

รูปแบบการใช้และการตรวจติดตามระดับยาแวนโคมัซินในผู้ป่วยผู้ใหญ่

ชวลีพร พิทยกิตติวงศ์¹, อธิบดี มีสิงห์², ศิริลักษณ์ ใจชื่อ^{1*}

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

² ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

*ติดต่อผู้พิมพ์: ศิริลักษณ์ ใจชื่อ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

โทรศัพท์ 043-202378 ต่อ 48409 อีเมล sirjai@kku.ac.th

บทคัดย่อ

รูปแบบการใช้และการตรวจติดตามระดับยาแวนโคมัซินในผู้ป่วยผู้ใหญ่

ชวลีพร พิทยกิตติวงศ์¹, อธิบดี มีสิงห์², ศิริลักษณ์ ใจชื่อ^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2565; 18(1) : 70-81

รับบทความ: 4 กันยายน 2564

แก้ไขบทความ: 28 ตุลาคม 2564

ตอบรับ: 15 ธันวาคม 2564

การใช้ยา vancomycin โดยให้ขนาดยาที่เหมาะสมตั้งแต่เริ่มแรก จะส่งผลให้ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาอย่างรวดเร็ว แล้วจึงปรับขนาดให้เหมาะสมตามระดับยาในเลือด แต่ขนาดยามาตรฐานที่มักใช้ในประเทศไทยคือ 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งอาจทำให้ระดับยาอยู่นอกช่วงเป้าหมายโดยเฉพาะในช่วงแรกของการรักษา **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ยา vancomycin ทั้งขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) และขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance dose) ร่วมกับติดตามระดับยาในเลือด ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และความสัมพันธ์ของขนาดยาที่ได้รับกับระดับยาของผู้ป่วย **วิธีดำเนินการวิจัย** เป็นการสังเกตเชิงวิเคราะห์ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยา vancomycin รูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำและมีการทำงานของไตคงที่ก่อนได้รับยาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง กำหนดให้ขนาดยาเริ่มต้นที่ตรงตามคำแนะนำคือ 20-35 mg/kg ในขณะที่ขนาดยาต่อเนื่องตามคำแนะนำคือ 15-20 mg/kg/dose โดยกำหนดความถี่ของการบริหารยาตามการทำงานของไตและกำหนดให้ช่วงการรักษาของระดับยาต่ำสุดของ vancomycin คือ 10-20 mg/L **ผลการวิจัย** ผู้ป่วย 90 ราย ได้รับการคัดเข้าการศึกษา โดยได้รับขนาดยาเริ่มต้น 37 ราย (ร้อยละ 42.1) มีผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 75.7) ได้รับขนาดยาเริ่มต้นตรงตามคำแนะนำ และมีผู้ป่วยได้รับขนาดยาต่อเนื่องตรงตามคำแนะนำ 41 ราย (ร้อยละ 45.6) ผลการตรวจวัดระดับยาพบว่า 39 ราย (ร้อยละ 43.3) มีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา ผู้ป่วย 21 ราย (ร้อยละ 51.2) จาก 41 ราย ที่ได้รับขนาดยาต่อเนื่องตามคำแนะนำมีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา พบภาวะการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น (augmented renal clearance) ในผู้ป่วย 21 ราย (ร้อยละ 23.3) ซึ่งเมื่อได้รับขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาต่อเนื่องตามคำแนะนำจะมีโอกาสที่ระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษามากกว่าผู้ที่มียาอัตราการกำจัดของไตปกติหรือบกพร่องเล็กน้อย 4 เท่า (RR = 4.0, 95%CI 0.11 - 0.42, $P < 0.05$) และ 5 เท่า (RR = 5.07, 95%CI 1.98 - 12.95, $P < 0.05$) ตามลำดับ **สรุปผลการวิจัย** การได้รับยาในขนาดเหมาะสมตามคำแนะนำตั้งแต่เริ่มแรกเป็นปัจจัยหนึ่งที่ช่วยให้ระดับยา vancomycin อยู่ในช่วงการรักษาทั้งในผู้ป่วยที่มีการกำจัดทางไตปกติ บกพร่องเล็กน้อยและเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ: แวนโคมัซิน, การประเมินการใช้ยา, การตรวจติดตามระดับยา, เภสัชจลนศาสตร์



Vancomycin Use Pattern and Therapeutic Drug Monitoring in Adult Patients

Chuleephorn Pitayakittiwong¹, Atibordee Meesing², Siriluk Jaisue^{1*}

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand

² Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand

*Corresponding author: Siriluk Jaisue, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Mueng Khon Kaen District, Khon Kaen, 40002 Thailand. E-mail: sirjai@kku.ac.th

Abstract

Vancomycin Use Pattern and Therapeutic Drug Monitoring in Adult Patients

Chuleephorn Pitayakittiwong¹, Atibordee Meesing², Siriluk Jaisue^{1*}

IJPS, 2022; 18(1) : 70-81

Received: 4 September 2021

Revised: 29 October 2021

Accepted: 15 December 2021

Patients should receive an optimal dose when commencing vancomycin therapy to ensure the rapid achievement of a therapeutic drug level, and then the measured drug level will be used to determine the vancomycin dose for individuals. However, the common initial dose for this drug for adults in Thailand is 1g intravenous every 12 hours and this may not make the blood concentration reach therapeutic range. **Objective** To study the pattern of vancomycin use in terms of loading dose and maintenance dose as well as to study the plasma drug concentration, pharmacokinetic parameters and correlation between vancomycin dosing and trough concentration. **Methods** An observational analytic study was conducted in adult patients with stable renal function for at least 72 hours before commencing intravenous vancomycin. The recommended loading dose for vancomycin is 20-35 mg/kg and the recommended maintenance dose is 15-20 mg/kg with the interval adjusted according to renal function. The therapeutic range of vancomycin in blood is 10-20 mg/L. **Results** A total of 90 patients were recruited into the study. Thirty-seven patients (42.1%) received a loading dose of vancomycin during initiation of therapy and all patients received a maintenance dose. For the 37 patients who received a loading dose of vancomycin, the loading and maintenance doses complied with recommendations in 28 patients (75.7%). Overall, maintenance doses complied with recommendations in 41 patients (45.6%). Vancomycin concentrations were found to be in the therapeutic range for 39 patients (43.3%). This was higher in patients who received the recommended maintenance dose, with 21 patients (51.2%) showing vancomycin concentrations in the therapeutic range. Augmented renal clearance (ARC) was observed in 21 patients (23.3%). Patients with ARC that received the recommended loading dose were four times more likely to have sub therapeutic levels of vancomycin compared to those with mild-impaired or normal renal function (RR = 4.0, 95% CI 0.11 - 0.42, $P < 0.05$). In addition, ARC patients who received the recommended maintenance dose of vancomycin were 5 times more likely to have drug levels under the therapeutic range compared to others (RR = 5.07, 95% CI 1.98 - 12.95, $P < 0.05$). **Conclusion** Providing an optimal initial dose of vancomycin is a key factor to achieving therapeutic levels of vancomycin in patients with normal renal function, mild renal impairment and augmented renal clearance.

