

ประสิทธิผลและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคมัยซินทางหลอดเลือดดำ แบบต่อเนื่องในผู้ป่วยสภาวะไม่วิกฤต

ศิริลักษณ์ ใจเชื้อ¹, เชิดชัย สุนทรภาส¹, ปรีชญา แสนแสน¹, ปิยธิดา อินต๊ะนางแล¹, อธิบดี มีสิงห์², ชูลีพร พิทยกิตติวงศ์^{3*}

¹ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ติดต่อผู้พิมพ์: ชูลีพร พิทยกิตติวงศ์, E-mail: Chulpi@kku.ac.th

บทคัดย่อ

ประสิทธิผลและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคมัยซินทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยสภาวะไม่วิกฤต

ศิริลักษณ์ ใจเชื้อ¹, เชิดชัย สุนทรภาส¹, ปรีชญา แสนแสน¹, ปิยธิดา อินต๊ะนางแล¹, อธิบดี มีสิงห์², ชูลีพร พิทยกิตติวงศ์^{3*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2567; 20(4) : 63-71

รับบทความ: 6 พฤศจิกายน 2567

แก้ไขบทความ: 19 พฤศจิกายน 2567

ตอบรับ: 9 ธันวาคม 2567

แวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ปัจจุบันได้มีคำแนะนำการใช้ยาแบบหยดอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยวิกฤต แต่ยังไม่มีความชัดเจนในผู้ป่วยที่ไม่มีความรุนแรง วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษารูปแบบของการใช้แวนโคมัยซินแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง และติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ไม่มีความรุนแรง

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ไม่มีความรุนแรงและได้รับแวนโคมัยซินแบบหยดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2566

วิเคราะห์ผลลัพธ์ทางคลินิกในด้านประสิทธิผลการรักษา จากสัดส่วนผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จทั้งในช่วงแรกและเมื่อสิ้นสุดการรักษา การมีระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมาย การเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากหยุดใช้ยา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยา วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาแวนโคมัยซินกับระดับยาเฉลี่ยในเลือดโดยใช้สถิติสหสัมพันธ์ Pearson correlation ผลการวิจัย: พบผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคมัยซินแบบหยดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ จำนวน 15 ราย ส่วนใหญ่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ 33) และระบบประสาทส่วนกลาง (ร้อยละ 20) ผู้ป่วยที่มีระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาได้รับขนาดยาเฉลี่ย 55.5 ± 3.1 มก./กก./วัน จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 20) มีผู้ป่วยที่ผลลัพธ์การรักษาดีขึ้นในช่วงแรกจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 60) และเมื่อสิ้นสุดการรักษาจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 73) ทั้งนี้ไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากหยุดใช้ยา และไม่มีผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา โดยขนาดยาแวนโคมัยซินมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับยาเฉลี่ยในเลือดในระดับปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r^2 = 0.523$, $p\text{-value} < 0.05$) สรุปผลการวิจัย: การใช้แวนโคมัยซินแบบหยดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำมีผลลัพธ์การรักษที่ดี และไม่ก่อให้เกิดพิษต่อไต

คำสำคัญ: แวนโคมัยซิน, การบริหารยาแบบหยดอย่างต่อเนื่อง, ผู้ป่วยสภาวะไม่วิกฤต



Effectiveness and Safety of Continuous Intravenous Infusion of Vancomycin in Non-Critically Ill Patients

Siriluk Jaisue¹, Cheardchai Soontornpas¹, Preechaya Sansan¹, Piyathida Intananglae¹, Atibordee Meesing²,
Chuleephorn Pitayakittiwong^{3*}

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

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

³ Department of Pharmacy, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

*Corresponding author: Chuleephorn Pitayakittiwong, E-mail: Chulpi@kku.ac.th

Abstract

Effectiveness and Safety of Continuous Intravenous Infusion of Vancomycin in Non-Critically Ill Patients

Siriluk Jaisue¹, Cheardchai Soontornpas¹, Preechaya Sansan¹, Piyathida Intananglae¹, Atibordee Meesing², Chuleephorn Pitayakittiwong^{3*}

