

ขนาดยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสมในผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อ ในกระแสโลหิต ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี

ธนิตา เล็กน้อย ภ.บ.*, มุทิตา ยืนวงศ์ ภ.บ.** , เกศรินทร์ ชัยศิริ ภ.บ.***

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินมีการเปลี่ยนแปลง อาจทำให้ผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดสูงจนเกิดความเป็นพิษหรือระดับยาในเลือดต่ำไม่เพียงพอต่อการรักษาภาวะติดเชื้อ ดังนั้นการพิจารณาให้ยาในขนาดเหมาะสมจึงเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาขนาดยาแวนโคมัยซินที่เหมาะสมในผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังและไปข้างหน้าในผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต ที่ได้รับยาแวนโคมัยซินและตรวจระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรีระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2562 – 31 กรกฎาคม 2566 ผลการศึกษาพบผู้ป่วย septic shock 88 คน มีอายุเฉลี่ย (SD) เท่ากับ 58 (17) ปี และมีค่ามัธยฐาน (IQR) การทำงานของไตประเมินจากการชำระครีเอตินิน (CrCl) เท่ากับ 44.27 (24.00 – 75.28) มิลลิลิตรต่อนาที จากผลตรวจระดับยาแวนโคมัยซิน 174 ตัวอย่าง สามารถจำลองค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายยา (V_d) เท่ากับ 0.80 (0.17) ลิตรต่อกิโลกรัม และค่ามัธยฐานอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 1.39 (0.96 – 3.68) ลิตรต่อชั่วโมง เมื่อกำหนดเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินด้วยสัดส่วนค่าจำลองพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในระยะเวลา 24 ชั่วโมงต่อค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (AUC₂₄/MIC) เท่ากับ 400 – 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร สามารถกำหนดขนาดยาอย่างเหมาะสมในแต่ละระดับการทำงานของไต จากฐานข้อมูลด้านยาทางเภสัชกรรมแนะนำขนาดยาแวนโคมัยซินในแต่ละระดับการทำงานของไตต่างจากขนาดยาที่จำลองได้ผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการทำงานของไตลดลงระดับปานกลางถึงรุนแรง (CrCl น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิลิตรต่อนาที) ดังนั้น หากนำแนวทางนี้ไปใช้ในการกำหนดขนาดยาควรมีการตรวจติดตามระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดร่วมด้วยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา

คำสำคัญ : แวนโคมัยซิน, ภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต

Vancomycin Dose Optimization of the Patients with Septic Shock in Chonburi Hospital

Tanisa Lexnoi*, Mutita Yuenwong**, Kessarin Chaisiri***

Abstract

Vancomycin's pharmacokinetic characteristics changed in septic shock patients, resulting in physiological changes, caused high serum drug concentration that led to toxicity or a subtherapeutic dose of the drug to reach the therapeutic target of infection. Optimizing the dosage of vancomycin improves effectiveness and reduces side effects. The aim of our study was to determine to optimize vancomycin dose in septic shock in Chonburi hospital. Serum vancomycin samples from septic shock patients hospitalized to Chonburi Hospital between January 1, 2019, and July 31, 2023, were gathered prospectively and retrospectively. Eighty-eight vancomycin-treated septic shock patients were included and 174 vancomycin concentrations were obtained. The mean (SD) age was 58 (17) years and median creatinine clearance (IQR) was 44.27 (24.00 – 75.28) ml/min. Pharmacokinetic parameters of vancomycin was simulated from vancomycin concentration of each patient. Mean (SD) volume of distribution was 0.80 (0.17) liter per kilogram and

*, **, *** งานบริหารเภสัชกรรม กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

, **, * Division of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy, Chonburi Hospital

median vancomycin clearance was (IQR) 1.39 (0.96 – 3.68) liter per hour, vancomycin dosing was simulated stratified by creatinine clearance to target vancomycin pharmacokinetic with AUC₂₄/MIC 400 – 600 mg·hr/L. According to pharmaceutical database, vancomycin dosing classified by renal function was dissimilar to simulated dose in these septic shock patients especially in moderate to severe renal function (CrCl < 50 ml/min). Therapeutic drug monitor of vancomycin altogether with this recommended dose for septic shock patients would improve efficacy and safety.