Keywords: Vancomycin, Drug Evaluation, Pharmacokinetic, Therapeutic Drug Monitoring

บทนำ

Vancomycin เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม tricyclic glycopeptides ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาภาวะติดเชื้อรุนแรงจากแบคทีเรียแกรมบวกชนิดรูปร่างกลม (gram-positive cocci) เช่น *Staphylococcus spp.* และ *Enterococcus spp.* รวมถึงเชื้อแบคทีเรียชนิดรูปร่างแท่ง เช่น *Corynebacterium spp.* และ *Clostridium spp.* นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดื้อยา Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Gilbert *et al.*, 2020; Aljutayli *et al.*, 2020) ตามแนวทางการรักษากรณีบริหารยาแบบหยดทางหลอดเลือดดำ ขนาดยา vancomycin สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติที่แนะนำ คือ 15 - 20 mg/kg/dose ทุก 8 - 12 ชั่วโมง กรณีผู้ป่วยระยะวิกฤติหรือมีภาวะติดเชื้อรุนแรง ควรพิจารณาให้ยาขนาดเริ่มต้น (loading dose) 20 - 35 mg/kg (Rybak *et al.*, 2020) เพื่อให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษาอย่างรวดเร็ว จากนั้นทำการปรับขนาดยาเพื่อให้เกิดความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายด้วยการติดตามตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด (Li *et al.*, 2012) ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ควรได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือดอย่างเหมาะสมตั้งแต่วางครั้งแรกของการติดเชื้อ เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาและลดโอกาสในการเกิดเชื้อดื้อยา ปัจจุบันแนวทางการติดตามการใช้ยา ในผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin ทางหลอดเลือดดำ เมื่อติดเชื้อแบคทีเรีย MRSA และความเข้มข้นต่ำที่สุดที่ใช้ในการยับยั้งเชื้อ (minimum inhibitory concentration หรือ MIC) ของ vancomycin มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 mg/L แนะนำให้ติดตามการรักษาโดยพิจารณาอัตราส่วนของค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยาในเลือดตลอด 24 ชั่วโมง (area under the curve over 24 hours หรือ AUC₂₄) ต่อ MIC โดยมีค่าเป้าหมายในช่วง 400 - 600 ในกรณีที่ไม่สามารถติดตามการใช้ยาด้วย AUC₂₄/MIC ยังคงสามารถติดตามการใช้ยาและปรับขนาดยาตามระดับยาต่ำสุดในเลือดที่สามารถวัดได้ (trough concentration) โดยมีช่วงระดับการรักษา 10 - 20 mg/L (Rybak *et al.*, 2009) และในกรณีผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อรุนแรง แนะนำให้กำหนดระดับยาในเลือดสูงขึ้นโดยให้อยู่ในช่วง 15 - 20 mg/L ซึ่งคาดว่าจะช่วยให้ได้ AUC₂₄/MIC มากกว่า 400 (Rybak *et al.*, 2020; Sakoulas *et al.*, 2006)

ในปัจจุบันรูปแบบการใช้ยา vancomycin ทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ ในโรงพยาบาลของประเทศไทยมักเป็นขนาดมาตรฐาน คือ 1 กรัม หยดทางหลอดเลือดดำ ทุก 12

ชั่วโมง โดยไม่ได้มีการพิจารณาขนาดยาตามน้ำหนักตัว จากนั้นจึงทำการปรับขนาดยาตามภายหลังทราบระดับยา vancomycin ในเลือด ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยในภาวะวิกฤติหรือมีการติดเชื้อรุนแรง มีระดับยาอยู่นอกช่วงการรักษาและส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อ (Li *et al.*, 2012) นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากหรือผู้ป่วยที่มีการกำจัดยา vancomycin เร็วกว่าปกติ โดยทำให้มีระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษาเมื่อได้รับขนาดยาปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยได้รับยาขนาดเดียวกันมีความเสี่ยงที่จะมีระดับยาในเลือดสูงจนทำให้เกิดพิษจากยาได้

คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาค้นคว้า เพื่อให้ทราบรูปแบบการใช้ยา vancomycin เกี่ยวกับขนาดยาแรกเริ่ม ทั้งขนาดยาเริ่มต้นและต่อเนื่องเมื่อบริหารทางหลอดเลือดดำ อ้างอิงตามแนวทางการรักษาของ ASHP/IDSA/PIDS/SIDP (2020) โดยศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่พบผลเพาะเชื้อ *Enterococcus spp.* *Coagulase-negative staphylococci* (CoNS) และ *Staphylococcus spp.* ซึ่งมีจำนวนรายงานการส่งตรวจและมีความไวต่อยา vancomycin จำนวนมากที่สุด 3 ลำดับแรกของโรงพยาบาล (Laboratory medicine Srinagarind Hospital, 2020) ซึ่งแนวทางของโรงพยาบาลที่คณะผู้วิจัยทำการศึกษานี้ส่วนใหญ่ทำการปรับขนาดยาภายหลังการเจาะวัดระดับยาในเลือด กรณีผู้ป่วยไม่ได้รับขนาดยาที่เหมาะสมตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาภาวะติดเชื้อในช่วงแรกได้ คาดหวังให้ผลการวิจัยนี้สนับสนุนให้บุคลากรทางการแพทย์ที่มีส่วนเกี่ยวข้อง มีการสั่งจ่ายยาและบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin อย่างเหมาะสม

