

รูปแบบการใช้ยา vancomycin และผลของการให้ความรู้และคำแนะนำการใช้ยา vancomycin ต่อแพทย์โดยเภสัชกรในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ทิพย์อนงค์ เกตุฉันท¹, รองพงศ์ โพล้งละ^{2,3}, ธนวรรณ ชื่นจิตต์⁴, โชติรัตน์ นครานุรักษ์⁵

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอำนาจเจริญ

²สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ และศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางการแพทย์ด้านจุลชีพ

และการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

⁴หน่วยเภสัชกรรมคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

⁵ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษารูปแบบของการใช้ยา vancomycin และผลของการให้ความรู้และคำแนะนำการใช้ยา vancomycin ต่อแพทย์โดยเภสัชกรในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย **วิธีการ:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนาเป็นระยะเวลา 12 เดือนในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin ที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เภสัชกรให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยา vancomycin แก่แพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตในประเด็นขนาดการใช้ยาเริ่มต้นและวิธีการติดตามระดับยาในเลือด รวมถึงติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยา vancomycin การศึกษาเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย รูปแบบการสั่งใช้ยา ระดับยา vancomycin และประเด็นการให้คำแนะนำโดยเภสัชกร เช่น การปรับขนาดยาและการติดตามระดับยาในเลือด รวมถึงร้อยละการยอมรับคำแนะนำจากแพทย์ **ผลการวิจัย:** งานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมด 85 ราย (105 ใบสั่งยา) ผู้ป่วยเป็นเพศชายร้อยละ 56.47 อายุเฉลี่ย 66.55 ± 17.44 ปี รูปแบบการใช้ยา vancomycin ในครั้งแรกของการสั่งใช้ยาเป็นการรักษาแบบคาบการณ่วงหน้าร้อยละ 78.10 ผู้ป่วยร้อยละ 51.90 ได้รับยาในขนาดเริ่มต้น 20-35 มก./กก. ระดับยา vancomycin ก่อนให้ยาครั้งถัดไป (C_{trough}) อยู่ในช่วง 10-20 มก./ล. ในผู้ป่วยร้อยละ 56.98 หลังจากได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin ผู้ป่วยมีระดับซีรัมครีเอตินีนสูงขึ้นไปไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.57$) เภสัชกรได้ให้คำแนะนำทั้งหมด 11 ครั้ง และได้รับการยอมรับคำแนะนำทุกครั้ง **สรุป:** การแนะนำรูปแบบการใช้ยา vancomycin ในขนาดเริ่มต้นที่เหมาะสมโดยเภสัชกร ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระดับยา vancomycin ก่อนให้ยาครั้งถัดไป (C_{trough}) อยู่ในเป้าหมายที่กำหนดได้

คำสำคัญ: แวนโคมัยซิน ระดับยาแวนโคมัยซินก่อนให้ยาครั้งถัดไป เภสัชกร หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต การให้ความรู้และคำแนะนำ

รับต้นฉบับ: 19 ก.ค. 2565, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 2 ก.ย. 2565, รับลงตีพิมพ์: 5 ก.ย. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: ทิพย์อนงค์ เกตุฉันท กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอำนาจเจริญ อำเภอเมือง จังหวัดอำนาจเจริญ 37000

E-mail: tipanongg@gmail.com

Dosage Regimen of Vancomycin and the Effect of Education and Providing Advice to Physicians by Pharmacists on Vancomycin in Medical Intensive Care Units at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Tipanong Gatechan¹, Rongpong Plongla^{2,3}, Thanawan Chuenjit⁴, Chotirat Nakaranurack⁵

¹Department of Pharmacy, Amnatcharoen Hospital

²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and Center of Excellence in Antimicrobial Resistance and Stewardship, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

³King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

⁴Clinical Pharmacy Unit, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

⁵Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract

Objective: To study dosage regimen of vancomycin used and the effect of education and providing advice to physicians by pharmacists in Medical Intensive Care Units (MICUs) at King Chulalongkorn Memorial Hospital, The Thai Red Cross Society (KCMH). **Method:** This study was a 12-month retrospective descriptive study in patients aged 18 years and over treated with vancomycin in MICUs ward at KCMH. Pharmacists provided knowledge to physicians in MICU ward on loading dose of vancomycin use and therapeutic drug monitoring, and monitored patients prescribed with vancomycin. The study collected the information on dosage regimen of vancomycin, vancomycin levels, and pharmacists' advices such as dosage adjustments, drug level monitoring, and percentage of the acceptance of advices. **Results:** The study collected data from a total of 85 patients (105 prescriptions). Patients were 56.47% male with mean age 66.55 ± 17.44 years. First prescribing of vancomycin was for an empirical therapy (78.10%). 51.90% of the patients received a loading dose of 20-35 mg/kg. Trough vancomycin level (C_{trough}) in the range of 10-20 mg/l was found in 56.98% of patients. After vancomycin treatment, there was a statistically insignificant increase in serum creatinine ($P=0.57$). A total of 11 recommendations were given by the pharmacists and all were accepted. **Conclusion:** Pharmacists' advices on appropriate loading dose of vancomycin resulted in patients having C_{trough} of vancomycin within the target range.

Keywords: vancomycin, trough vancomycin level, pharmacist, medical intensive care unit, knowledge and advice giving

บทนำ

การติดเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตัวเป็นเวลานาน ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ผิวหนังหรือได้รับการใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ (1) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต พบอัตราการติดเชื้อ MRSA ที่สูง และผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อ MRSA มีอัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤตสูงกว่าผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อ methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 29.1 และ 20.5 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA และกลุ่ม MSSA ที่ $P < 0.01$ ตามลำดับ) รวมถึงพบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA และกลุ่ม MSSA ร้อยละ 36.4 และ 27.0 ($P < 0.01$) ตามลำดับ (2, 3)

vancomycin เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม glycopeptide ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์โดยจับกับ D-alanyl-D-alanine ที่ผนังเซลล์ มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเป็นหลัก เช่น เชื้อ *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Corynebacterium jeikeium*, *Clostridium* spp., *Listeria monocytogenes* และ *Actinomyces* (4) ยานี้เป็นยาต้านจุลชีพหลักที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA (5) ตามแนวทางการรักษาของ Infectious Diseases Society of America (IDSA) ปี พ.ศ. 2563 โดยแนะนำการบริหารยา vancomycin ในขนาดที่สูงในช่วงแรกของการรักษาในผู้ป่วยภาวะวิกฤต (6) เนื่องจากผู้ป่วยภาวะวิกฤตมีโอกาสที่ระดับยาจะต่ำกว่าผู้ป่วยภาวะปกติเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของร่างกาย ส่งผลให้ระดับยาไม่ถึงระดับเป้าหมายในการรักษา (7)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin ควรได้รับการติดตามระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring; TDM) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TDM มีอัตราประสิทธิภาพทางคลินิกสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ TDM [odds ratio = 2.62, 95%CI 1.34–5.11] ($P = 0.005$) รวมถึงสามารถลดอัตราการเกิดพิษต่อไตได้ [odds ratio = 0.25, 95%CI 0.13–0.48] ($P < 0.0001$) (8) การศึกษาบทบาทของเภสัชกรในการดูแลการใช้ยา vancomycin ให้เกิดความ