Keywords : vancomycin, septic shock

บทนำ

ผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต (septic shock) เป็นกลุ่มผู้ป่วยวิกฤติที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนและมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 60 – 70¹ การคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงเพื่อให้การรักษาอย่างรวดเร็วและเป็นระบบสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สมาคมเวชบำบัดวิกฤตของยุโรป (The European Society of Intensive Care Medicine; ESICM) และสมาคมเวชบำบัดวิกฤตของสหรัฐอเมริกา (The Society of Critical Care Medicine; SCCM) ได้ปรับปรุงแนวทางในการดูแลผู้ป่วยภาวะการติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis) และ ภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต (septic shock) ในปี 2564² เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถจัดการรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำนึงถึงคุณสมบัติเฉพาะของยาและเลือกขนาดยาที่เหมาะสมโดยพิจารณาตามหลักเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic; PK) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic; PD) เนื่องจากผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยา ได้แก่ คอมพาร์ตเมนต์ของร่างกาย (body compartment) ที่เปลี่ยนไปจากการให้สารน้ำในขั้นตอนการฟื้นคืนชีพ มีการซึมผ่านของสารในหลอดเลือด (capillary permeability) เพิ่มขึ้นจากการติดเชื้อ ความเครียดหรือภาวะ sepsis ซึ่งส่งผลให้เกิดการซึมผ่านของของเหลวจากภายในหลอดเลือด (intravascular space) หรือ ช่องว่างที่สาม (third space) หรือมีการทำงานของไตผ่านทางกรร่งที่ไกลเมอรูลัสเปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากการขัดข้องไตเพิ่มขึ้น (augmented renal clearance; ARC) หรือเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) เป็นต้น³⁻⁵ ส่งผลให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลง อาจทำให้มีระดับยาด้านจุลชีพในเลือดไม่เพียงพอต่อการยับยั้งเชื้อจุลชีพ

โรงพยาบาลชลบุรีเป็นโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติยภูมิ ขนาด 850 เตียง มีการตรวจระดับยาในเลือด (Therapeutic drug monitoring; TDM) เพื่อติดตามประสิทธิภาพการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ กลุ่มยากันชัก เช่น ฟีนีโทอิน (phenytoin) โซเดียมวาลโพรเอต (sodium valproate)

หรือยาต้านจุลชีพแวนโคไมซิน (vancomycin) เป็นต้น ผู้ป่วยภาวะ septic shock ซึ่งมีปริมาตรการกระจาย (Vd) ของยาแวนโคไมซินเพิ่มขึ้น และมีการเปลี่ยนแปลงของการกำจัดยา (clearance; CL) ซึ่งสัมพันธ์กับการชำระครีเอตินิน (creatinine clearance; CrCl) ที่เปลี่ยนแปลงไป^{6,8} หากใช้ยาในขนาดที่แนะนำปกติอาจทำให้ระดับยาในกระแสเลือดไม่เพียงพอในการยับยั้งเชื้อ ซึ่งสัมพันธ์กับความล้มเหลวของการรักษาและอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเพื่อกำหนดขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วย septic shock ซึ่งอาจมีการทำงานของไตเปลี่ยนแปลง ดังนั้นผู้วิจัยจึงวางแผนติดตามระดับยาแวนโคไมซินในผู้ป่วย septic shock เพื่อจำลองค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และกำหนดขนาดยาแวนโคไมซินที่เหมาะสมในผู้ป่วยภาวะ septic shock ตามเป้าหมายประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อหาขนาดยาแวนโคไมซินที่เหมาะสมในผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี

รูปแบบวิจัย

เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและไปข้างหน้า ในผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต ที่ได้รับยาแวนโคไมซินและมีผลตรวจระดับยาแวนโคไมซินในเลือด ซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 กรกฎาคม 2566

แหล่งข้อมูลและกลุ่มประชากร

แหล่งข้อมูลมาจากการสำรวจข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยใน และจาก Electronic database ด้วยโปรแกรม CBH-EPHIS ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนโคไมซินและมีผลตรวจระดับยาแวนโคไมซินในเลือด โดยพิจารณาคัดเลือกกลุ่มประชากร ดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria)

- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต (septic shock)⁹ คือ ผู้ป่วยมี systolic blood pressure (SBP) น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท หรือ MAP น้อยกว่า 60 มิลลิเมตร

ปรอท หรือ SBP ลดลง มากกว่า 40 มิลลิเมตรปรอท ทั้งที่มีการให้น้ำเพื่อฟื้นคืนชีพแล้ว และไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้ความดันโลหิตต่ำ ร่วมกับที่มีอาการสัมพันธ์กับการติดเชื้อโดยประเมินจากความผิดปกติทางคลินิกมากกว่า 2 ข้อขึ้นไป จาก

1) อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate; HR) มากกว่า 90 ครั้งต่อนาที

2) อัตราการหายใจ (respiratory rate; RR) มากกว่า 20 ครั้งต่อนาที หรือค่า arterial partial

pressure of carbon dioxide (PCO₂) น้อยกว่า 32 มิลลิเมตรปรอท

3) อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38°C หรือน้อยกว่า 36 °C

4) เซลล์เม็ดเลือดขาว (white blood cell; WBC) มากกว่า 12x10⁹ หรือน้อยกว่า 4x10⁹ เซลล์ต่อลิตร หรือ immature (band) form มากกว่า 10%

- มีภาวะ septic shock ระหว่างได้รับยาแวนโคมัยซินทางหลอดเลือดดำ หรือถูกวินิจฉัยภาวะ septic shock ก่อนได้รับยาแวนโคมัยซินทางหลอดเลือดดำภายใน 7 วัน

- แสดงความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัย (กรณีเก็บข้อมูลไปข้างหน้า)

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับบำบัดทดแทนไตภายใน 24 ชั่วโมงก่อนหรือหลังวัดระดับยาในเลือด

- ผู้ป่วยที่ได้รับบำบัดทดแทนไตเรื้อรัง (chronic hemodialysis)

- ผู้ป่วยที่ได้รับบำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD)

- ผู้ป่วยตั้งครรภ์

- ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาแวนโคมัยซิน

โครงการวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลชลบุรี (The Chonburi Institutional Review Board; IRB) หมายเลข 85/64/T/h1

การรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเก็บข้อมูลตามแบบเก็บข้อมูลซึ่งประกอบด้วยข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลฐาน (เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก เป็นต้น) ตำแหน่งการติดเชื้อ ชนิดเชื้อก่อโรค ความรุนแรงประเมินด้วยคะแนน The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) ระยะเวลาการรักษา ข้อมูลวัน เวลา และขนาดยาแวนโคมัยซินที่ผู้ป่วยได้รับ บันทึกเวลาเก็บตัวอย่างเลือด ผลตรวจระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด และผลลัพธ์ทางคลินิกทั้งด้านการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ข้อมูลผู้ป่วยจะไม่ระบุชื่อ-สกุล เลขประจำตัว

โรงพยาบาลผู้ป่วย หรือข้อมูลที่จะสามารถอ้างอิงถึงตัวผู้ป่วยได้ การวิเคราะห์ระดับยาแวนโคมัยซินใช้หลักการ chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA) โดยเครื่องอัตโนมัติ Abbott 32 Architect ci4100 (Lake Forest, IL, USA) ซึ่งมี limit of detection ในช่วง 0.24 – 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ข้อมูลผลตรวจระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดในผู้ป่วยที่แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและไปข้างหน้า นำมาใช้ในการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และจำลองพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในระยะเวลา 24 ชั่วโมง (area under the concentration-time curve; AUC₂₄) ด้วยซอฟต์แวร์ของ Precise PK (San Diego, CA, USA) ผู้วิจัยกำหนดเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินด้วยสัดส่วนค่าจำลองพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในระยะเวลา 24 ชั่วโมงต่อค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (AUC₂₄/MIC) ในช่วง 400 – 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อนาที เพื่อจำลองขนาดยาแวนโคมัยซินที่ผู้ป่วยควรได้รับต่อวัน และแบ่งผู้ป่วยตามการทำงานของไตโดยคำนวณค่าการชำระครีเอตินินด้วยสมการ Cockcroft-Gault เป็น 4 ระดับ คือ น้อยกว่า 10 ตั้งแต่ 10 ถึง 50 มากกว่า 50 ถึง 90 และมากกว่า 90 มิลลิกรัมต่อนาที เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมในแต่ละระดับการทำงานของไต

