

# การปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ Augmented Renal Clearance

นพคุณ สุคนธา<sup>1</sup>, ศวิตา พินพาท<sup>2</sup>, เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลเปาโล จังหวัดสมุทรปราการ

<sup>3</sup>สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\*ติดต่อผู้พิมพ์: เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์<sup>1</sup> คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 123 หมู่ที่ 16 ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

อีเมล denpat@kku.ac.th

## บทนำ

ประเด็นของ Augmented Renal Clearance (ARC) ได้ถูกนำเสนอมาตั้งแต่ช่วงปลาย ค.ศ.1970<sup>1</sup> แต่ไม่ได้เป็นที่รู้จักอย่างแพร่หลาย จนกระทั่งในปี 2010 ภาวะ ARC ได้กลับมาเป็นที่ตระหนักถึงเมื่อ Andrew A. Udy ได้นำเสนอ Case series การเกิดภาวะ ARC ในหอผู้ป่วยวิกฤต<sup>2</sup> โดยที่ ARC เป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการกรองของไตเมื่อเทียบกับภาวะปกติ ซึ่งถูกนิยามว่าเป็นการปรากฏการณ์ที่มีการเพิ่มขึ้นของ creatinine clearance มากกว่า 130 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> โดยพบว่าในผู้ป่วยวิกฤตอุบัติการณ์การเกิด ARC ถึงร้อยละ 20 ถึงร้อยละ 65<sup>3</sup> สำหรับการวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐานคือการวัด 24-hr creatinine clearance (CLCr<sub>24hr</sub>) แต่เนื่องจากการวัด CLCr<sub>24hr</sub> นั้นจำเป็นที่จะต้องใช้เวลาในการตรวจวัดอีกทั้งยังไม่นิยมปฏิบัติโดยทั่วไป จึงมีการใช้ 8-hr creatinine clearance (CLCr<sub>8hr</sub>) ทดแทนซึ่งพบว่ามีสหสัมพันธ์และความสอดคล้องที่สูงกับ CLCr<sub>24hr</sub> ในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต<sup>4</sup> ขณะที่การใช้ estimate GFR (eGFR) สามารถใช้เป็นเครื่องมือในการคัดกรองสำหรับภาวะ ARC ได้โดยเฉพาะสมการของ Cockcroft-Gault ที่มีสหสัมพันธ์และความสอดคล้องที่ดีกับ CLCr<sub>24hr</sub><sup>5</sup>

ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC มีแนวโน้มที่จะส่งผลให้ระดับยาในกระแสเลือดอยู่ต่ำกว่าช่วงการรักษา เนื่องจากภาวะ ARC จะส่งผลทำให้เพิ่มอัตราการขับออกของยาผ่านทางไตซึ่งจะทำให้ปริมาณยาในกระแสเลือดลดลง ซึ่งอาจทำให้ไม่เห็นผลการรักษา โดยเฉพาะการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ซึ่งมีความจำเป็นในการปรับขนาดยาหรือความถี่ในการบริหารยาให้เหมาะสมเพื่อที่จะสามารถทำให้ผู้ป่วยมีผลการรักษาที่ดีและเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อยที่สุด

## กลไกการเกิด Augmented Renal Clearance (ARC)

ปัจจุบันยังคงไม่ทราบกลไกในการเกิดภาวะ ARC อย่างแน่ชัดแต่คาดว่าอาจจะเกิดจาก ความผิดปกติจากการทำงานของไตทั้งการกรอง การขับออก และการดูดกลับของไต<sup>6</sup> ทั้งนี้อาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ที่เกิดขึ้นในร่างกาย ทำให้เกิดการหลั่ง cytokines และ proinflammatory mediators ซึ่งนำไปสู่การเกิด vascular resistance และมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ renal blood flow และ Glomerular Filtration Rate (GFR) ทำให้เกิดภาวะ ARC อีกทั้งผู้ป่วยภาวะวิกฤตมักจะได้รับการรักษาด้วยสารน้ำ (intensive fluid therapy) และยาที่ออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อหัวใจ (inotropic drugs)<sup>7</sup> ซึ่งมีผลทำให้เกิด vasodilated, hyperdynamic cardiovascular state และ cardiac output เพิ่มขึ้น อาจทำให้ renal blood flow และ GFR เพิ่มขึ้นได้<sup>8</sup>