เหมาะสมในประเทศญี่ปุ่น พบว่า ภายหลังจากปฏิบัติงานของเภสัชกรในการติดตามและให้คำแนะนำการปรับขนาดยา vancomycin พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA มีระดับยาอยู่ในเป้าหมายได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงที่ยังไม่มีเภสัชกรเข้าไปปฏิบัติงาน (9) อย่างไรก็ตามข้อมูลบทบาทของเภสัชกรในการให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยา vancomycin และการตรวจติดตามระดับยาในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตยังมีอยู่อย่างจำกัด

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ได้มีการให้ความรู้และคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยา vancomycin รวมถึงแนะนำการติดตามระดับยา vancomycin ในเลือดโดยเภสัชกร ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตตั้งแต่วันที่ พ.ศ. 2563 ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษารูปแบบของการใช้ยา vancomycin ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตและผลของการให้ความรู้และคำแนะนำการใช้ยา vancomycin แก่แพทย์โดยเภสัชกร ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 18 มกราคม 2565 (COA No.0059/2022)

ตัวอย่าง

เกณฑ์คัดกลุ่มตัวอย่างเข้าในการศึกษา คือ ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีทุกรายที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม 2563 ถึง 31 กรกฎาคม 2564 ซึ่งได้รับการสั่งใช้ยา vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกงานวิจัย คือ ผู้ป่วยที่เวชระเบียนผู้ป่วยไม่สมบูรณ์จนไม่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้

การให้ความรู้และคำแนะนำ

เภสัชกรเฉพาะทางโรคติดเชื้อหรือเภสัชกรคลินิก ให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยา vancomycin ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยวิกฤตแก่แพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตเดือนละ 1 ครั้งตามรอบการหมุนเวียนแพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต โดยความรู้ประกอบไปด้วย 2 หัวข้อ ดังนี้ 1) การบริหารยา vancomycin: สำหรับการบริหารยาในครั้งแรก แนะนำขนาดยา vancomycin 20-35

มก./กก. ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน 2-3 ชั่วโมง (อัตราการบริหารยา vancomycin ไม่เกิน 5 มก./นาที่) โดยอ้างอิงข้อมูลจากแนวทางการใช้ยา vancomycin ของ IDSA ปี พ.ศ. 2563 (6) และ (2) การติดตามระดับยา vancomycin ในเลือด แนะนำ TDM ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา vancomycin โดยแนะนำให้ตรวจติดตามระดับยาในเลือดก่อนให้ยาครั้งที่ 4 แต่สำหรับผู้ป่วยล้างไตแนะนำให้ตรวจติดตามระดับยาในเลือดก่อนการล้างไตครั้งถัดไป และกำหนดเป้าหมายการติดตามระดับยา vancomycin ขึ้นอยู่กับประเภทการติดเชื้อ โดยอ้างอิงจากแนวทางการใช้ยา vancomycin ของ IDSA ปี พ.ศ. 2563(6) และ ESC Guidelines on Infective Endocarditis ปี พ.ศ. 2558 (10) ดังแสดงในตารางที่ 1

เภสัชกรเฉพาะทางโรคติดเชื้อหรือเภสัชกรคลินิก (เภสัชกร) ปฏิบัติหน้าที่ภายใต้โครงการการส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล ดำเนินงานโดยใช้กระบวนการประเมินและให้คำแนะนำในการใช้ยา (prospective audit and feedback) เภสัชกร ทำหน้าที่โดยทบทวนรายชื่อและประวัติของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตที่ได้รับยา vancomycin สัปดาห์ละ 2 วัน โดยประเมินความเหมาะสมของขนาดยาเริ่มต้นของยา vancomycin วิธีการติดตามระดับยาในเลือดและค้นหาปัญหาการใช้ยา vancomycin

เภสัชกรฯ นำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณการใช้ยา vancomycin และปัญหาจากการใช้ยาที่ค้นพบในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต (เช่น การสั่งใช้ขนาดยา vancomycin ที่ไม่เหมาะสม) เดือนละ 1 ครั้งต่อที่มการรักษาคณะผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตในการประชุมพัฒนาคุณภาพ (quality round) ทุกเดือน แต่หากพบว่า แพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตติดตามระดับยาในเลือดไม่เหมาะสมหรือขนาดยา vancomycin ในการรักษาต่อเนื่องไม่เหมาะสม เภสัชกรฯ จะให้คำแนะนำแก่แพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตโดยตรงพร้อมติดตามความเหมาะสมของวิธีติดตามระดับยาในเลือดหรือขนาดการให้ยา vancomycin ในการรักษาต่อเนื่องจนกว่าผู้ป่วยจะหยุดใช้ยา vancomycin หรือถูกจำหน่ายออกจากหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตหรือเสียชีวิต เภสัชกรฯ ลงบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยในแบบบันทึกที่ปกปิดเป็นความลับต่อบุคคลภายนอก กระบวนการให้ความรู้เริ่มครั้งแรกวันที่ 1 สิงหาคม 2563 จนถึงปัจจุบัน สำหรับผลการวิจัยนี้เก็บข้อมูลเป็นระยะเวลา 12 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม 2563 ถึง 31 กรกฎาคม 2564

การเก็บข้อมูล

การวิจัยรวบรวมข้อมูลจากใบสั่งยา ซึ่งหมายถึงคำสั่งของแพทย์ผู้ดูแลและรับผิดชอบผู้ป่วย ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต รวมถึงคำสั่งจากแพทย์ที่มารับปรึกษาจาก

ตารางที่ 1. เป้าหมายระดับยา vancomycin ในการติดเชื้อประเภทต่าง ๆ (6, 10, 11)

ประเภทการติดเชื้อ	เป้าหมายของระดับยา vancomycin
การติดเชื้อ methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) เมื่อ minimum inhibitory concentration (MIC) น้อยกว่า 1 มก./ล.	AUC/MIC = 400 – 600 มก.*ชม./ล.
การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะหรือการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	C _{trough} 10-15 มก./ล.
การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง โรคกระดูกอักเสบติดเชื้อ โรคปอดอักเสบ และภาวะช็อกจากการติดเชื้อ	C _{trough} 15-20 มก./ล.
การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจจากเชื้อ methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	C _{trough} ≥20 มก./ล. และ AUC/MIC > 400 มก.*ชม. /ล.
ในกรณีบริหารยา vancomycin แบบคาดการณ์ล่วงหน้าที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อ	C _{trough} 10-20 มก./ล.