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลประเภทต่อเนื่อง (continuous data) แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean + SD) หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (median + interquartile range; IQR) สำหรับข้อมูลประเภทกลุ่ม (categorical data) แสดงในรูปแบบจำนวนร้อยละ ข้อมูลการศึกษากฎวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม Stata® 18.0BE (StataCorp, Texas, USA)

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต ที่เข้าร่วมการศึกษา 88 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 53.41) มีอายุเฉลี่ย (SD) เท่ากับ 58 (17) ปี และมีค่ามัธยฐาน (IQR) การทำงานของไตคำนวณจากการชำระครีเอตินิน (CrCl) เท่ากับ 44.27 มิลลิกรัมต่อนาที (24.00 – 75.28) ข้อบ่งชี้หลักในการใช้ยาแวนโคมัยซิน คือ ภาวะเลือดมีแบคทีเรีย (bacteremia) และผู้ป่วยร้อยละ 50 มีการทำงานของไตที่ระดับ CrCl มากกว่า 10 ถึง 50 มิลลิกรัมต่อนาที ดังแสดงในตารางที่ 1 จากผลตรวจระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดทั้งหมด 174 ตัวอย่าง สามารถจำลองค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ค่ามัธยฐานปริมาตรการกระจายยา (Vd) เท่ากับ 0.80 (0.17) ลิตร และค่ามัธยฐานอัตราการกำจัดยา (CL) เท่ากับ

1.39 (0.96 – 3.68) ลิตรต่อชั่วโมง เมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มตามระดับ CrCl พบว่าปริมาณการกระจายยา มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วย septic shock ที่มี CrCl น้อยกว่า

10 มิลลิลิตรต่อนาที และผู้ป่วยที่มี CrCl เพิ่มขึ้น มีการกำจัดยาแวนโคมัยซินได้สูงขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มี CrCl ลดลง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยภาวะภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต (septic shock)

ลักษณะผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี) (Mean + SD)	58.58 (17.80)
เพศชาย (คน) (%)	47 (53.41)
น้ำหนัก (กิโลกรัม) (Mean + SD)	62.24 (18.70)
ระดับครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) (Median + IQR)	1.23 (0.77 – 2.75)
ระดับการชำระครีเอตินิน (มิลลิลิตรต่อนาที) (Median + IQR)	44.27 (24.00 – 75.28)
คะแนน SOFA (Mean + SD)	10 (3)
ชนิดของการติดเชื้อ (คน) (%)	
- ภาวะเลือดมีแบคทีเรีย	41 (46.59)
- การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	17 (19.32)
- ภาวะปอดอักเสบ	13 (14.77)
- ภาวะติดเชื้อในช่องท้อง	11 (12.50)
- ภาวะติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ	3 (3.41)
การชำระครีเอตินิน (CrCl) – มิลลิลิตรต่อนาที (คน) (%)	
- น้อยกว่า 10	3 (3.41)
- ตั้งแต่ 10 ถึง 50	44 (50.00)
- มากกว่า 50 ถึง 90	23 (26.14)
- มากกว่า 90	18 (20.45)
ระยะเวลาใช้ยา (วัน) (Median + IQR)	6 (4 – 10)
ตอบสนองต่อการรักษา (คน) (%)	59 (67.05)
เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (คน) (%)	34 (38.64)