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ยา vancomycin ทั้งขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาต่อเนื่อง ความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดยาที่ได้รับกับความเข้มข้นของระดับยาในเลือด

วิธีการดำเนินการวิจัย

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษาโดยการสังเกตเชิงวิเคราะห์ (Observational Analytic Study) แบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ในผู้ป่วยใน ที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin และรับการตรวจวัดระดับยา vancomycin ในเลือด ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะ

แพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึงเมษายน พ.ศ. 2564 การศึกษานี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin กับผลการรักษา ซึ่งได้รับการอนุมัติจริยธรรมจากสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่ HE621231)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์คัดเข้า

ผู้ป่วยในที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ได้รับความยาก vancomycin โดยการบริหารยาทางหลอดเลือดดำและได้รับการตรวจวัดระดับยา vancomycin ในเลือดตามแนวทางการรักษามาตรฐานของโรงพยาบาล (เจาะวัดที่ระดับยาต่ำสุดก่อนให้ยา) โดยมีผลการตรวจเชื้อจุลชีพที่บ่งบอกชนิดของเชื้อแบคทีเรีย ความไวต่อเชื้อ และ MIC ของ vancomycin ที่มีต่อเชื้อ ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดให้ความยินยอมในการเก็บข้อมูลก่อนเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์คัดออก

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะ 3b ถึง ระยะ 5 (eGFR < 45 mL/min/1.73m²) (KDIGO, 2020) ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่คงที่ภายใน 72 ชั่วโมงก่อนเริ่มใช้ยา vancomycin และผู้ป่วยตั้งครรภ์

รูปแบบขนาดยา

แนวทางการรักษาได้แนะนำขนาดยา vancomycin เริ่มต้น (loading dose) ที่ 20 - 35 mg/kg สำหรับขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance dose) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ คือ 15 - 20 mg/kg ทุก 8 - 12 ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แนะนำปรับลดขนาดยาตามระดับการทำงานของไตโดยใช้ค่า creatinine clearance (CrCl) ที่คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault โดยขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ที่มี CrCl ในช่วง 50 - 90 mL/min คือ 15 - 20 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง และ 15 - 20 mg/kg ทุก 24 ชั่วโมง สำหรับผู้ที่มี CrCl ในช่วง 20 - 50 mL/min (American Pharmacists Association, 2019; Gilbert, 2020; Rybak et al., 2020) ในส่วนของผู้ป่วยที่มี CrCl มากกว่า 130 mL/min หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น (Augmented renal clearance) (Bland and Sutton, 2020) ซึ่งการประเมินขนาดยา vancomycin ให้ใช้ขนาดเดียวกับผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ โดยในการศึกษานี้ กำหนดให้มีระดับยาต่ำสุดในช่วงเป้าหมายการรักษา คือ 10 - 20 mg/L ตามเกณฑ์ที่มีการแนะนำไว้ในการศึกษาก่อนหน้านี้ (Rybak et al., 2009)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ดำเนินการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประวัติการใช้ยา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและจุลชีววิทยา ความเข้มข้นของระดับยา vancomycin ในเลือด จากเวชระเบียนผู้ป่วยในและฐานข้อมูลสารสนเทศโรงพยาบาล

การตรวจวัด MIC ใช้วิธีการ Broth Dilution Method ตามแนวทางของ The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline (2021) ซึ่งกำหนด MIC breakpoints susceptible สำหรับเชื้อ *Enterococcus spp.* ≤ 4 mg/L *CoNS* ≤ 4 mg/L และ *S. aureus* ≤ 2 mg/L

การตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ใช้วิธีการ Chemiluminescent microparticle immune assay ด้วยเครื่องมือ Abbott ARCHITECT i1000SR, USA ซึ่งสามารถวิเคราะห์ค่าระดับยา vancomycin ได้ในช่วง 0.24-100 mg/L ส่วนการเจาะวัดระดับยาในเลือด ใช้ความเข้มข้นของระดับยา 2 จุด ประกอบด้วย ระดับยาสูงสุด (peak concentration) ซึ่งวัดหลังบริหารยาเสร็จอย่างน้อย 2 ชั่วโมง และระดับยาต่ำสุด (trough concentration) ซึ่งวัดก่อนบริหารยาไม่เกิน 30 นาที โดยเจาะวัดก่อนให้ยา dose ที่ 4 เป็นต้นไปและอยู่ในช่วงเวลาให้ยา (dosage interval) เดียวกัน ทั้งนี้การเก็บตัวอย่างเลือดตามแนวทางมาตรฐานกำหนดให้มีการวัดเฉพาะระดับยาต่ำสุด ส่วนการเก็บตัวอย่างเลือดหลังบริหารยาเสร็จอย่างน้อย 2 ชั่วโมง เป็นการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมโดยได้รับอนุมัติจริยธรรมจากสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่ HE621231) และได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้ป่วยทุกราย

การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้หลักการของ Sawchuk-Zaske kinetic model (Garrelts, 1987)

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ผลการวิจัยด้วยสถิติเชิงพรรณนา ประกอบด้วย จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) และทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลด้วยสถิติ Shapiro-Wilk สำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางจุลชีววิทยา ขนาดยา ความเข้มข้นของระดับยาในเลือด และพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและความเข้มข้นของระดับยาในเลือด โดยใช้สถิติไคสแควร์ รายงานผลในรูปแบบความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ผลการวิจัย