แนะนำให้ C_{trough} ไม่ควรต่ำกว่า 10 มก./ล. เพราะจะเหนียวทำให้เกิดการติดต่อยา vancomycin และ C_{peak} ไม่ควรสูงกว่า 40 มก./ล. เพราะเพิ่มโอกาสการเกิดพิษต่อไต
หมายเหตุ: C_{trough} หมายถึง ระดับยา vancomycin ต่ำสุดก่อนการบริหารยา vancomycin ครั้งถัดไป; C_{peak} หมายถึงระดับยา vancomycin สูงสุดก่อนการบริหารยา vancomycin ครั้งถัดไป; AUC (area under the curve) หมายถึง พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลา

หน่วยต่าง ๆ ที่มีการสั่งใช้ยา vancomycin จนถึงเมื่อมีคำสั่งหยุดใช้ยาดังกล่าวและจะนับเป็นใบสั่งยาใหม่เมื่อมีการปรับขนาดยา การศึกษาเก็บข้อมูลตัวแปรซึ่งมีนิยามดังต่อไปนี้ ปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพเฉลี่ยในการรักษาในผู้ใหญ่หรือ Defined Daily Dose (DDD) คือ หน่วยปริมาณการใช้ยาเฉลี่ยต่อวันสำหรับในข้อบ่งใช้การรักษาของผู้ใหญ่ โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) กำหนดรหัส anatomic therapeutic chemical (ATC) สำหรับยาจากชื่อยาและวิธีบริหารยานั้น (12) โดย DDD ของ vancomycin เท่ากับ 2 กรัม

จำนวนวันที่ใช้ยาต้านจุลชีพต่อครั้งการรักษาหรือ Day of therapy (DOT) ในการศึกษาหมายถึง หน่วยที่แสดงถึงจำนวนวันที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพชนิดหนึ่ง ๆ ต่อครั้งการรักษา โดยจะนับทุกขนาดยาที่ใช้ภายใน 24 ชั่วโมง หากผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพหลายชนิดร่วมกัน ต้องคำนวณจำนวนวันที่ใช้ยาต้านจุลชีพต่อครั้งการรักษาของแต่ละยาต้านจุลชีพ (13) ระดับยา vancomycin (trough concentration; C_{trough}) หมายถึง ระดับยา vancomycin ต่ำสุดก่อนการบริหารยา vancomycin ครั้งถัดไป การศึกษายังเก็บข้อมูลอัตราการยอมรับคำแนะนำจากเภสัชกรโดยแพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 22 (IBM corp., Armonk, NY) สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม แสดงผลด้วยร้อยละ ใช้สถิติ Chi-square test เพื่อทดสอบความแตกต่างของร้อยละของระดับยา vancomycin (C_{trough}) ในช่วงต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มที่บริหารยาขนาดเริ่มต้น

20-35 มก./กก. และกลุ่มที่ไม่ได้รับการบริหารยาขนาดเริ่มต้นดังกล่าว สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณแสดงผลในรูปแบบค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน: standard deviation หรือ SD) หรือค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยควอไทล์: interquartile range หรือ IQR) การศึกษาใช้สถิติ Wilcoxon signed rank test เพื่อทดสอบความแตกต่างของระดับซีรัมครีอะตินีนของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา vancomycin

ผลการวิจัย

ลักษณะของตัวอย่าง

งานวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมด 85 ราย (105 ใบสั่งยา) ข้อมูลทั่วไปของตัวอย่างแสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 56.47) อายุเฉลี่ย 66.55 ± 17.44 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวร่วม ได้แก่ โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดและภาวะเมแทบอลิกซินโดรม (ร้อยละ 89.41 และ 80.00 ตามลำดับ) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรักษาด้วยยา vancomycin (IQR) เท่ากับ 5 (3, 10) วัน ตำแหน่งของการติดเชื้อที่พบสูงสุดคือระบบทางเดินหายใจ (ร้อยละ 27.62) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่พบเชื้อก่อโรคจากสิ่งส่งตรวจที่คาดว่าจะเป็แหล่งของการติดเชื้อ (ร้อยละ 43.81) สำหรับในผู้ป่วยกลุ่มที่พบเชื้อก่อโรค เชื้อ *Enterococcus* spp. เป็นเชื้อสาเหตุที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 11.43 ของใบสั่งยาทั้งหมด)

รูปแบบการใช้ยา vancomycin

จากตารางที่ 2 รูปแบบการใช้ยา vancomycin ในครั้งแรกของการสั่งใช้ที่พบมากที่สุด คือ การสั่งใช้ยาแบบ

ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต จำนวน 85 ราย (105 ใบสั่งยา)

ตัวแปร	จำนวน	ร้อยละ
เพศชาย	48	56.47
อายุ (ปี, ค่าเฉลี่ย \pm SD)	66.55 \pm 17.44	
น้ำหนัก (กก., ค่าเฉลี่ย \pm SD)	59.58 \pm 14.20	
โรคประจำตัวร่วม	78	91.76
โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ^a	76	89.41
ภาวะเมแทบอลิกซินโดรม ^b	68	80.00
โรคมะเร็ง	20	23.53
โรคไต ^c	16	18.82
โรคปอด ^d	9	10.59
ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ^e	6	7.06

ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต จำนวน 85 ราย (105 ไบสังยา) (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน	ร้อยละ
APACHE II score ^f (ค่าเฉลี่ย ± SD)	19.29 ± 5.91	
ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ ^g	51	60.00
มีประวัติติดเชื้อ COVID-19 ^f	6	7.06
ระยะเวลาการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต (วัน, ค่ามัธยฐาน (IQR))	12 (7,23)	
อัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต	20	23.53
การได้รับการรักษาด้วยเครื่องบำบัดทดแทนไต ต่อไบสังยาจำนวน 105 ไบสังยา		
Continuous renal replacement therapy (CRRT)	19	18.10
Sustained low-efficiency hemodialysis (SLED)	14	13.33
ข้อบ่งใช้ ต่อไบสังยาจำนวน 105 ไบสังยา		
แบบคาดการณ์ล่วงหน้าหรือก่อนที่จะทราบผลเพาะเชื้อ (empirical antimicrobial therapy)	82	78.10
แบบเฉพาะเจาะจงหรือหลังทราบผลเพาะเชื้อ (documented antimicrobial therapy)	23	21.90
ตำแหน่งติดเชื้อ ต่อไบสังยาจำนวน 105 ไบสังยา		
ระบบทางเดินหายใจ	29	27.62
การติดเชื้อในกระแสเลือด	27	25.71
ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	15	14.29
การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด	11	10.48
ระบบช่องท้อง	10	9.52
ไม่ทราบตำแหน่งการติดเชื้อ	10	9.52
เชื้อก่อโรคชนิดแบคทีเรียแกรมบวก ต่อไบสังยาจำนวน 105 ไบสังยา		
<i>Enterococcus</i> spp.	12	11.43
<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> spp.	11	10.48
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	7.62
<i>Corynebacterium</i> spp.	5	4.76
<i>Streptococcus</i> spp.	2	1.90
เชื้อก่อโรคร่วมชนิดแบคทีเรียแกรมลบ ต่อไบสังยาจำนวน 105 ไบสังยา		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	9.52
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	7.62
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	5.71
<i>Escherichia coli</i>	5	4.76
<i>Salmonella</i> species	3	2.86
ไม่พบเชื้อก่อโรค (No growth) ต่อไบสังยาจำนวน 105 ไบสังยา	46	43.81
รูปแบบการใช้ยา vancomycin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นต่อไบสังยา จำนวน 105 ไบสังยา		
การสั่งใช้ยา vancomycin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นจำนวน 1 ชนิด	47	44.76
การสั่งใช้ยา vancomycin เพียง 1 ชนิด	36	34.29
การสั่งใช้ยา vancomycin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด	22	20.95

ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต จำนวน 85 ราย (105 ไบสังยา) (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน	ร้อยละ
ยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยา vancomycin ต่อไบสังยา จำนวน 105 ไบสังยา		
meropenem	66	62.86
colistin	22	20.95
piperacillin/tazobactam	2	1.90
cefoperazone/sulbactam	2	1.90
sulbactam	2	1.90
imipenem/cilastatin	1	0.95
ampicillin/sulbactam	1	0.95
fosfomycin	1	0.95

^aโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด: ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก

^bภาวะเมแทบอลิกซินโดรม: ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน ไทรอยด์ผิดปกติ

^cโรคไต: โรคไตเรื้อรัง ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

^dโรคปอด: โรคหืด โรควัณโรคปอด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

^eภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง: ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มีระดับ CD4 <200 เซลล์/ลบ.มม. ได้รับยาที่กดภูมิคุ้มกัน

^fAcute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II Score): คะแนนประเมินผู้ป่วยใหม่ที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อประเมินอัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยวิกฤต คะแนนไม่ได้ใช้ในเรื่องการจัดการผู้ป่วย แต่ใช้แยกความเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันเพื่อช่วยในการเปรียบเทียบการดูแลผู้ป่วย และยังช่วยในเรื่องการประเมินอาการความเจ็บป่วยของผู้ป่วยเพื่อให้ญาติสามารถตัดสินใจในการจัดการดูแลผู้ป่วย (14)

^gภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (15) หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีการติดเชื้อร่วมกับเกิดปฏิกิริยาตอบสนองต่อการติดเชื้อนั้นหรือที่เรียกว่า systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงตามตำแหน่งที่มีการติดเชื้อและอาจส่งผลให้มีการทำงานของอวัยวะล้มเหลว เกณฑ์การวินิจฉัย SIRS มีอย่างน้อย 2 ข้อดังต่อไปนี้ (16) 1) อุณหภูมิร่างกายน้อยกว่า 36 องศาเซลเซียส หรือมากกว่า 38 องศาเซลเซียส 2) อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที 3) อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้งต่อนาที และ 4) ระดับเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือมากกว่า 12,000 เซลล์/ลบ.มม

คาดการณ์ล่วงหน้า (ร้อยละ 78.10) พบการใช้ยา vancomycin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นร้อยละ 65.71 โดย meropenem เป็นยาที่สั่งใช้คู่กับ vancomycin สูงที่สุด (ร้อยละ 62.86) จากข้อมูลทั้งหมด 105 ไบสังยา พบขนาดยาเริ่มต้นของยา vancomycin มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 22.85 (\pm 1.97) มก./กก. ระดับยาเฉลี่ยก่อนการบริหารยาครั้งถัดไป พบค่าเฉลี่ยเท่ากับ 15.63 (\pm 6.15) มก./ล. โดยพบการใช้ยา vancomycin เป็นครั้งแรกที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต จำนวน 79 ไบสังยา (ร้อยละ 75.24) ขนาดยาเริ่มต้นของยา vancomycin มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 19.73 (\pm 4.33) มก./กก. โดยพบว่ามีจำนวน 41 ไบสังยา (ร้อยละ 51.90) ที่มีการสั่งใช้ยาตามที่เภสัชกรได้ให้ข้อมูลแก่แพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต สำหรับขนาดยาในการรักษาต่อเนื่อง

(maintenance dose) ของยา vancomycin มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 14.83 (\pm 4.32) มก./กก./ครั้ง โดยมีความถี่ของการบริหารยาในการรักษาต่อเนื่องที่บริหารยาทุก 12 ชั่วโมง เป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 48.57)

จากไบสังยาจำนวน 93 ไบสังยา พบว่า แพทย์ได้ติดตามระดับยา vancomycin ในเลือดและติดตามได้ตรงตามคำแนะนำของเภสัชกร (ร้อยละ 88.57) และพบว่า ในไบสังยาจำนวน 53 ไบสังยา (ร้อยละ 56.98) ผู้ป่วยมีระดับ vancomycin (C_{trough}) อยู่ในเป้าหมายที่กำหนด รูปแบบการใช้ยาและข้อมูลระดับยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตแสดงในตารางที่ 3

ในกลุ่มที่ได้รับการบริหารยา vancomycin ขนาดยาเริ่มต้น 20-35 มก./กก. พบระดับยา vancomycin (C_{trough})

ตารางที่ 3. รูปแบบการใช้ยาและข้อมูลระดับยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต จำนวน 105 ใบสั่งยา

รูปแบบการใช้ยา vancomycin	จำนวน	ร้อยละ
หอผู้ป่วยที่เริ่มการใช้ยา vancomycin เป็นครั้งแรก ต่อจำนวน 105 ใบสั่งยา		
หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต	79	75.24
หอผู้ป่วยอื่น	26	24.76
เริ่มการใช้ยา vancomycin เป็นครั้งแรกที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต ต่อจำนวน 79 ใบสั่งยา		
ขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) 20-35 มก./กก.	41	51.90
ใบสั่งยา vancomycin ต่อจำนวน 105 ใบสั่งยา		
ขนาดยาในการรักษาต่อเนื่อง (maintenance dose) 15-20 มก./กก./ครั้ง	45	42.86
ความถี่ในการบริหารยา (Interval) ของการรักษาต่อเนื่อง (maintenance dose)		
12 ชั่วโมง	51	48.57
24 ชั่วโมง	44	41.90
48 ชั่วโมง	4	3.81
ระดับยา vancomycin (C_{trough}) ของผู้ป่วยจากใบสั่งยาทั้งหมดที่มีการวัดระดับยาในเลือด (93 ใบสั่งยา)		
น้อยกว่า 10 มก./ล.	18	19.35
ตั้งแต่ 10-20 มก./ล.	53	56.98
มากกว่า 20 มก./ล.	22	23.66
ใบสั่งยาที่ไม่ได้รับการติดตามระดับยาในเลือด ต่อจำนวน 105 ใบสั่งยา	12	11.43

หมายเหตุ C_{trough} หมายถึงระดับยา vancomycin ต่ำสุดก่อนการบริหารยา vancomycin ครั้งถัดไป