IJPS, 2024; 20(4) : 63-71

Received: 6 November 2024

Revised: 19 November 2024

Accepted: 9 December 2024

Vancomycin is an antibiotic commonly used to treat infections caused by Gram-positive bacteria. Recent guideline has suggested to administer the drug as continuous intravenous in critically ill patients. However, there are no specific recommendations for its use in non-critically ill patients. **Objective:** To study the use pattern of continuous intravenous vancomycin infusion and its clinical outcomes in non-critically ill patients. **Methods:** A retrospective descriptive analysis was conducted on patients receiving continuous intravenous vancomycin at Srinagarind Hospital between January 1, 2010, and October 31, 2023. Effectiveness was measured by early clinical response, end-of-treatment outcomes, target attainment, and 30-day all-cause mortality. Safety outcomes were assessed using the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity. The relationship between vancomycin dose and the plasma drug concentration was assessed using Pearson correlation. **Results:** A total of 15 patients were included in the study. The most common infections in patients were bacteremia (33%) and central nervous system infections (20%). Three patients (20%) achieved the target attainment, with a mean dose of 55.5 ± 3.1 mg/kg/day. The improvement was found in 9 patients (60%) in early clinical response and 11 patients (73%) by the end of treatment. No patients experienced 30-day all-cause mortality or nephrotoxicity. A moderately positive correlation between vancomycin dose and the drug concentration was observed, with statistical significance ($r^2 = 0.523$, p -value < 0.05). **Conclusion:** Continuous intravenous vancomycin appears to be an effective and safe treatment option for non-critically ill patients, with no evidence of nephrotoxicity in this study.

Keywords: vancomycin, continuous infusion, non-critically ill patients

บทนำ

แวนโคมัยซิน (vancomycin) เป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่มีการใช้มาอย่างยาวนาน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 แรกเริ่มมีการใช้ยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดในการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ทั้งชนิดที่ไวและดื้อต่อยาเมธิซิลลิน (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Levine, 1987) ปัจจุบันมีการใช้อย่างแพร่หลายเพิ่มขึ้นในผู้ที่ติดเชื้อ *Enterococcus* spp. และ Coagulase-negative staphylococci (CoNS) (Buckman *et al.*, 2018) ด้วยคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มีค่าปริมาตรการกระจายตัวต่ำ มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งหรืออวัยวะที่มีการติดเชื้อมีค่าต่ำ อีกทั้งมีความหลากหลายของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม (Rybak, 2006) ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับยาถึงช่วงการรักษาอย่างรวดเร็ว และไม่เกิดพิษต่อไตจากยา จึงได้มีการปรับเปลี่ยนรูปแบบวิธีการในการบริหารยาจากเดิม คือ การหยดเข้าหลอดเลือดดำแบบทีละช่วง (intermittent intravenous infusion) เป็นรูปแบบการหยดเข้าหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง (continuous intravenous infusion) ซึ่งจากแนวทางการติดตามการรักษาด้วยแวนโคมัยซิน ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ของ American Society of Health-System Pharmacists guideline (ASHP), Infectious Disease Society of America (IDSA), Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) และ Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) ปี ค.ศ. 2020 (Rybak *et al.*, 2020) มีคำแนะนำให้การบริหารยาแบบ continuous intravenous infusion ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีปัญหาค่าอัตราส่วนของพื้นที่ใต้โค้งระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาต่อค่าความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (area under the curve between concentration and time/minimum inhibitory concentration, AUC/MIC) ไม่อยู่ในช่วงการรักษา 400 - 600 โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต จึงแนะนำให้ขนาดเริ่มต้น (loading dose) 15-20 มก./กก. และตามด้วยการหยดอย่างต่อเนื่องในขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance dose) 30-40 มก./กก./วัน เพื่อให้มีระดับยาในเลือดเป้าหมายที่ 20-25 มก./ล. เนื่องจากมีการศึกษาหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าการบริหารยาแบบ continuous intravenous infusion สามารถทำให้ระดับยาถึงช่วงการรักษาได้อย่างรวดเร็ว มีประสิทธิภาพทางคลินิกไม่แตกต่างกันกับการบริหารยาแบบ intermittent intravenous infusion โดยที่มีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตใกล้เคียงหรือต่ำกว่า (Tafelski *et al.*, 2015; Wysocki *et al.*,