พบผู้ป่วยที่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์การวิจัย จำนวน 92 ราย ในจำนวนนี้คัดออกจากการวิจัยจำนวน 2 ราย เนื่องจากปฏิเสธการรักษาต่อในโรงพยาบาลก่อนมีการประเมินผลลัพธ์ จำนวน 1 ราย และพบปัญหาทางเทคนิคของผลตรวจวัดระดับยาในเลือดซึ่งไม่สามารถวัดผลซ้ำได้ จำนวน 1 ราย ทำให้มีผู้ป่วยในการวิจัยรวมทั้งหมด 90 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชายซึ่งมีจำนวน 57 ราย (ร้อยละ 63.3) ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 20 - 90 ปี (มัธยฐาน 61 ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์=18)) และมีน้ำหนักอยู่ในช่วง 33 - 99 กิโลกรัม (มัธยฐาน 54.6 กิโลกรัม (พิสัยระหว่างควอไทล์=14.8)) ผู้ป่วย 57 ราย (ร้อยละ 63.3) มีการทำงานของไตปกติก่อนเริ่มใช้ยา (eGFR \geq 90 ml/min/1.73m²) ส่วนใหญ่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยสามัญ 78 ราย (ร้อยละ 86.7) และอยู่ในความดูแลของแผนกศัลยกรรม 56 ราย (ร้อยละ 62.2) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	57	63.3
หญิง	33	36.7
อายุ		
< 40 ปี	12	13.3
41 - 60 ปี	31	34.4
61 - 80 ปี	42	46.7
> 80 ปี	5	5.6
น้ำหนัก		
< 40 kg	5	5.6
40 - 50 kg	32	35.6
51 - 60 kg	29	32.2
61 - 70 kg	14	15.6
> 70 kg	10	11.1
ค่าการทำงานของไต*		
eGFR \geq 90 mL/min/1.73m ²	57	63.3
eGFR 60 - 89 mL/min/1.73m ²	22	24.4
eGFR 45 - 59 mL/min/1.73m ²	11	12.2
สถานะผู้ป่วย		
ผู้ป่วยทั่วไป	78	86.7
ผู้ป่วยวิกฤติ	12	13.3
แผนกการรักษา		
ศัลยกรรม	56	62.2
อายุรกรรม	23	25.6
ออโรโรปิติกส์	10	11.1
เวชศาสตร์ฟื้นฟู	1	1.1

* CKD-EPI Creatinine equation

ข้อมูลด้านการรักษาบ่งบอกว่าผู้ป่วยได้รับยา vancomycin สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะมากที่สุด (ร้อยละ 35.8) (ตารางที่ 2) รองลงมาคือ โรคติดเชื้อในช่องท้อง (ร้อยละ 26.3) และในระบบผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (ร้อยละ 17.9) โดยเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุมากที่สุด คือ *Enterococcus spp.* ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 75 ราย (ร้อยละ 53.6) ส่วนใหญ่เป็นชนิด *E. faecium* (ร้อยละ 64.0) และ *E. faecalis* (ร้อยละ 29.3) รองลงมา คือ CoNS จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 19.3) โดยในกลุ่มที่พบการติดเชื้อ CoNS เป็นชนิดที่ดื้อต่อ methicillin จำนวนร้อยละ 51.8 ประกอบด้วย Methicillin-resistant *Coagulase-negative Staphylococci* (ร้อยละ 71.4) และ Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (ร้อยละ 28.6) ในขณะที่พบผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA จำนวน 1 ราย สำหรับเชื้อทั้ง 3 กลุ่มข้างต้นที่ตรวจพบ มีความไวต่อยา vancomycin ในช่วง MIC ที่กำหนดโดย Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) มีค่าระหว่าง 0.25 - 2 mg/L ส่วนการติดเชื้อร่วมอื่นๆ ที่พบในผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อ gram-negative bacilli ชนิดเชื้อ *Escherichia coli* จำนวนมากที่สุด (ร้อยละ 10.0) รองลงมา คือ *Pseudomonas aeruginosa* (ร้อยละ 5.0) และ *Klebsiella pneumoniae* (ร้อยละ 3.6) ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

การประเมินขนาดยาและความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ผู้ป่วยในการวิจัยได้รับขนาดยาต่อวันในช่วง 500 - 3,000 mg โดยส่วนใหญ่จำนวน 82 ราย (ร้อยละ 91.1) ได้รับขนาดยาต่อวันอยู่ในช่วง 1,000 - 2,000 mg เมื่อพิจารณาการได้รับขนาดยาแนะนำตามแนวทางการรักษา พบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 42.1) มีผู้ที่ได้รับยาตามขนาดแนะนำ จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 75.7) และเมื่อพิจารณาขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance dose) พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยาตามคำแนะนำ จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 45.6)

ผลการวัดความเข้มข้นของระดับยา vancomycin ในเลือด ผู้ป่วยในการศึกษา 90 ราย ทั้งหมดมีการเจาะวัดระดับยาตามช่วงเวลาที่กำหนด ร้อยละ 2 จุด ประกอบด้วยระดับยาสูงสุดและต่ำสุด ปรากฏค่าระดับยาในเลือดสูงสุด มีค่าระหว่าง 6.5 - 54.5 mg/L (มัธยฐาน 22.2 mg/L (พิสัยระหว่างควอไทล์=11.4)) และค่าระดับยาในเลือดต่ำสุด มีค่าระหว่าง 2.6 - 47.5 mg/L (มัธยฐาน 14.3 mg/L (พิสัยระหว่างควอไทล์=12.5)) โดยทำการเจาะวัดระดับยาต่ำสุดภายหลังเริ่มใช้ยาแล้วเป็นเวลาในช่วง 37.5 - 104.0 ชั่วโมง (มัธยฐาน 47.8 ชั่วโมง (พิสัยระหว่างควอไทล์=31.8)) ซึ่งจากการติดตามพบผู้ที่มีระดับยาในช่วงการรักษา 10 - 20 mg/L จำนวน 39 ราย (ร้อยละ 43.3) นอกนั้นเป็นผู้ที่มีระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษา จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 27.8) และสูงกว่าช่วงการรักษา จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 28.9)