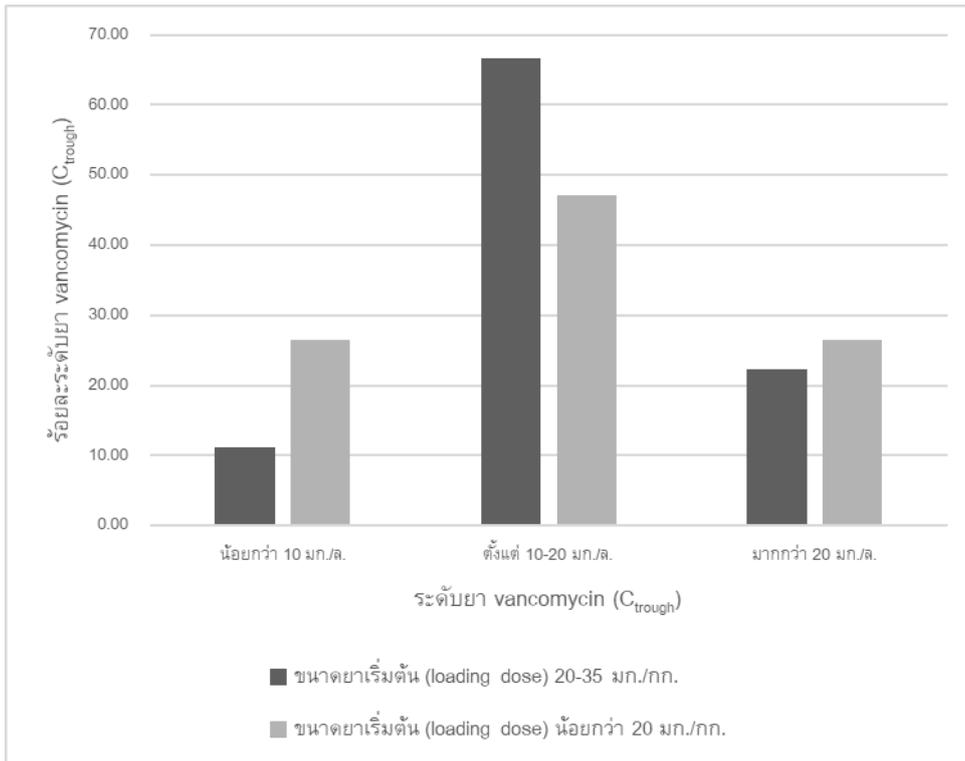
อยู่ในเป้าหมายที่กำหนดคือช่วงตั้งแต่ 10-20 มก./ล. มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการบริหารยา vancomycin ขนาดยาเริ่มต้น 20-35 มก./กก. ($P=0.098$) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 1

หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin พบค่าซีรั่มครีอะตินิน (ค่ามัธยฐาน, IQR) ในวันสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin เท่ากับ 1.14 มก./ล. (0.59, 1.73) ซึ่งมีค่าสูงขึ้นเมื่อเทียบกับ 24-48 ชั่วโมงก่อนเริ่มใช้ยา vancomycin โดยพบค่าซีรั่มครีอะตินิน (ค่ามัธยฐาน, IQR) เท่ากับ 1.03 มก./ล. (0.68, 2.24) ($P=0.570$) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องบำบัดทนแทนไตเนื่องมาจากไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin ภายหลังจากการดำเนินงานการให้ความรู้และติดตามการสั่งใช้ยา vancomycin โดยเภสัชกรเป็นระยะเวลา 12 เดือน เภสัชกรฯ ได้ให้คำแนะนำแก่แพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตทั้งหมด 11 ครั้งและได้รับการยอมรับทุกครั้ง โดยแบ่งเป็นคำแนะนำให้ติดตามระดับยาในเลือด 8 ครั้งและแนะนำขนาดยา vancomycin หลังทราบวาระดับยาในเลือดไม่อยู่ในเป้าหมายที่กำหนด 3 ครั้ง

งานวิจัยนี้พบปริมาณการใช้ยา vancomycin เฉลี่ยในการรักษาในผู้ใหญ่หรือ Defined Daily Dose (DDD) ต่อ 1,000 วันนอน มีค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับ 186.11 (123.30, 358.33) และจำนวนวันที่ใช้ vancomycin ต่อครั้งการรักษาหรือ Day of therapy (DOT) ต่อ 1,000 วันนอน มีค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับ 248.83 (141.83, 511.82) ซึ่งพบอัตราการเข้ายาที่สูงขึ้นในช่วงเดือนกุมภาพันธ์ มีนาคม และมิถุนายนสอดคล้องกันทั้งสองค่า ดังแสดงในรูปที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

การอภิปรายผล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการวิจัยนี้คล้ายคลึงกับผู้ป่วยในการศึกษาของ Alshehri และคณะ ที่ศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการที่ระดับยา vancomycin อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวิกฤต โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายและโรคประจำตัวร่วมที่พบมากที่สุด ได้แก่ โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดและภาวะเมแทบอลิซึมอินโดรม (18) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้และค่า

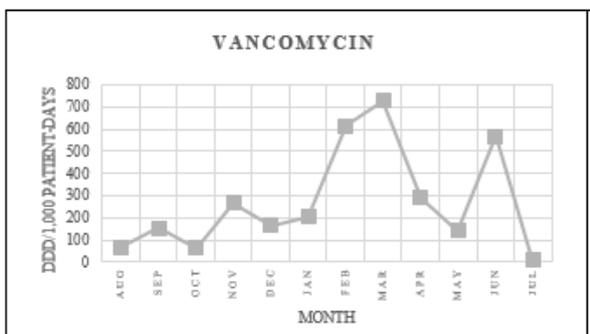


รูปที่ 1. ร้อยละของโบทัสยาที่ผู้ป่วยได้รับการสั่งใช้ยา vancomycin เป็นครั้งแรกที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตจำแนกตามขนาดยาเริ่มต้นและ C_{trough} (N=70 โบทัสยา)

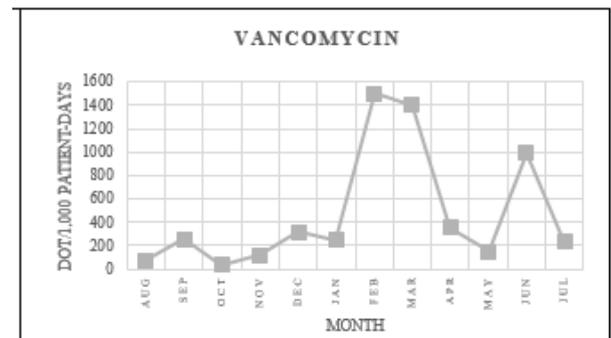
APACHE II score ในงานวิจัยนี้มีคะแนนมากกว่าการศึกษา ก่อนหน้า (19.29 ± 5.91 และ 15.9 ± 7.1 คะแนน ตามลำดับ) รวมถึงภาวะช็อกจากการติดเชื้อที่พบในงานวิจัยนี้ร้อยละ 60 ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้ามีเพียงร้อยละ 15.9 (18)

สำหรับงานวิจัยนี้พบตำแหน่งของการติดเชื้อสูงสุด คือระบบทางเดินหายใจ (ร้อยละ 27.62) ซึ่งคล้ายคลึงกับในการศึกษาของ Hirano และคณะ ในประเทศญี่ปุ่นที่พบตำแหน่งของการติดเชื้อสูงสุดคือระบบทางเดินหายใจ (ร้อยละ 45) (9) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลตำแหน่งของการติดเชื้อ