2001) ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อที่ไม่มีภาวะวิกฤตนั้นยังมีความขัดแย้งจำกัด และยังไม่มียาข้อสรุปในแนวทางการรักษาดังกล่าว การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาว่าการบริหารแวนโคมัยซินแบบหยดอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ไม่อยู่ในสภาวะวิกฤตนั้นมีระดับยาในเลือด และผลลัพธ์ทางคลินิกทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยเป็นอย่างไร ข้อมูลที่ได้จะสามารถนำมาใช้ในการกำหนดแนวทางในการบริหารแวนโคมัยซินผู้ป่วยโรคติดเชื้อต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ในกลุ่มผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ได้รับแวนโคมัยซินแบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง และได้รับการตรวจวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งการวิจัยได้รับการอนุมัติจริยธรรมจากสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่ HE661570)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และได้รับการรักษาด้วยแวนโคมัยซิน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2566

เกณฑ์คัดเข้า

ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาด้วยแวนโคมัยซินแบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง และได้รับการตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือด

เกณฑ์คัดออก

ผู้ป่วยที่มีข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยไม่ครบถ้วน ผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคมัยซินแบบ intermittent intravenous infusion ผู้ป่วยที่พักรักษาบนหอผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคมัยซินรูปแบบรับประทานร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีประวัติไตวายเฉียบพลันก่อนได้รับแวนโคมัยซิน ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (อัตราการกรองของไต (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และผู้ป่วยตั้งครรภ์

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ดำเนินการเก็บข้อมูลผู้ป่วย ข้อมูลการได้รับยา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและจุลชีววิทยา ผลตรวจเชิงวินิจฉัยอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับโรคติดเชื้อ และผลการตรวจวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดด้วยวิธี Chemiluminescent microparticle

immune assay โดยใช้เครื่อง Abbott ARCHITECT i1000SR, USA จากเวชระเบียนผู้ป่วยในและฐานข้อมูลสารสนเทศโรงพยาบาล การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้สมการของ continuous intravenous infusion โดยกำหนดค่าคงที่การกระจายยาตามข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรคือ 0.7 ล./กก. (Bauer, 2015)

การประเมินผลลัพธ์ทางคลินิก

ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผล

แบ่งการพิจารณาเป็น 3 ประเด็นผลลัพธ์ ได้แก่ ผลตอบสนองทางคลินิก การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายใน 30 วัน (30-day all-causes mortality) และการบรรลุเป้าหมาย (target attainment) สำหรับผลลัพธ์ในด้านผลตอบสนองทางคลินิกได้มีการจำแนกย่อยได้เป็นผลตอบสนองทางคลินิกเบื้องต้น (early clinical response) ซึ่งเป็นการประเมินหลังจากให้ยาขนาดแรกใน 72-120 ชั่วโมง และผลลัพธ์หลังสิ้นสุดการรักษา (end of treatment outcome) ซึ่งประเมินเมื่อสิ้นสุดการรักษา หรือหยุดใช้แวนโคมัยซิน ภายใน 24 ชั่วโมง โดยแบ่งผลลัพธ์เป็น 2 ระดับ คือ ดีขึ้น (improvement) และล้มเหลว (failure) ทั้งนี้นิยามของผลลัพธ์ดีขึ้น คือ อาการทางคลินิกดีขึ้น ซึ่งประเมินจากการที่ อุณหภูมิร่างกายอยู่ในช่วงปกติ (36.4-37.4 องศาเซลเซียส) ปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือดลดลงน้อยกว่าร้อยละ 80 จากเริ่มต้น และไม่มีอาการแสดงของการติดเชื้อ โดยในกรณีที่มีการตรวจทางจุลชีววิทยาหรือมีการตรวจเชิงวินิจฉัยอื่นร่วมด้วย (Urine analysis, Magnetic Resonance Imaging, Chest X-ray, echocardiography) ต้องไม่พบเชื้อในสิ่งส่งตรวจที่เกี่ยวข้อง และไม่พบความผิดปกติจากการตรวจเชิงวินิจฉัยอื่นๆ ในขณะที่นิยามของผลลัพธ์ล้มเหลว คือ อาการทางคลินิกไม่ดีขึ้นหรือคงเดิม ยังคงพบเชื้อเดิมในสิ่งส่งตรวจที่เกี่ยวข้อง พบความผิดปกติจากผลตรวจเชิงวินิจฉัยอื่นๆ มีการเปลี่ยนไปใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นอันเนื่องมาจากอาการไม่ดีขึ้น หลังจากใช้แวนโคมัยซิน หรือผู้ป่วยเสียชีวิตขณะได้รับแวนโคมัยซิน ส่วนผลลัพธ์ประเด็นที่สอง คือ การเสียชีวิตทุกสาเหตุทั้งหมดใน 30 วัน หลังจากหยุดใช้แวนโคมัยซิน และผลลัพธ์ประเด็นที่สาม คือ การบรรลุเป้าหมาย ซึ่งจำแนกย่อยได้เป็นบรรลุ (achieve) คือ การมีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา 20-25 มก./ล. ใน 36-72 ชั่วโมง หลังได้รับ maintenance dose ของแวนโคมัยซินขนาดแรก และไม่บรรลุ (not achieve) คือ การมีระดับยาไม่อยู่ในช่วงการรักษา ใน 36-72 ชั่วโมง หลังได้รับ maintenance dose ของแวนโคมัยซินขนาดแรก