ตารางที่ 2 ข้อมูลทางจุลชีววิทยาของผู้ป่วยสำหรับข้อบ่งใช้ยา vancomycin

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
บริเวณที่พบการติดเชื้อ		
ทางเดินปัสสาวะ	34	35.8
ในช่องท้อง	25	26.3
ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	17	17.9
กระแสเลือด	13	13.7
ทางเดินหายใจส่วนล่าง	2	2.1
กระดูก	3	3.2
เยื่อหุ้มสมอง	1	1.1
ชนิดของเชื้อแบคทีเรีย		
Gram-positive cocci		
- <i>Enterococcus spp.</i>	75	53.6
<i>E. faecium</i>	48	34.3
<i>E. faecalis</i>	22	15.7
<i>E. avium</i>	2	1.4
<i>E. raffinosus</i>	2	1.4
<i>Enterococcus spp.</i>	1	0.7
- Coagulase-negative staphylococci	27	19.3
Coagulase-negative staphylococci	11	7.9
Methicillin-Resistant Coagulase-negative staphylococci	10	7.1
Methicillin-Resistant <i>S. epidermidis</i>	4	2.9
<i>S. epidermidis</i>	1	0.7
<i>S. hominis</i>	1	0.7
- Methicillin-Resistant <i>S. aureus</i>	1	0.7
Gram-negative bacilli		
- <i>Escherichia coli</i>	14	10.0
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	5.0
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	3.6
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	4	2.9
- <i>Citrobacter spp.</i>	2	1.4
- <i>Proteus spp.</i>	2	1.4
- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1.4
- <i>Enterobacter spp.</i>	1	0.7

หมายเหตุ : ผู้ป่วยอาจพบบริเวณที่ติดเชื้อและชนิดเชื้อมากกว่า 1 ชนิด

จากผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้น จำนวน 37 ราย จัดเป็นผู้ป่วยภาวะวิกฤติ 4 ราย (ร้อยละ 10.8) ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น 7 ราย (ร้อยละ 18.9) และมีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 2.7) ที่เป็นผู้ป่วยวิกฤติและมีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 86.5 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยหอสามัญ ส่วนภาวะติดเชื้อที่มีจำนวนผู้ป่วยได้รับขนาดยาเริ่มต้นจำนวนมากที่สุด คือ การติดเชื้อบริเวณกระดูก (ร้อยละ 66.7) รองลงมาคือ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง (ร้อยละ 50) และการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 40.6) เมื่อประเมินขนาดยาเริ่มต้น มีผู้ที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้นตามคำแนะนำ 20 - 35 mg/dose จำนวน 28 ราย ในจำนวนดังกล่าวมีระดับยาต่ำสุดที่ระดับยาคงที่อยู่ในช่วงการรักษา จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 50) ส่วนผู้ที่ไม่ได้รับขนาดยาเริ่มต้น จำนวน 53 ราย เมื่อวัดระดับยาในเลือดพบระดับยาต่ำสุดอยู่ในช่วงการรักษา จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 45.3) ซึ่งมีสัดส่วนต่ำกว่าผู้ที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้นที่ตามคำแนะนำ (ตารางที่ 3)

เมื่อพิจารณาขนาดยาต่อเนื่องของผู้ป่วยจำนวน 41 ราย ที่ได้รับยา vancomycin ในขนาดและความถี่ตามขนาดแนะนำ พบว่าผู้ป่วย จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 51.2) มีระดับยาในช่วงการรักษา ส่วนผู้ที่ไม่ได้รับขนาดยาตามคำแนะนำ จำนวน 49 ราย มีผู้ที่ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 36.7) ซึ่งการได้รับขนาดยาต่อเนื่องตามคำแนะนำ มีผลช่วยเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาได้มากขึ้น 1.55 เท่า โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR=1.55$, 95%CI 0.96 - 2.5, $P > 0.05$) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง $CrCl < 50$ mL/min และได้รับยาความถี่ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งเป็นความถี่ที่สูงกว่าขนาดแนะนำ จำนวน 9 ราย พบมีระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 88.9) (ตารางที่ 3)

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 67 ราย (ร้อยละ 77.4) ได้รับขนาดมาตรฐานในทางปฏิบัติที่มักใช้ในโรงพยาบาล คือ 1 กรัม หยอดทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง ในจำนวนดังกล่าวมีระดับยาในช่วงการรักษา จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 41.8) ในขณะที่ผู้ป่วย 21 ราย (ร้อยละ 31.3) มีระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษาและผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 26.9) มีระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษา

กลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น (Augmented renal clearance)

ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 23.3) แบ่งเป็น เพศชาย 13 ราย และ เพศหญิง 8 ราย มีอายุเฉลี่ย 45.1 ± 14.1 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 62.4 ± 13.5 กิโลกรัม ระดับ $CrCl$ มีค่าในช่วง 249.81 - 130.19 mL/min (มัธยฐาน 165.90 mL/min (พิสัยระหว่างควอไทล์=36.05)) ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานหอผู้ป่วยสามัญ (Non-ICU) ซึ่งมีจำนวน 19 ราย (ร้อยละ 90.5) และส่วนใหญ่ได้รับการดูแลโดยแผนกศัลยกรรม จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 57.1) ผลการเจาะวัดระดับยาในเลือดต่ำสุด มีค่าระหว่าง 3.5 - 27.4 mg/L (มัธยฐาน 7.5 mg/L (พิสัยระหว่างควอไทล์= 5.6)) พบผู้ที่มีระดับยาในช่วงการรักษา 10 - 20 mg/L จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 28.6) ระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษา จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 66.7) และมีผู้ป่วยจำนวนเพียง 1 ราย (ร้อยละ 4.8) ที่มีระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา เมื่อพิจารณาการได้รับยาเริ่มต้นในขนาดแนะนำพบว่าผู้ป่วยได้รับยารูปแบบดังกล่าวจำนวน 7 ราย ในจำนวนนี้มีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 42.9) และต่ำกว่าช่วงการรักษาจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 57.1) โดยไม่พบผู้ที่มีระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้นและได้รับขนาดยาเริ่มต้นตามคำแนะนำ มีโอกาสที่จะมีระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษาสูงกว่าผู้ที่มีการกำจัดของไตปกติและไตบกพร่องเล็กน้อย 4 เท่า ซึ่งเป็นความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR = 4.0$, 95%CI 0.11 - 0.42, $P < 0.05$) และเมื่อพิจารณาการได้รับยาในขนาดต่อเนื่อง พบว่าผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 42.9) ได้รับยาขนาดต่อเนื่องตามที่แนะนำในแนวทางการรักษา ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 66.7) ที่มีระดับยาในเลือดต่ำกว่าช่วงการรักษา และอีก 3 ราย (ร้อยละ 33.3) มีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น มีโอกาสที่จะมีระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดปกติและไตบกพร่องเล็กน้อย 5 เท่า โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR = 5.07$, 95%CI 1.98 - 12.95, $P < 0.05$) (ตารางที่ 4)

