว่างให้ยา เพื่อให้ทราบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยรายนั้นว่ามีความจำเป็นที่จะได้รับยา LAMB หรือไม่ และเป็นการติดตามภาวะการทำงานของไตของผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับยา LAMB ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีการใช้ยาในผู้ป่วย 16 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายมีการวัดระดับครีเอตินินในเลือดก่อนเริ่มการรักษา นอกจากนี้ ต้องมีการวัดระดับครีเอตินินในเลือดระหว่างการรักษาด้วย เนื่องจากภาวะการทำงานของไตอาจมีการเปลี่ยนแปลง อาจเนื่องมาจากโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่หรือเกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น การได้รับสารกัมมันตภาพ ร้ายที่ก่อให้เกิดพิษต่อไตร่วมกัน เป็นต้น ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะการทำงานของไตปกติ มีการวัดระดับครีเอตินินในเลือดอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะการทำงานของไตทำงานบกพร่อง มีการวัดระดับครีเอตินินในเลือดอย่างน้อยสัปดาห์ละ 2 ครั้ง แสดงให้เห็นว่าแพทย์ผู้รักษาได้ตระหนักถึงความสำคัญในการติดตามการใช้ยาทางด้านภาวะการทำงานของไตทั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและบกพร่อง

การติดตามเกี่ยวกับการนับจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนเริ่มให้ยา dose แรก ควรทราบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยอยู่ในระดับปกติหรือสูงกว่าปกติ ซึ่งโดยปกติผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่าปกติ ยกเว้นในรายที่มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน อาจมีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติ และในระหว่างการรักษาหรือสิ้นสุดการรักษา ควรมีการตรวจซ้ำอีกเพื่อให้ทราบว่าภาวะการติดเชื้อในผู้ป่วยดีขึ้นหรือไม่ ในการศึกษานี้ แพทย์ที่สั่งใช้ยา LAMB ให้ความสำคัญกับการติดตามการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาว โดยในผู้ป่วยทุกรายมีการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนเริ่มให้ยา dose แรก ภายใน 48 ชั่วโมง และมีการตรวจเม็ดเลือดขาวอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ในระหว่างการรักษาผู้ป่วยทุกราย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยอยู่ในภาวะวิกฤต หรือเป็นผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัด จึงต้องมีการตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการเป็นประจำ

การประเมินผลทางคลินิกที่ได้รับจากการใช้ยา LAMB พบว่าหลังจากใช้ยาผู้ป่วยมีไข้ลดลงภายใน 3 วัน จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 31.25) และผู้ป่วยที่ไข้ยังไม่ลดภายใน 3 วัน จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 31.25) ส่วนอีก 6 ราย (ร้อยละ 37.50) ไม่สามารถประเมินได้ เพราะผู้ป่วยบางรายไม่มีไข้ตั้งแต่ช่วงแรกของการให้ยา ส่วนการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาว มีผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวกลับสู่ค่าปกติ 3 ราย (ร้อยละ 38.75) และผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่าปกติหลังจากได้รับยาจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 37.50) ในส่วนผู้ป่วยที่ไม่สามารถประเมินข้อมูลได้มีจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 43.75) เนื่องจากผู้ป่วยบางรายมีจำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในระดับต่ำหรือสูงกว่าปกติอยู่ก่อนแล้ว ซึ่งผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วย ได้แก่ *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Methicillin-resistance Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Enterococcus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *E. coli* (extended spectrum beta-lactamases; ESBL), *Aeromonas sobria*, *Candida albicans* หรือเกิดจากภาวะโรคของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการส่งเพาะ เชื้อและทดสอบความไวของเชื้อ เพื่อตรวจสอบว่ายาสามารถ กำจัดเชื้อที่เป็นสาเหตุของการใช้ยาได้หรือไม่ โดยถ้าหาก เพาะเชื้อแล้วเชื้อไม่ขึ้น จะเป็นการบ่งชี้ว่าการใช้ยา LAMB สามารถกำจัดเชื้อได้ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้พบว่าหลังจาก ที่ผู้ป่วยได้รับยา ได้มีการส่งตรวจเพาะเชื้อและตรวจไม่พบ เชื้อมีจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 12.50) และผู้ป่วยที่ไม่สามารถ ประเมินได้มีจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 87.50) เนื่องจากผลการ ตรวจต่างๆ เช่น การเพาะเชื้อ การตรวจเชื้อจากกล้องจุลทรรศน์ การตรวจ serum galactomannan เป็นต้น อาจได้ ผลการเพาะเชื้อไม่ครบถ้วน

เพราะการตรวจบางอย่างต้องรอ ผลเป็นเวลานาน หรือไม่ได้มีการส่งตรวจซ้ำ และไม่มี ข้อมูลผลการเพาะเชื้อในเวชระเบียนผู้ป่วยบางราย ซึ่งผล ทางคลินิกทั้งสามส่วนนี้ควรมีความสัมพันธ์กันคือ ถ้ามีการใช้ยา LAMB อย่างเหมาะสม ควรจะกำจัดเชื้อได้หมด ภาวะไข้ลดลงภายใน 3 วันและจำนวนเม็ดเลือดขาวควรอยู่ใน ระดับปกติ

ในส่วนสถานะภาพการจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลพบว่าผู้ป่วยมีผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้น 9 ราย (ร้อยละ 56.25) ไม่ดีขึ้น 2 ราย (ร้อยละ 12.50) และเสียชีวิต 5 ราย (ร้อยละ 31.25)

สรุป

การส่งใช้ยา LAMB ในกรณีที่ทราบชนิดของเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรคพบว่ามีความเหมาะสมทั้งด้านข้อบ่งใช้ตัวชี้วัดในกระบวนการส่งใช้ยา และขนาดการใช้ยา ส่วนการใช้ยาในกรณีไม่ทราบชนิดของเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรคหรือการใช้รักษาและป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับพบว่ามีความไม่เหมาะสมในด้านขนาดการใช้ยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการทางคลินิกดีขึ้น แต่มีผู้ป่วยบางรายเสียชีวิตภายหลังการรักษา

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณนางสาวไพจิตร วิศรุตมัย นางสาววรมพร ลัมประเสริฐและนางสาวมนชนก ชาติชำนาญ นักศึกษาคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในการเก็บข้อมูลในการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Astellas Pharma US Inc. AmBisome® (amphotericin B) liposome for injection:US prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.astellas.ca/pdf/en/monograph/2009-03-07AmBisomeProductMonograph-En.pdf>. [Accessed March 20, 2010].
2. Baginski M, Resat H, Borowski E. Comparative molecular dynamics simulations of amphotericin B-cholesterol/ergosterol membrane channels. *Biochim Biophys Acta* 2002;1567:63-78.
3. National Drug Committee. Thai National Formulary 2010 Special Access Medicines of National List of Essential Medicines. Nonthaburi: Thai drug control division 2010:110-7.
4. คณะอนุกรรมการพัฒนายาแผนกยาเสพติด. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2552
5. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, Van Thiel DH, Starzl TE, Iwatsuk Si, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985;40:347-53.
6. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America . *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.