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย

ประเมินผลจากการเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) โดยพิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินีนในซีรัม (serum creatinine, SCr) มากกว่า 0.5 มก./ดล. หรือ มากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับค่าอ้างอิงเริ่มต้น (baseline) หรือมีระดับ SCr มากกว่า 0.3 มก./ดล. ภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับแวนโคมัยซิน (Rybak *et al.*, 2020)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

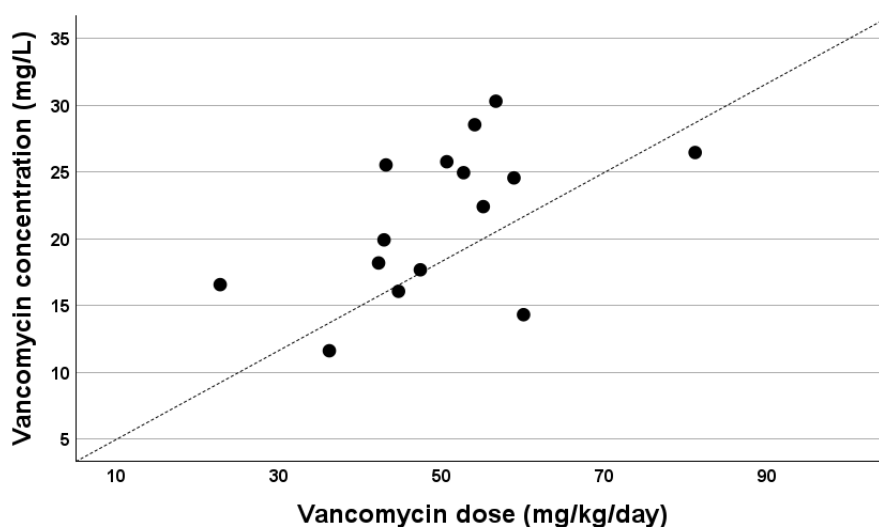
วิเคราะห์ผลการวิจัยด้วยสถิติเชิงพรรณนา ประกอบด้วย จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) และทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลด้วยสถิติ Shapiro-Wilk สำหรับข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ข้อมูลการได้รับยา การเจาะวัดระดับยาในเลือด ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และผลลัพธ์การวิจัย ส่วนการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา vancomycin กับระดับยาในเลือดใช้สถิติ Pearson correlation