จากงานวิจัยนี้ไม่เหมือนกับในการศึกษาของ Alshehri และคณะ และการศึกษาของ Ueda และคณะ โดยทั้งสอง การศึกษาพบตำแหน่งการติดเชื้อสูงสุด คือ การติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 60.5 และ 41.1 ตามลำดับ (18, 19) การศึกษานี้พบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่เป็นเชื้อก่อโรคที่แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า โดยการศึกษาของ Alshehri และคณะ และการศึกษาของ Ueda และคณะ พบเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ *Staphylococcus* spp. ร้อยละ 82.8 และ 89.7 (18, 19) ในขณะที่งานวิจัยนี้พบเชื้อ *Enterococcus*



รูปที่ 2. ปริมาณการใช้ vancomycin เฉลี่ยในการรักษาในผู้ใหญ่หรือ Defined Daily Dose (DDD) ต่อ 1,000 วันนอนในรูปแบบรายเดือน



รูปที่ 3. จำนวนวันที่ใช้ vancomycin ต่อครั้งการรักษาหรือ Day of therapy (DOT) ต่อ 1,000 วันนอนในรูปแบบรายเดือน

spp. เป็นเชื้อสาเหตุที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 11.43) สาเหตุอาจเป็นจากการที่การใช้ยา vancomycin ส่วนใหญ่ในการวิจัยนี้ใช้ในข้อบ่งใช้แบบคาดการณ์ล่วงหน้า (ร้อยละ 78.10) ร่วมกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่พบเชื้อก่อโรคจากสิ่งส่งตรวจที่คาดว่าจะเป็แหล่งของการติดเชื้อ (ร้อยละ 43.81) ซึ่งสอดคล้องกับระยะเวลาในการบริหารยา vancomycin ในงานวิจัยนี้คือ ระยะเวลาในการรักษาเฉลี่ย คือ 5 วัน

ในผู้ที่ได้รับการสั่งใช้ยา vancomycin เป็นครั้งแรกที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดยาเริ่มต้น 20-35 มก./กก. และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาในขนาดยาเริ่มต้นดังกล่าว มีระดับยา vancomycin (C_{trough}) อยู่ในเป้าหมายที่กำหนด (10-20 มก./ล.) เท่ากับร้อยละ 66.67 และ 47.06 ตามลำดับ ($P=0.098$) แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดยาเริ่มต้น 20-35 มก./กก. มีระดับยา vancomycin (C_{trough}) อยู่ในเป้าหมายที่กำหนดมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาในขนาดยาเริ่มต้นดังกล่าว สอดคล้องกับการศึกษาของ Ueda และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ในขนาดยาเริ่มต้น 25 มก./กก. และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในขนาดยาเริ่มต้นดังกล่าว มีระดับยา vancomycin ตามกำหนดเป้าหมายในการศึกษาดังกล่าว คือ 10-15 มก./ล. เท่ากับร้อยละ 51.4 และ 38.3 ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ในขนาดยาเริ่มต้น 25 มก./กก. ดังกล่าว มีระดับยา vancomycin ตามกำหนดเป้าหมายมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในขนาดยาเริ่มต้นดังกล่าว ($P=0.103$) (19) ทั้งยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Alshehri และคณะที่พบว่า การได้รับยา vancomycin ขนาดยาเริ่มต้น 25-30 มก./กก. เป็นปัจจัยที่ทำให้ระดับยา vancomycin เข้าเป้าหมายที่ต้องการ (aOR=2.44, 95% CI; 1.11–5.38) (18) สำหรับในงานวิจัยนี้พบว่า ร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับยา vancomycin (C_{trough}) อยู่ในเป้าหมายได้น้อยกว่าการศึกษา ก่อนหน้า(18) สาเหตุอาจเป็นจากผู้ป่วยวิกฤตมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของร่างกายจากภาวะต่าง ๆ เช่น ผู้ป่วยเกิดภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบบริเวณหลอดเลือด ทำให้เกิดการรั่วของสารน้ำออกนอกหลอดเลือด รวมทั้งผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวบางรายอาจมีการทำงานของไตมากกว่าปกติ (augmented renal clearance) สภาวะดังกล่าวมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่มที่ขบหน้า ซึ่งยา vancomycin เป็นยากลุ่มที่ขบหน้า ดังนั้นจากกระบวนการ

ดังกล่าวจึงส่งผลให้ผู้ป่วยวิกฤตมีระดับยา vancomycin ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น (20) การศึกษานี้พบคะแนนเฉลี่ย APACHE II score ของผู้ป่วยสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้า (19.29 ± 5.91 และ 9.8 ± 5.8 ตามลำดับ) (18) เนื่องจากการศึกษานี้ศึกษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลระดับมหาวิทยาลัย รวมถึงการศึกษานี้ทำในช่วงการระบาดโควิด-19 ทำให้พบผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตมากกว่าการศึกษานอื่น จึงอาจส่งผลให้โอกาสที่ระดับยา vancomycin (C_{trough}) อยู่ในเป้าหมายที่กำหนดเป็นไปได้ยากกว่า จากข้อมูลทั้งหมดจึงแนะนำการให้ยา vancomycin ในขนาดยาเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยภาวะวิกฤตตามคำแนะนำของแนวทางการรักษา IDSA vancomycin guideline พ.ศ. 2563 (5) คือ 20-35 มก./กก. เพื่อให้ระดับยาเข้าสู่เป้าหมายของการรักษาได้อย่างรวดเร็ว

งานวิจัยนี้พบระดับยา vancomycin อยู่ในระดับยาเป้าหมายที่ต้องการในการสั่งใช้ยาร้อยละ 56.98 แตกต่างจากการศึกษาของ Hirano และคณะในประเทศญี่ปุ่นที่เภสัชกรเข้าไปปฏิบัติงานภายใต้โครงการ Antimicrobial Stewardship Program โดยใช้กระบวนการประเมินและให้คำแนะนำในการใช้ยาซึ่งเป็นกระบวนการเดียวกันกับที่ใช้ในการศึกษานี้ พบว่า หลังการปฏิบัติงานดังกล่าวทำให้ระดับยา vancomycin อยู่ในเป้าหมาย 10–20 มก./ล. เท่ากับร้อยละ 84 ในขณะที่ก่อนการปฏิบัติงานของเภสัชกรระดับยา vancomycin อยู่ในเป้าหมายร้อยละ 39 ($P<0.01$) โดยสาเหตุที่ส่งผลให้ระดับยา vancomycin ของผู้ป่วยเข้าสู่เป้าหมายมากกว่าการศึกษานี้ อาจเนื่องมาจากลักษณะของประชากรที่ต่างกัน โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตจึงมีโอกาสที่ระดับยาจะต่ำกว่าผู้ป่วยภาวะปกติ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของร่างกายส่งผลให้ระดับยาไม่ถึงระดับเป้าหมายในการรักษา (7) การศึกษาของ Hirano และคณะ จะคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบเฉพาะเจาะจงที่มีผลเพาะเชื้อเป็น MRSA เท่านั้น และมีขนาดการใช้ยา vancomycin เท่ากับ 29.4 ± 11.7 มก./กก./วัน ในขณะที่งานวิจัยนี้มีการใช้ขนาดยาในการรักษาต่อเนื่อง เท่ากับ 22.23 ± 10.96 มก./กก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่า รวมถึงการวัดระดับ C_{trough} ในเลือดของ Hirano และคณะเป็นการวัดระดับยาก่อนการบริหารยาครั้งที่ 5 หรือวันที่ 3 ของการได้รับยา ในขณะที่งานวิจัยนี้วัดระดับ C_{trough} ของยาก่อนการบริหารยาครั้งที่ 4 และในงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยร้อยละ 31.43 ได้รับการบำบัดแทนไตทั้งประเภทเครื่อง CRRT และ SLED ในขณะที่