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ผลการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาจากระดับยาในเลือด 2 จุด ของผู้ป่วยแต่ละราย พบค่าการกำจัดยา (Clearance) ของ vancomycin มีค่าในช่วง 0.31 - 9.38 L/hr (มัธยฐาน 2.50 L/hr (พิสัยระหว่างควอไทล์=2.12)) เมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น พบมีค่าเฉลี่ยการกำจัดยาสูงกว่ามากกว่า 2 เท่า คือ 4.78 ± 2.05 L/hr (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 3 ขนาดยา vancomycin และความเข้มข้นของระดับยาในเลือด

ขนาดยา (mg/kg/dose)		ความเข้มข้นของระดับยาในเลือด (จำนวน)		
		< 10 mg/L	10 - 20 mg/L	> 20 mg/L
ขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) (N=90)				
ไม่ได้รับ		17	24	12
ได้รับ	< 20 mg/kg	2	1	3
	20 - 35 mg/kg*	6	14**	8
	> 35 mg/kg	-		3
ขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance dose) (N=90)				
ความสัมพันธ์ของขนาดยาต่อเนื่องและระดับยาในเลือด RR =1.55 (95%CI 0.96-2.5), P-value > 0.05				
CrCl > 90 mL/min (N=42)				
ทุก 8 ชั่วโมง	< 15 mg/kg	-	1	-
	15 - 20 mg/kg*	-	1**	-
ทุก 12 ชั่วโมง	< 15 mg/kg	8	5	1
	15 - 20 mg/kg*	7	11**	-
	> 20 mg/kg	3	2	2
ทุก 24 ชั่วโมง	> 20 mg/kg	-	1	-
CrCl 50 - 90 mL/min (N=35)				
ทุก 8 ชั่วโมง	15 - 20 mg/kg	-	-	1
ทุก 12 ชั่วโมง	< 15 mg/kg	1	1	2
	15-20 mg/kg*	3	8**	8
	> 20 mg/kg	-	6	3
ทุก 24 ชั่วโมง	< 15 mg/kg	2	-	-
CrCl < 50 mL/min (N=13)				
ทุก 12 ชั่วโมง	< 15 mg/kg	-	-	2
	15-20 mg/kg	-	1	2
	> 20 mg/kg	-	-	4
ทุก 24 ชั่วโมง	< 15 mg/kg	-	1	-
	15-20 mg/kg*	1	1**	1

* ขนาดยาแนะนำ (American Pharmacists Association, 2016; Gilbert, 2020; Rybak *et al.*, 2020)

** จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาตามขนาดแนะนำและมีระดับยาในช่วง 10 - 20 mg/L

ตารางที่ 4 ขนาดยาและความเข้มข้นของระดับยา ในกลุ่มผู้ที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น (Augmented renal clearance)

ขนาดยา (mg/kg/dose)	ความเข้มข้นของระดับยาในเลือด (จำนวน)			ความสัมพันธ์ของขนาดยาและระดับยาในเลือด	
	< 10 mg/L	10 - 20 mg/L	> 20 mg/L	RR (95%CI)	P-value
ขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) (N=21)					
ไม่ได้รับ		9	3	1	
ได้รับ	< 20 mg/kg	1	-	-	
	20 - 35 mg/kg*	4**	3	-	4.0 (0.11 - 0.42) < 0.05
ขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance dose) (N=21)					
ทุก 8 ชั่วโมง	15 - 20 mg/kg*	-	1	-	
ทุก 12 ชั่วโมง	< 15 mg/kg	6	3	-	
	15 - 20 mg/kg*	6**	2	-	
	> 20 mg/kg	2	-	1	5.07 (1.98-12.95) < 0.05

*ขนาดยาแนะนำ (American Pharmacists Association, 2016; Gilbert, 2020; Rybak *et al.*, 2020)

**จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาตามขนาดแนะนำและมีระดับยาค่ากว่า 10 mg/L

ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น (N=21)	ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา (N=90)
ค่าคงที่การกำจัดยา (Elimination rate constant; hr ⁻¹)	0.1080 (0.0323)**	0.0638 (0.0511)*
ค่าการกำจัดยา (Clearance; L/hr)	4.78 (2.05)**	2.50 (2.12)*
ค่าครึ่งชีวิตของยา (Half-life; hr)	6.52 (3.79)*	10.88 (9.56)*

*median (IQR), **mean (SD)

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษานี้บ่งบอกว่าผู้ป่วยส่วนมากได้รับยา vancomycin ในขนาดเริ่มต้นและขนาดต่อเนื่องไม่ตรงตามคำแนะนำ หากพิจารณาข้อมูลในส่วนขนาดยาเริ่มต้นซึ่งเป็นรูปแบบที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรงและผู้ป่วยวิกฤติ พบว่ามีผู้ป่วยส่วนน้อยในกลุ่มดังกล่าวที่ได้รับยาขนาดเริ่มต้น และบางส่วนได้รับในขนาดไม่ตรงตามคำแนะนำ ตามแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อด้วยยา vancomycin (Rybak *et al.*, 2020) ระบุว่า ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด การติดเชื้อเยื่อหุ้มสมอง หรือการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่าง ควรต้องมีระดับยาที่เพียงพอต่อการรักษาโดยเฉพาะในช่วงแรก การบริหารยา vancomycin ในขนาดต่อเนื่องเพียงอย่างเดียวอาจต้องใช้เวลานานในการรอให้ระดับยา vancomycin เพิ่มขึ้นจนถึงระดับยาที่ใช้ในการรักษา หรือหากมีการให้ยาขนาดเริ่มต้นที่ไม่เหมาะสมอาจเพิ่มโอกาสการเกิดความล้มเหลวในการรักษาได้ (Truong *et al.*, 2012) เช่นเดียวกับการบริหารยาในผู้ป่วยภาวะวิกฤติซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายระบบและอาจได้รับยาหรือสารน้ำหลายชนิดซึ่งส่งผลให้เกิดสภาวะน้ำเกิน (volume overload) หากมีการให้ยาในขนาดเริ่มต้นที่เป็นขนาดเท่าผู้ป่วยสามัญจะส่งผลให้ระดับยาเริ่มต้น (initial concentration) ของยาบางชนิดต่ำกว่าระดับที่ต้องการโดยเฉพาะยาที่มีความชอบน้ำ (hydrophilic compound) รวมถึงยา vancomycin (Bilbao-Meseguer *et al.*, 2018)

จากการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งทำการวิจัยในผู้ป่วยวิกฤติ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา vancomycin ด้วยขนาดเฉลี่ยเริ่มต้น 20 mg/kg มีระดับยาเฉลี่ยอยู่ในช่วงการรักษา (10.1 mg/L) ซึ่งสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดมาตรฐาน 1000 mg (เฉลี่ย 12.5 mg/kg) ที่มีระดับยาเฉลี่ยต่ำกว่าช่วงการรักษา (6.8 mg/L) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.013$) (Li, 2012) ด้วยข้อจำกัดของจำนวนผู้ป่วยภาวะวิกฤติในการศึกษานี้จึงทำให้ไม่

สามารถบ่งชี้ความสัมพันธ์ของขนาดยาที่ได้รับและระดับยา vancomycin ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวดังที่ปรากฏในการศึกษาของ Li และคณะ (Li, 2012) แต่ผลจากการทดสอบความสัมพันธ์ดังกล่าวสามารถบ่งชี้ข้อมูลไปในทิศทางเดียวกันได้

การศึกษานี้พบผู้ป่วยเพียงร้อยละ 45.6 ที่ได้รับขนาดยา vancomycin แบบต่อเนื่องตามคำแนะนำ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาตามขนาดแนะนำมีแนวโน้มที่จะมีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา มากกว่าผู้ที่ไม่ได้ขนาดยาตามคำแนะนำ จากผลการศึกษาจะเห็นว่าผู้ป่วยส่วนมากได้รับยาในขนาดมาตรฐานคือ หยดทางหลอดเลือดดำ 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง (2,000 mg/day) แต่เนื่องจากผู้ป่วยร้อยละ 30 มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 50 กิโลกรัม เมื่อคำนวณขนาดยาตามน้ำหนัก จึงทำให้ขนาดยาที่ได้รับสูงกว่าขนาดแนะนำ 15 - 20 mg/kg/dose (Rybak *et al.*, 2020) ซึ่งทำให้ระดับยาที่ได้สูงกว่าช่วงการรักษาได้ และหากไม่ได้รับการติดตามระดับยาเพื่อปรับขนาดภายหลังได้รับยาในขนาดสูง อาจทำให้ระดับยาอยู่สูงกว่าช่วงการรักษาอย่างต่อเนื่องและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตจากยาได้ เนื่องจากข้อมูลพบการเกิดพิษต่อไตสัมพันธ์กับการมีระดับยาลำดับสูงสุดในเลือดสูงกว่า 15 mg/mL ร่วมกับการได้รับยาขนาดสูงเป็นระยะเวลาสั้น (Neely *et al.*, 2018; Riccobono and Monteagudo-Chu, 2015) แต่ถึงอย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ยังคงมีผู้ป่วยอีกจำนวนร้อยละ 25.6 ที่ได้รับ vancomycin ขนาดยาต่อเนื่องตามคำแนะนำ แต่มีระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งอาจเนื่องมาจากการทำงานของไตที่อาจได้รับผลกระทบจากโรคในขณะนั้น ยาที่ได้รับหรือหัตถการที่ส่งผลต่อการกำจัดยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น ซึ่งหากใช้ยาในขนาดที่เหมาะสมร่วมกับการติดตามวัดระดับยาในเลือดภายหลังจะสามารถช่วยลดโอกาสที่ระดับยาไม่ถึงช่วงการรักษาได้ (Truong *et al.*, 2012)



การศึกษานี้พบค่ามัธยฐานการกำจัดยา vancomycin เท่ากับ 2.5 L/hr (พิสัยระหว่างควอไทล์=2.12) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Aljutayli *et al.* (2020) ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin ซึ่งมีค่าการกำจัดยาในช่วง 0.334 - 8.75 L/hr (มัธยฐาน 3.22 L/hr (พิสัยระหว่างควอไทล์=2.6)) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้นในการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยการกำจัดยา 4.78 ± 2.05 L/hr ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ Chu *et al.*, 2020 ที่ระบุค่าประมาณการกำจัดยา vancomycin เท่ากับ 8.51 L/hr นอกจากนี้ในการศึกษาคณะผู้วิจัยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้นมีค่าครึ่งชีวิตของยา vancomycin สั้นกว่า 2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยทั้งหมดในการวิจัย ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้นควรได้รับขนาดยาอย่างน้อยตามขนาดแนะนำ เนื่องจากมีโอกาสที่ระดับยาจะต่ำกว่าช่วงการรักษามากกว่าผู้ป่วยทั่วไปที่รับขนาดยาเริ่มต้นและต่อเนื่องตามคำแนะนำ 4 และ 5 เท่า ตามลำดับ แล้วดำเนินการเพิ่มขนาดยาภายหลังการเจาะวัดระดับยาในเลือด เพื่อช่วยประเมินขนาดยาและเพิ่มความสำเร็จในการรักษา ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาของ He *et al.* (2020) พบว่าขนาดยาในผู้ป่วยวิกฤติพร้อมกับมีการกำจัดยาสูง ควรได้รับ vancomycin ด้วยขนาดยาเริ่มต้น 25 mg/kg ตามด้วยขนาดยาต่อเนื่อง 69 mg/kg/day ซึ่งสูงกว่าขนาดแนะนำ จึงจะทำให้ระดับยาล่าสุดในเลือดสูงมากกว่า 15 mg/L ได้ (He *et al.*, 2020)