ตารางที่ 2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซิน

พารามิเตอร์	ผู้ป่วยทั้งหมด (88 คน)	การชำระครีเอตินิน (CrCl) – มิลลิลิตรต่อนาที			
		< 10 (3 คน)	10 – 50 (44 คน)	> 50 – 90 (23 คน)	> 90 (18 คน)
ปริมาณการกระจายยา (ลิตรต่อกิโลกรัม)	0.80 (0.17)	1.02 (0.30)	0.79 (0.19)	0.81 (0.12)	0.76 (0.14)
การกำจัดยา (ลิตรต่อชั่วโมง)	1.39 (0.96 – 3.68)	0.46 (0.43 – 0.61)	1.06 (0.74 – 1.27)	3.19 (2.13 – 4.45)	4.47 (3.01 – 4.96)
อัตราการกำจัดยา (ต่อชั่วโมง)	0.034 (0.018 – 0.079)	0.008 (0.007 – 0.017)	0.022 (0.016 – 0.028)	0.070 (0.051 – 0.096)	0.085 (0.063 – 0.101)
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	20.13 (8.72 – 37.27)	91.81 (40.86 – 104.32)	31.13 (24.88 – 43.02)	9.91 (7.22 – 13.49)	8.15 (6.86 – 11.02)

จากผลประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซิน เมื่อจำลองค่า AUC_{24}/MIC เพื่อให้ได้เป้าหมาย AUC_{24}/MIC 400 – 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร พบว่าในกลุ่มที่มี CrCl มากกว่า 90 และกลุ่มที่มี CrCl มากกว่า 50 ถึง 90 มิลลิตรต่อนาที สามารถใช้ยาขนาดใกล้เคียงกัน คือ 26.51 – 39.77 และ 23.51 – 35.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวต่อวัน

ตามลำดับ ขณะที่ผู้ป่วย septic shock ที่มี CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิตรต่อนาที ใช้ยาเพียงครึ่งหนึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี CrCl ตั้งแต่ 10 ถึง 50 มิลลิตรต่อนาที (3.46 – 5.20 เปรียบเทียบกับ 6.75 – 10.13 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวต่อวัน) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ขนาดยาแวนโคมัยซินตามระดับการทำงานของไต

การทำงานของไตประเมินจากการชำระครีเอตินิน (CrCl) (ml/min)	ขนาดยาแวนโคมัยซิน (mg/kg/day)
< 10	3.46 – 5.20
10 – 50	6.75 – 10.13
>50 – 90	23.51 – 35.25
> 90	26.51 – 39.77

หลังติดตามการรักษาภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 67.05 และเมื่อประเมินด้านความปลอดภัยพบการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วย 34 คน คิดเป็นร้อยละ 38.64 โดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต ที่มี CrCl ตั้งแต่ 10 ถึง 50 มิลลิตรต่อนาที (28 คน คิดเป็นร้อยละ 82.35)

วิจารณ์

เนื่องจากยาแวนโคมัยซินถูกกำจัดออกทางไตร้อยละ 80 – 90 ดังนั้นการกำจัดยาจึงขึ้นกับการทำงานของไต จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วย septic shock ที่มี CrCl ลดลง มีการกำจัดยาแวนโคมัยซินได้น้อยลง ซึ่งสัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตที่เพิ่มขึ้น โดยพบว่าเมื่อการทำงานของไตลดลงระดับเล็กน้อย (CrCl มากกว่า 50 – 90 มิลลิตรต่อนาที) ค่าครึ่งชีวิตของยาเท่ากับ 9.91 ชั่วโมง แต่เมื่อไตทำงานลดลงระดับปานกลางถึงรุนแรง (CrCl 10 – 50 มิลลิตรต่อนาที) ยาแวนโคมัยซินมีค่าครึ่งชีวิตนาน 31.13 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม ปริมาตรการกระจายยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย septic shock ที่มี CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิตรต่อนาทีเท่านั้น โดยมี Vd เท่ากับ 1.02 (0.30) ลิตรต่อกิโลกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่มี CrCl มากกว่า 10 มิลลิตรต่อนาที ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Matzke และคณะ¹⁰ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วย 56 ราย ที่มีการทำงานของไตแตกต่างกัน แบ่งเป็น 3 กลุ่มตามการทำงานของไตคำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault คือ กลุ่มที่ 1 มี CrCl มากกว่า 60 มิลลิตรต่อนาที (n = 7 คน) กลุ่มที่ 2 CrCl 10 – 59 มิลลิตรต่อนาที