ผลการวิจัย

พบผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติผ่านเกณฑ์ที่กำหนด จำนวน 15 ราย ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเพศชาย (ร้อยละ 73.3) มีอายุเฉลี่ย 39.3 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 62.2 กก. ส่วนสูงเฉลี่ย 167.3 ซม. ค่า SCr เฉลี่ย 0.61 มก./ดล. ค่า eGFR เฉลี่ย 126.0 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับแวนโคมัยซิน เพื่อรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ 33.3) รองลงมา คือ การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง การติดเชื้อในปอด และการติดเชื้อในช่องท้อง ตามลำดับ ขนาดยาแวนโคมัยซินที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ยเท่ากับ 49.9 มก./กก./วัน ระดับยาแวนโคมัยซินมีค่าเฉลี่ย 21.5 มก./ล. และระยะเวลานับจากให้ยาไปจนถึงเวลาที่เจาะวัดระดับยาในครั้งแรกมีค่ามัธยฐานที่ 36.8 ชม. สำหรับค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณได้ ประกอบด้วยค่าคงที่การกำจัดยา 0.143 ชม.⁻¹ ค่าการกำจัดยา 6.11 ล./ชม. และค่าครึ่งชีวิตของยา 5.2 ชม. รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาแวนโคมัยซินกับระดับยาในเลือด พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงบวก ระดับปานกลาง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r^2 = 0.523$, $p\text{-value} < 0.05$) (รูปภาพที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูล	ค่าจำนวน (n=15)
เพศ	
ชาย, n (%)	11 (73.3)
หญิง, n (%)	4 (26.7)
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	39.3 $\pm$ 16.5
น้ำหนัก (กก.), mean $\pm$ SD	62.2 $\pm$ 16.9
ส่วนสูง (ซม.), mean $\pm$ SD	167.3 $\pm$ 10.3
ค่าพื้นฐาน serum creatinine (มก./ดล.), mean $\pm$ SD	0.61 $\pm$ 0.23
ค่าพื้นฐานการกำจัดของไต (eGFR) (มล./นาที/1.73ตร.ม.), mean $\pm$ SD	126.0 $\pm$ 31.6
ข้อบ่งใช้ของแวนโคมัยซินตามบริเวณที่มีการติดเชื้อ	
กระแสเลือด, n (%)	5 (33.3)
ระบบประสาทส่วนกลาง, n (%)	3 (20.0)
ปอด, n (%)	2 (13.3)
ช่องท้อง, n (%)	2 (13.3)
เยื่อหุ้มหัวใจ, n (%)	1 (6.7)
กระดูกและข้อ, n (%)	1 (6.7)
ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน, n (%)	1 (6.7)
ขนาดยาแวนโคมัยซิน (มก./กก./วัน), mean $\pm$ SD	49.9 $\pm$ 13.0
ระยะเวลาในการเจาะวัดระดับยา (ชม.), median (IQR)	36.8 (23.0)
ระดับยาแวนโคมัยซินที่เจาะวัดได้ในเลือด (มก./ล.), mean $\pm$ SD	21.5 $\pm$ 5.6
ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์*	
ค่าคงที่การกำจัดยา (Elimination rate constant; ชม. ⁻¹), mean $\pm$ SD	0.143 $\pm$ 0.011
ค่าการกำจัดยา (Clearance; ล./ชม.), mean $\pm$ SD	6.11 $\pm$ 0.53
ค่าครึ่งชีวิตของยา (Half-life; ชม.), mean $\pm$ SD	5.2 $\pm$ 0.4



รูปภาพที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาแวนโคมัยซินและระดับยา ($r^2 = 0.523$)

ผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้แวนโคมัยซิน แบบหยดยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ไม่อยู่ในสภาวะวิกฤต ในด้านประสิทธิผลที่ early clinical response มีผู้ป่วยดีขึ้น 9 ราย (ร้อยละ 60.0) และ end of treatment outcome มีผู้ป่วยดีขึ้น 11 ราย (ร้อยละ 73.0) ผู้ป่วยที่มีระดับยาบรรลุเป้าหมายการรักษา 3 ราย (ร้อยละ 20) จากการได้รับขนาดยาแวนโคมัยซินเฉลี่ย 55.5 มก./กก./วัน และมีผู้ป่วยที่มี