การศึกษาของ Hirano และคณะ ได้ตัดผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ออก การศึกษานี้จะวัดระดับยาก่อนการบริหารยาครั้งที่ 4 เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะวิกฤต จึงต้องการทราบระดับยาในเลือดให้เร็วที่สุด ระดับยาก่อนการบริหารยาครั้งที่ 4 ถือว่ามีแนวโน้มเข้าสู่สภาวะคงที่แล้ว ในงานวิจัยนี้ได้รับผู้ป่วยที่ใช้เครื่องบำบัดแทนไตร่วมด้วย ซึ่งระดับยาในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสที่จะต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้เครื่องบำบัดแทนไต ซึ่งในการศึกษาของ Hirano และคณะ (9) ได้ตัดผู้ป่วยที่ใช้เครื่องบำบัดแทนไตออก เป็นผลให้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยสูงกว่างานวิจัยนี้

Truong และคณะ ศึกษาผลของการให้ยา vancomycin ขนาด 2 กรัมในขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยวิกฤต ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาในขนาดดังกล่าว ส่งผลให้ระดับยา vancomycin (C_{trough}) เข้าสู่เป้าหมายของการรักษาที่ 15–20 มก./ล. มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา vancomycin ขนาด 2 กรัมเท่ากับ ร้อยละ 33 และ 13 ตามลำดับ ($P=0.08$) โดยพบว่าสามารถเพิ่มระดับยาเฉลี่ย (C_{trough}) จาก 9.8 ± 6.6 มก./ล. เป็น 14.9 ± 6.3 มก./ล. ($P=0.01$) (21) ผลการศึกษาสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ได้แนะนำให้ใช้ยา vancomycin ในขนาด 20-35 มก./กก. สำหรับไบสัปดาห์ที่มีการให้ขนาดยาเริ่มต้นของ vancomycin ตรงตามที่ได้ให้ความรู้ในงานวิจัยนี้ พบว่า ขนาดยาเริ่มต้นเฉลี่ยเท่ากับ 22.85 ± 1.97 มก./กก./ครั้ง และส่งผลให้ระดับยาเฉลี่ย (C_{trough}) เท่ากับ 15.63 ± 6.15 มก./ล. และระดับยา vancomycin (C_{trough}) เข้าเป้าหมายของการรักษาร้อยละ 56.98 โดยสาเหตุที่อาจส่งผลให้ผลการศึกษาของงานวิจัยนี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Truong และคณะ คือ รูปแบบการแนะนำและติดตามการใช้ยา vancomycin ในการศึกษาดังกล่าว ได้มีการทำข้อตกลงกับแพทย์ประจำหอผู้ป่วยวิกฤตถึงการขอความร่วมมือในการให้ยาขนาด 2 กรัมในขนาดเริ่มต้น และหลังจากนั้นจึงมีการติดตามและประเมินระดับยาในเวลาต่อมา ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติของเภสัชกรในงานวิจัยนี้ที่มีการให้ความรู้เกี่ยวกับขนาดยา vancomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตก่อนเพื่อให้แพทย์มีความเข้าใจตรงกับทีมผู้ปฏิบัติงาน ดังนั้นจะเห็นได้ว่าวิธีการให้ความรู้ก่อนการวัดและประเมินผลจะช่วยเพิ่มความร่วมมือของการใช้ยาและทำให้ผลของระดับยาเข้าเป้าหมายที่กำหนดไว้ได้มากขึ้น

สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤต พบการศึกษาของ Hodiamont และคณะ ที่พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา

vancomycin ในขนาดยาเริ่มต้น 25 มก./กก. สามารถบรรลุเป้าหมาย $AUC_{0-24} \geq 400$ มก.*ชม./ล. มากขึ้นเป็นร้อยละ 88.0 เมื่อเทียบกับร้อยละ 53.8 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา vancomycin ในขนาดยาเริ่มต้น 25 มก./กก. ($P<0.001$) (22)

การศึกษาของ Hirano และคณะ พบอัตราการยอมรับโดยรวมของการแนะนำโดยเภสัชกรต่อแพทย์ที่ร้อยละ 88 ในการศึกษาดังกล่าวได้กำหนดหลักเกณฑ์ของการให้คำแนะนำต่อแพทย์ไว้ชัดเจน เช่น ถ้าพบว่า ระดับยา C_{trough} มากกว่า 20 มก./ล. หรือน้อยกว่า 10 มก./ล. หรือพบว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา จะแนะนำให้เปลี่ยนยา (9) ทำให้เพิ่มโอกาสที่จะได้จำนวนคำแนะนำมากกว่า แต่อัตราการยอมรับยังน้อยกว่างานวิจัยนี้มีอัตราการยอมรับคำแนะนำโดยเภสัชกรร้อยละ 100 สำหรับประเภทคำแนะนำในงานวิจัยนี้ได้ให้คำแนะนำในหน้าที่ของเภสัชกรได้แก่ คำแนะนำวิธีการติดตามระดับยา vancomycin ที่ถูกต้องและขนาดยา vancomycin ที่เหมาะสมเพื่อให้ระดับยา vancomycin เข้าเป้าหมายที่ต้องการ จึงอาจได้รับการยอมรับคำแนะนำจากแพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตได้ง่ายกว่าคำแนะนำให้หยุดยาหรือเปลี่ยนยา อีกทั้งในงานวิจัยนี้ได้ให้ความรู้และคำแนะนำแก่แพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตก่อนการประเมิน ทำให้ส่งเสริมความร่วมมือในการใช้ยา vancomycin ได้เหมาะสมมากยิ่งขึ้น และอัตราการยอมรับคำแนะนำโดยเภสัชกรมากขึ้นไปด้วย

ในด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา vancomycin ในงานวิจัยนี้ไม่พบผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องบำบัดแทนไตเนื่องมาจากไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin แต่พบระดับซีรัมครีเอตินีนสูงขึ้นเล็กน้อยซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.570$) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีเภสัชกรดูแลการใช้ยา vancomycin ซึ่งไม่ทำให้อัตราการเกิดพิษต่อไตสูงขึ้น (9) และการศึกษาของ Hodiamont และคณะ พบว่าการให้ยา vancomycin ในขนาดยาเริ่มต้น 25 มก./กก. มีร้อยละการเกิดไตวายเฉียบพลัน (ร้อยละ 37.8) มากกว่าการไม่ได้รับยา vancomycin ในขนาดยาเริ่มต้น 25 มก./กก. (ร้อยละ 28.6) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.48$) (22) อย่างไรก็ตามแม้การศึกษานี้ไม่ได้แสดงข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา vancomycin และอัตราการเกิดพิษต่อไต แต่ข้อมูลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา vancomycin เริ่มต้น 20-35 มก./กก. มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับยา vancomycin (C_{trough}) มากกว่า 20