(n = 13 คน) และกลุ่มที่ 3 CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิตรต่อนาที (n = 36 คน) พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการกำจัดยาและ CrCl โดยแต่ละกลุ่มมีค่า CL (SD) เท่ากับ 62.70 (25.30), 28.30 (16.00) และ 4.87 (2.60) มิลลิตรต่อนาที ตามลำดับ และมีค่าครึ่งชีวิต (SD) ในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 9.10 (2.80), 32.30 (19.30) และ 146.7 (65.50) ชั่วโมงตามลำดับ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับ Vd โดยผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงจะมี Vd ของยาสูงขึ้น อยู่ในช่วง 0.72 – 0.90 ลิตรต่อกิโลกรัม

เมื่อจำลองเป้าหมายทางเภสัชพลศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินโดยใช้ AUC_{24}/MIC 400 – 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร เพื่อกำหนดขนาดยาในแต่ละระดับการทำงานของไต พบว่าผู้ป่วย septic shock ควรปรับขนาดยาตามการทำงานของไต อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มที่มีการทำงานของไตลดลงระดับเล็กน้อย หรือมีการทำงานของไตปกติสามารถใช้ยาในขนาดใกล้เคียงกัน จากฐานข้อมูลด้านยาทางเภสัชกรรม¹¹ แนะนำขนาดยาแวนโคมัยซินในแต่ละระดับการทำงานของไต โดยพบว่าในผู้ป่วย septic shock กลุ่มที่มีการทำงานของไตลดลงระดับเล็กน้อยขนาดยาที่ใช้ใกล้เคียงกับที่แนะนำ แต่ในกลุ่มที่การทำงานของไตลดลงระดับปานกลางถึงรุนแรงอาจใช้ยาในขนาดที่น้อยกว่าที่ให้คำแนะนำ ดังนั้น หากนำแนวทางนี้ไปใช้ในการกำหนดขนาดยาควรมีการตรวจติดตามระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดร่วมด้วยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา

ข้อจำกัดการศึกษานี้ ข้อหนึ่ง การศึกษาคัดผู้ป่วยที่มีการบำบัดทดแทนไตออกจึงอาจไม่สามารถนำขนาดยาที่

กำหนดได้มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ข้อสอง ผู้วิจัยกำหนดเกณฑ์คัดเข้าภาวะ septic shock ตาม Sepsis-2 เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลานานอาจขาดข้อมูลแลคเตทในเลือด (lactate) และข้อสาม ผู้วิจัยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการทำงานของไตเป็น 4 ระดับ ตามฐานข้อมูลด้านยาทางเภสัชกรรม ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี CrCl มากกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที ดังนั้นการนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มากำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่มี CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที อาจมากกว่าขนาดที่แนะนำ

สรุป ผู้ป่วยภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสโลหิตมีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลงในแต่ละระดับการทำงานของไต การกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมร่วมกับตรวจติดตามระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยในการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Angkasekwina N, Rattanaumpawan P, Thamlikitkul V. Epidemiology of Sepsis in Siriraj Hospital 2007. *J Med Assoc Thai.* 2009; 92(2): S68-78.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11): 1181-247.
3. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-53.
4. Sukarnjanaset W, Jaruratanasirikul S, Wattanavijitkul T. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in critically ill patients during the early phase of sepsis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2019;46(3): 251-61.
5. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2011;27(1): 19-34.
6. Katip W, Jaruratanasirikul S, Pattharachayakul S, Wongpoowarak W, Jitsurong A, Lucksiri A. The pharmacokinetics of vancomycin during the initial loading dose in patients with septic shock. *Infect Drug Resist.* 2016;9:253-60.
7. Llopis-Salvia P, Jimenez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(5):447-54.
8. Heffernan AJ, Germano A, Sime FB, Roberts JA, Kimura E. Vancomycin population pharmacokinetics for adult patients with sepsis or septic shock: are current dosing regimens sufficient? *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75(9):1219-26.
9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
10. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25(4):433-7.
11. Vancomycin. In: Merative™ Micromedex® DRUG-DEX® (electronic version). Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. Available from: [https://www-micromedexsolutions-com.cum1.md.chula.ac.th/\(cited:07/01/2021\)](https://www-micromedexsolutions-com.cum1.md.chula.ac.th/(cited:07/01/2021)).