ระดับยาดำกว่าช่วงการรักษา (subtherapeutic) 7 ราย (ร้อยละ 58) จากการได้รับขนาดยาเฉลี่ย 42.23 มก./กก./วัน และผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา (supratherapeutic) 5 ราย (ร้อยละ 42) จากการได้รับขนาดยาเฉลี่ย 62.75 มก./กก./วัน การศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน หลังจากหยุดใช้ยา และไม่พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ทางคลินิก

ผลลัพธ์ทางคลินิก (n=15)		จำนวน (%)
ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผล		
(1) ผลตอบสนองทางคลินิกเบื้องต้น (Early clinical response)		
ดีขึ้น		9 (60)
ล้มเหลว		6 (40)
(2) ผลลัพธ์หลังสิ้นสุดการรักษา (End of treatment outcome)		
ดีขึ้น		11 (73)
ล้มเหลว		4 (27)
(3) การเสียชีวิตทุกสาเหตุทั้งหมดใน 30 วัน (30-day all-causes mortality)		
เสียชีวิต		0
ไม่พบ		15 (100)
(4) การบรรลุเป้าหมาย (Target attainment)		
บรรลุ		3 (20)
ไม่บรรลุ		12 (80)
ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย		
การเกิดพิษต่อไต (Nephrotoxicity)		
เกิดพิษต่อไต		0
ไม่เกิด		15 (100)

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลตามช่วงของระดับยาแวนโคมัยซิน พบสัดส่วนผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นที่ early clinical response ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับยา > 25 มก./ล. สูงที่สุด รองลงมาคือ ระดับยา 20-25 มก./ล. และระดับยา < 15 มก./ล.

ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นที่ end of treatment outcome ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับยา > 25 มก./ล. และ 20-25 มก./ล. มีสัดส่วนสูงสุด รองลงมาคือระดับยา < 15 มก./ล. และระดับยา 15-20 มก./ล. ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ช่วงระดับยาแวนโคมัยซินที่เจาะวัดได้ และผลลัพธ์ด้านประสิทธิผล

ผลลัพธ์ ระดับยา	ผลตอบสนองทางคลินิกเบื้องต้น (Early clinical response) (n (%))		ผลลัพธ์หลังสิ้นสุดการรักษา (End of treatment outcome) (n (%))	
	ดีขึ้น	ล้มเหลว	ดีขึ้น	ล้มเหลว
> 25 มก./ล. (n=5)	4 (80)	1 (20)	5 (100)	-
20 - 25 มก./ล.* (n=3)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	-
15 - 20 มก./ล. (n=5)	2 (40)	3 (60)	2 (40)	3 (60)
< 15 มก./ล. (n=2)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)

* ช่วงระดับยาเป้าหมาย

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่าขนาดยาแวนโคไมซินต่อวัน มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับยาในเลือดในระดับปานกลาง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับยาอยู่ต่ำกว่าช่วงการรักษา 20-25 มก./ล. อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่า eGFR เฉลี่ย 126.0 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ซึ่งใกล้เคียงกับภาวะการขับออกทางไตสูง (augmented renal clearance; eGFR > 130 มล./นาที่/1.73ตร.ม.) (Bland and Sutton, 2020) ทำให้มีค่าอัตราการกำจัดยาและค่าคงที่การกำจัดยาสูงใกล้เคียงกับที่พบในรายงานการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวในการศึกษาที่ผ่านมา (Hirai *et al.*, 2016; Sahraei *et al.*, 2022) ส่งผลให้แวนโคไมซิน ซึ่งมีการกำจัดออกทางไตเป็นหลัก มีระดับยาในเลือดต่ำกว่าช่วงเป้าหมาย นอกจากนี้ในอดีตยังไม่มีกำหนดระดับยาเป้าหมายที่ชัดเจนสำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะวิกฤต และมีการบริหารแวนโคไมซินแบบ continuous intravenous infusion ในทางปฏิบัติยังอ้างอิงระดับยาเป้าหมายตามแบบ intermittent intravenous infusion คือ 15-20 มก./ล. ส่งผลให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับยาต่ำกว่าช่วงเป้าหมายที่กำหนดในการศึกษานี้ (20-25 มก./ล.) ในทางตรงกันข้ามกลุ่มผู้ที่มีระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา จะพบว่าได้รับปริมาณยาเฉลี่ยถึง 62.75 มก./กก./วัน ซึ่งสูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำต่อวันในผู้ป่วยวิกฤต (60 มก./กก./วัน) (Rybak *et al.*, 2020) ซึ่งสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดที่สูงกว่าช่วงการรักษา

ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผล พบว่าถึงแม้ระดับยาของผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่อยู่ในค่าเป้าหมาย แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประสบความสำเร็จในการรักษา โดยมีผู้ป่วยที่มี early clinical response ดีขึ้นร้อยละ 60 และ end of treatment outcome ดีขึ้นร้อยละ 73 ซึ่งใกล้เคียงกับร้อยละ 68.3 ในการศึกษาของ Dubee และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอก outpatient antimicrobial therapy (OPAT) จำนวน 60 ราย ที่ให้แวนโคไมซินแบบ continuous intravenous infusion ในการรักษา methicillin-resistant Staphylococcal prosthetic hip infection (Dubee *et al.*, 2013) นอกจากนี้มีการศึกษาในอดีตที่ทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์การรักษาระหว่างการบริหารแวนโคไมซินแบบ continuous intravenous infusion และ intermittent intravenous infusion ในการรักษาในผู้ป่วยไม่วิกฤต ที่มีการกำหนดระดับยาช่วงการรักษา สำหรับ continuous intravenous infusion เป็น 20-25 มก./ล. และ intermittent intravenous infusion เป็น 15-20 มก./ล. โดย Shakeraneh และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยติด

เชื้อกระดูกและข้อ จำนวน 148 ราย พบว่าความล้มเหลวของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคไมซิน แบบ continuous intravenous infusion และ intermittent intravenous infusion คิดเป็นร้อยละ 13.5 (10/74) และ 23 (17/74) ตามลำดับ (p-value = 0.147) (Shakeraneh *et al.*, 2020) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกับ Verrall และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อในกระดูกและข้อ ผิวหนัง กระแสเลือด และเยื่อหุ้มหัวใจ จำนวน 244 ราย พบว่าความล้มเหลวในการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับแวนโคไมซินแบบ continuous intravenous infusion และ intermittent intravenous infusion คิดเป็นร้อยละ 16.5 (31/188) และ 25 (14/56) ตามลำดับ (p-value = 0.15) (Verrall *et al.*, 2012) ซึ่งให้เห็นว่าการบริหารยาแบบ continuous intravenous infusion สามารถใช้เป็นทางเลือกในการบริหารยาในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะวิกฤตได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประสบความสำเร็จในการรักษา และความล้มเหลวในการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยเมื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลแยกตามช่วงระดับยา การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ระดับยาสูงกว่า 20 มก./ล. ส่วนใหญ่ดีขึ้นทั้งในช่วงแรกและเมื่อสิ้นสุดการรักษา ซึ่งสนับสนุนการกำหนดเป้าหมายช่วงระดับยาในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะวิกฤตเป็น 20-25 มก./ล.

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย พบว่าในการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต เมื่อติดตามภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากใช้แวนโคไมซินแบบหยดอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้การศึกษานี้ผ่านมาพบการเกิดพิษต่อไตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นระยะเวลา 4-14 สัปดาห์ โดยพบได้ทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ continuous intravenous infusion และ intermittent intravenous infusion จำนวนร้อยละ 10 และ 25 ตามลำดับ (p-value = 0.139) แต่ผู้ป่วยกลุ่ม continuous intravenous infusion เกิดพิษต่อไตช้ากว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.036) (Ingram *et al.*, 2009) ซึ่งแสดงให้เห็นข้อดีของการบริหารยาแบบหยดต่อเนื่อง นอกจากนี้การศึกษาระบบเก็บข้อมูลย้อนหลังที่ผ่านมายังพบว่าเมื่อบริหารแวนโคไมซินแบบ continuous intravenous infusion ที่ระดับยาคงที่ 28 มก./ล. มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ผู้ที่มีระดับยาเฉลี่ยสูงกว่า 28 มก./ล. เกิดร้อยละ 71.4 (5/7) และต่ำกว่าเกิดร้อยละ 11.6 (11/95) ตามลำดับ (Ingram *et al.*, 2008) ดังนั้นเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดพิษต่อไตผู้ป่วยควรมีระดับยาแวนโคไมซินต่ำกว่า 28 มก./ล.