มก./ล. ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับการบริหารยา vancomycin ขนาดยาเริ่มต้น 20-35 มก./กก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้มีหลายประการ ประการแรกผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่พบเชื้อก่อโรคจากสิ่งส่งตรวจที่คาดว่าจะเป็แหล่งของการติดเชื้อและแม้จะพบเชื้อก่อโรค แนวทางการปฏิบัติงานไม่มีแนวทางการตรวจความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (MIC) ของเชื้อก่อโรคเป็นประจำ ทำให้ไม่สามารถคำนวณค่า AUC/MIC ได้ในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นในงานวิจัยนี้ จึงใช้ระดับยา vancomycin (C_{trough}) เป็นเป้าหมายหลักของการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา vancomycin แทนค่า AUC/MIC อีกทั้งจากการศึกษาของ Deryke และคณะ พบว่า ระดับยา vancomycin (C_{trough}) เท่ากับ 15 มก./ล. เทียบเท่ากับ AUC/MIC > 400 มก. * ชม. /ล. เมื่อ MIC ของเชื้อเท่ากับ 1 มก./ล. (23) จึงนำระดับยา vancomycin (C_{trough}) เป็นเป้าหมายหลักของการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา vancomycin นอกจากนี้การติดตามงานของเภสัชกรมีสัปดาห์ละ 2 ครั้งทำให้มีผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการติดตามการใช้ยา vancomycin เนื่องจากหยุดยาไปก่อนหรือถูกจำหน่ายไปยังหอผู้ป่วยอื่นก่อนถึงวันที่เภสัชกรจะมาปฏิบัติงาน งานวิจัยนี้ยังไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา vancomycin และอัตราความสำเร็จในการรักษาและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin ณ หอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการใช้ยา vancomycin ในการรักษาแบบคาดการณ์และระยะเวลาในการรักษาด้วยยา vancomycin ค่อนข้างสั้น ร่วมกับผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบร่วมด้วย งานวิจัยนี้ยังมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยน้อย ส่งผลให้ไม่สามารถเห็นผลการศึกษามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาพบว่าการสั่งใช้ vancomycin ในขนาดยาเริ่มต้น 20-35 มก./กก. ซึ่งเป็นขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยภาวะวิกฤตตามที่เภสัชกรได้ให้ความรู้และคำแนะนำ ในร้อยละ 51.90 ของใบสั่งยา ดังนั้นควรค้นหาสาเหตุของการไม่สั่งใช้ขนาดยา vancomycin ในขนาดยาดังกล่าว เพื่อเพิ่มความร่วมมือของแพทย์ต่อการใช้ยาในขนาดที่เหมาะสมในผู้ป่วยภาวะวิกฤต งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า เภสัชกรฯ ให้

คำแนะนำแก่แพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตทั้งหมด 11 ครั้งและได้รับการยอมรับร้อยละ 100 อย่างไรก็ตาม ควรเพิ่มความถี่ในการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin ให้มากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เนื่องจากยังพบใบสั่งยาที่มีขนาดยาที่ไม่เหมาะสมและผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการติดตามระดับยาในเลือดก่อนที่ผู้ป่วยจะหยุดใช้ยาหรือถูกจำหน่ายไปยังหอผู้ป่วยอื่น ทั้งนี้เพื่อเพิ่มอัตราความสำเร็จในการรักษา นอกจากนี้ ควรมีเภสัชกรประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต เพื่อให้คำปรึกษาได้ทันเวลาต่อการสั่งใช้ยาของแพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต

สรุป

vancomycin เป็นยาต้านจุลชีพที่ส่วนใหญ่จะถูกสั่งใช้ในการรักษาแบบคาดการณ์ล่วงหน้าและใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต ผู้ป่วยภาวะวิกฤตมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาที่ส่งผลต่อระดับยา vancomycin ดังนั้น ขนาดยาเริ่มต้นที่สูงคือ 20-35 มก./กก. ร่วมกับการติดตามระดับยา vancomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยภาวะวิกฤตจึงมีความจำเป็น เพื่อให้ระดับยาเข้าสู่เป้าหมายที่กำหนดได้มากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เอื้อเฟื้อสถานที่วิจัยและเก็บข้อมูลในครั้งนี้ ขอขอบคุณหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตที่เป็นสถานที่ดำเนินงานวิจัย ฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศที่ให้ข้อมูลการวิจัยและกลุ่มงานเภสัชกรรมคลินิกที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen J, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. Eurosurveillance. 2010; 15: 19688.
2. Hanberger H, Walther S, Leone M, Barie PS, Rello J, Lipman J, et al. Increased mortality associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in the intensive care unit: Results

- from the EPIC II study. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38: 331-5.
3. Abdul-Aziz MH, Alffenaar J-WC, 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: 1127-53.
 4. Barna J, Williams D. The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. *Annu Rev Microbiol*. 1984; 38: 339-57.
 5. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(Supplement_1): S5-S12.
 6. 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; 77: 835-64.
 7. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009; 37: 840-51.
 8. Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013; 8: e77169.
 9. Hirano R, Sakamoto Y, Kitazawa J, Yamamoto S, Tachibana N. Pharmacist-managed dose adjustment feedback using therapeutic drug monitoring of vancomycin was useful for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a single institution experience. *Infect Drug Resist*. 2016; 9: 243.
 10. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36: 3075-128.
 11. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschaher JC, Moellering RC, Jr., Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 325-7.
 12. World Health Organization. Defined Daily Dose (DDD) [online]. 2020 [cited July 8, 2022]. Available from: www.who.int/toolkits/atc-ddd-toolkit/about-ddd.
 13. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 500-6.
 14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-29.
 15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
 16. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1629-38.
 17. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 1535-45.

18. Alshehri N, Ahmed AE, Yenugadhati N, Javad S, Al Sulaiman K, Al-Dorzi HM, et al. Vancomycin in ICU patients with gram-positive infections: Initial trough levels and mortality. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 979.
19. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, et al. Vancomycin loading dose is associated with increased early clinical response without attainment of initial target trough concentration at a steady state in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Clin Pharm Ther.* 2020; 45: 682-90.
20. Cotta M, Roberts J, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva.* 2015; 39: 563-72.
21. Truong J, Levkovich B, Padiglione A. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Internal Med J.* 2012; 42: 23-9.
22. Hodiamont C, Juffermans N, Berends S, van Vesseem D, Hakkens N, Mathôt R, et al. Impact of a vancomycin loading dose on the achievement of target vancomycin exposure in the first 24 h and on the accompanying risk of nephrotoxicity in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 76: 2941-9.
23. DeRyke CA, Alexander DP. Optimizing vancomycin dosing through pharmacodynamic assessment targeting area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration. *Hosp Pharm.* 2009; 44: 751-65.