ในการวิจัยนี้ใช้เป้าหมายช่วงการรักษาตามระดับยาล่าสุดในเลือดเท่ากับ 10 - 20 mg/L (Rybak *et al.*, 2009) และตามแนวทางการติดตามการใช้ยาของ Rybak *et al.* (2020) กำหนดระดับยาล่าสุดในเลือดเท่ากับ 15 - 20 mg/L สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA และมี MIC ≤ 1 mg/L แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการวิจัยนี้มีสาเหตุการติดเชื้อจาก *Enterococcus spp.* และมี MIC ระหว่าง 0.25 - 2 mg/L การประเมินความเหมาะสมของขนาดยาและพิจารณาความสัมพันธ์กับระดับยาที่วัดได้อาจไม่สามารถบ่งบอกประสิทธิภาพในการรักษาได้อย่างถูกต้องทั้งหมด แต่หากพิจารณาข้อมูลจากการรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ (Jumah *et al.*, 2018) ที่ระบุว่า AUC/MIC ของยา vancomycin ที่เหมาะสมในการรักษาเชื้อ *Enterococcus spp.* คือ 389 ซึ่งถือว่าใกล้เคียงกับสัดส่วน 400 ของเชื้อ MRSA มี MIC ≤ 1 mg/L อีกทั้งในทางปฏิบัติหากผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการจุลชีวะบ่งบอกความไวของเชื้อ *Enterococcus spp.* ที่มีต่อ vancomycin (MIC < 4 mg/L) จะสามารถชี้ยาได้ใน

การรักษาได้ จึงอาจถือได้ว่าข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษานี้เพียงพอต่อการใช้ในการกำหนดขนาดยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Enterococcus spp.* โดยใช้ช่วงการรักษาของการติดเชื้อ MRSA ทั้งนี้ตามแนวทางการติดตามการใช้ยา vancomycin ในปัจจุบันแนะนำ หากสามารถทำได้กำหนดควรให้มีการติดตามการใช้ยาดังด้วยพารามิเตอร์ AUC/MIC ตามหลักการของ Bayesian ประกอบร่วมด้วยเพิ่มเติม (Rybak *et al.*, 2020)

ข้อจำกัดการวิจัย

ในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในการศึกษานี้ ผู้วิจัยใช้ค่าคงที่การกระจายยาตามข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร คือ 0.7 L/kg (Bauer, 2001) ซึ่งอาจส่งผลทำให้ค่าการกำจัดยาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น มีค่าต่ำกว่าความเป็นจริงได้ อีกทั้งผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวในการศึกษายังมีจำนวนน้อยซึ่งมีข้อจำกัดหากนำผลการวิเคราะห์ไปใช้อ้างอิง และข้อมูลที่ได้อาจจากการศึกษานี้ไม่ครอบคลุมไปถึงผลลัพธ์การรักษาทางคลินิกหรือการเกิดพิษจากยาหลังได้รับยา vancomycin

สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่ได้รับยาไม่ตรงตามขนาดและความถี่ที่แนะนำ จึงส่งผลให้ช่วงแรกของการรักษาภาวะติดเชื้อมีระดับยา vancomycin ไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดทางไตเพิ่มขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับยา vancomycin ขนาดเริ่มต้นและต่อเนื่องตามคำแนะนำโดยพิจารณาน้ำหนักตัวและการทำงานของไต พร้อมเจาะวัดระดับยาภายหลังการให้ยาเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ ระดับบัณฑิตศึกษา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และทุนมูลนิธิอาจารย์เกษม ปังศรีวงศ์

References

- Aljutayli A, Marsot A, Nekka F. An update on population pharmacokinetic analyses of vancomycin, part I: in adults. *Clin Pharmacokinet* 2020 Jun; 59(6): 671-698.



- American Pharmacists Association. Drug information handbook: a clinically relevant resource for all healthcare professionals. 28th ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; 2019.
- Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Bland CM and Sutton S. Estimating Renal Function. Sutton S, editor. McGraw Hill's NAPLEX® Review Guide [Online] 2020 [cited 2021 May 19]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3025§ionid=254093345>
- Bilbao-Meseguer I, Rodriguez-Gascon A, Barrasa H, Isla A, Solinis MA. Augmented renal clearance in critically ill patients: A systematic review. *Clin Pharmacokinet* 2018 Sep; 57(9): 1107-1121.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-ED31:2021 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31st ed. [online] Mar 2021 [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED31:2021&xformat=SPDF&src=BB>
- Chu Y, Luo Y, Ji S, Jiang M, Zhou B. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese patients with augmented renal clearance. *J Infect Public Health* 2020 Jan; 13(1): 68-74.
- Garrelts JC, Godley PJ, Horton MW, Karboski JA. Accuracy of Bayesian, Sawchuk-Zaske, and nomogram dosing methods for vancomycin. *Clin Pharm* 1987 Oct; 6(10): 795-799.
- Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT, editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2020. 50th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2020.
- He J, Yang ZT, Qian X, Zhao B, Mao EQ, Chen EZ, et al. A higher dose of vancomycin is needed in critically ill patients with augmented renal clearance. *Transl Androl Urol* 2020 Oct; 9(5): 2166-2171.
- Jumah MTB, Vasoo S, Menon SR, De PP, Neely M, Teng CB. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic determinants of vancomycin efficacy in Enterococcal Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2018 Feb 23; 62(3): e01602-1617.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020 Oct; 98(4S): S1-S115.
- Laboratory medicine Srinagarind Hospital. Percentage of susceptible organisms isolated from all specimens [Online] 2020 [cited 2021 May 19]. Available from: <http://202.28.95.4/mdlab/mdclinicallab/Antibiogram%202020.pdf>
- Li J, Udy AA, Kirkpatrick CM, Lipman J, Roberts JA. Improving vancomycin prescription in critical illness through a drug use evaluation process: a weight-based dosing intervention study. *Int J Antimicrob Agents* 2012 Jan; 39(1): 69-72.
- Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, Guilder MV, et al. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2018 Jan 25; 62(2): e02042-2117.
- Riccobono DE, Monteagudo-Chu MO. Vancomycin. Cohen H, editor. Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing [Online] 2015 [cited 2021 May 19]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1514§ionid=88805949>
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering RJ, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009 Jan 1; 66(1): 82-98.



- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2020 May 19; 77(11): 835-864.
- Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006 Apr; 57(4): 699-704.
- Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J* 2012 Jan; 42(1): 23-29.