การศึกษานี้มีข้อจำกัด เนื่องจากมีรูปแบบการศึกษาแบบย้อนหลัง พบปัญหาการเก็บรวบรวมข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา

ไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ อีกทั้งการบริหารยาแบบหยดอย่างต่อเนื่องส่วนใหญ่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต จึงทำให้ผู้ป่วยจำนวนน้อยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเข้าการศึกษา ส่งผลให้ยังไม่สามารถวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาแวนโคมัยซินและผลลัพธ์ทางคลินิกในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยปรับรูปแบบการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อให้สามารถวิเคราะห์ผลลัพธ์ทั้งในแง่ประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาได้อย่างถูกต้องเหมาะสม ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นอื่นๆ เพิ่มนอกจากการเกิดพิษต่อไตจากยา และติดตามพารามิเตอร์ AUC/MIC > 400 ที่ชี้ถึงประสิทธิผลในการรักษาเพิ่มเติมนอกจากระดับยาในเลือด (Rybak *et al.*, 2020)

สรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาการใช้แวนโคมัยซิน แบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะวิกฤต ส่วนใหญ่ประสบความสำเร็จในการรักษาทั้งในช่วงแรกและเมื่อสิ้นสุดการรักษา โดยไม่พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตและผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลังจากหยุดยาหรือสิ้นสุดการรักษา

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่ให้ความอนุเคราะห์ให้ข้อมูล และอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล

References

- Bland CM and Sutton S. Estimating renal function. Sutton S, editor. McGraw Hill's NAPLEX® Review Guide [Online]. 2020. [cited 2024 Oct 26]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3025§ionid=254093345>
- Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE. Empiric antibiotics for sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018; 19(2): 147-154.
- Clinical pharmacokinetic equations and calculations. In: Bauer LA. eds. Applied clinical pharmacokinetics, 3e. McGraw-Hill Medical [Online]. 2015. [cited 2024 Oct 26]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1374§ionid=74719519>

- Dubée V, Zeller V, Lhotellier L, Kitzis MD, Ziza JM, Mamoudy P, *et al.* Continuous high-dose vancomycin combination therapy for methicillin-resistant staphylococcal prosthetic hip infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(2): E98-105.
- Hirai K, Ishii H, Shimoshikiro T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, *et al.* Augmented renal clearance in patients with febrile neutropenia is associated with increased risk for subtherapeutic concentrations of vancomycin. *Ther Drug Monit*. 2016; 38(6): 706-710.
- Ingram PR, Lye DC, Fisher DA, Goh WP, Tam VH. Nephrotoxicity of continuous versus intermittent infusion of vancomycin in outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34(6): 570-574.
- Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(1): 168-171.
- Levine JF. Vancomycin: a review. *Med Clin North Am*. 1987; 71(6): 1135-1145.
- Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: S35-39.
- 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. *AJHP* 2020; 77(11): 835-864.



- Sahraei Z, Saffaei A, Alavi DI, Salamzadeh J, Shabani M, Shokouhi S, *et al.* Evaluation of vancomycin pharmacokinetics in patients with augmented renal clearances: A randomized clinical trial. *Front Pharmacol.* 2022; 11(13): 1041152.
- Shakeraneh P, Fazili T, Wang D, Gilotra T, Steele JM, Seabury RW, *et al.* Nephrotoxicity risk and clinical effectiveness of continuous versus intermittent Infusion vancomycin among patients in an outpatient parenteral antimicrobial therapy program. *Pharmacotherapy.* 2020; 40(4): 357-362.
- Tafelski S, Nachtigall I, Troeger U, Deja M, Krannich A, Günzel K, *et al.* Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application. *J Infect Public Health.* 2015; 8(4): 355-363.
- Verrall AJ, Llorin R, Tam VH, Lye DC, Sulaiman Z, Zhong L, *et al.* Efficacy of continuous infusion of vancomycin for the outpatient treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(12): 2970-2973.
- Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, *et al.* Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(9): 2460-2467.