## การประเมินความเสี่ยงในการเกิด Augmented renal clearance

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าภาวะ ARC ส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วยภาวะวิกฤต หรือ เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจาก trauma<sup>9</sup>, major surgery<sup>10</sup>, sepsis<sup>11,12</sup>, subarachnoid hemorrhage<sup>13</sup>, stroke<sup>14</sup>, trauma brain injury<sup>8,15</sup>, burn<sup>16-18</sup> หรือ febrile neutropenia<sup>19</sup>

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะ ARC<sup>20,21</sup> ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับปัจจัยด้านอายุ, เพศ, serum creatinine, trauma status, critical illness severity ซึ่งใช้ SOFA score<sup>20</sup> หรือ SAPS II score<sup>21</sup> ในการประเมิน โดยมีหลายการศึกษาที่นำปัจจัยข้างต้นเข้ามาประเมินความเสี่ยงการเกิด ARC ของผู้ป่วยและพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปีหรือน้อยกว่า 56 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บและเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตมีความเสี่ยงมากกว่าในการเกิดภาวะ ARC และผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีภาวะ ARC เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตจากภาวะ trauma หรือ polytrauma มีความเสี่ยงมากที่จะเกิด ARC<sup>20-23</sup> โดยผู้ป่วยที่มีคะแนน SOFA score หรือ SAPS II score ต่ำจะมีความเสี่ยงมากขึ้นที่จะเกิดภาวะ ARC ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษาและสร้างเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงภาวะ ARC ของผู้ป่วยโดยใช้ปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้นพัฒนาเป็น ARC Scoring System<sup>20</sup> และ ARCTIC (Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care) scoring System<sup>23</sup> ซึ่ง ARCTIC score จะจำเพาะสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บ และเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต

ในการประเมินความเสี่ยงในการเกิด ARC โดยใช้ ARC Score หากผู้ป่วยมีคะแนนในช่วง 0-6 แสดงว่าผู้ป่วยนั้น มีความเสี่ยงต่ำที่จะมีภาวะ ARC แต่หากคะแนนอยู่ในช่วง 7-10 แสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะมีภาวะ ARC ซึ่งสามารถพิจารณา ARC score<sup>20,22</sup> ได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ARC score<sup>20,22</sup>

Criteria	Point
Age 50 or younger	6
Trauma	3
SOFA score* ≤ 4	1
0–6 points define to low ARC risk, 7–10 points define to high ARC risk *SOFA score (The Sequential Organ Failure Assessment score)	

ในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะ ARC โดยใช้ ARCTIC score หากผู้ป่วยมีคะแนนน้อยกว่า 6 แสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำที่จะมีภาวะ ARC แต่หากคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 6 แสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะมีภาวะ ARC ซึ่งสามารถพิจารณา ARCTIC score<sup>23</sup> ได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ARCTIC score<sup>23</sup>

Variable	Point
SCr < 0.7 mg/dL	3
Male sex	2
Age < 56 y	4
Age 56–75 y	3
<6 points define to low ARC risk, ≥6 points define to high ARC risk	

ARC score เป็นการประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะ ARC ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต ขณะที่ ARCTIC score เป็นการประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะ ARC ในได้รับการบาดเจ็บ (trauma) และเข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต แต่ทั้งนี้การประเมิน ARC score ต้องใช้ SOFA ในการประเมิน ซึ่งอาจทำให้มีความยากในการประเมินมากกว่า ARCTIC score และเมื่อเปรียบเทียบความไวและความจำเพาะของการประเมินทั้งสองเกณฑ์พบว่า ARC score มีความไว (sensitive) 100% และความจำเพาะ (specific) 71.4%<sup>1</sup> ส่วน ARCTIC score มีความไว (sensitive) 84.3% และความจำเพาะ (specific) 68.2%<sup>23</sup>

## การปรับขนาดยาในผู้ป่วย Augmented renal clearance

ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ Augmented Renal Clearance (ARC) อย่างชัดเจน คณะผู้จัดทำได้ทำการสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับผลกระทบของภาวะ ARC ต่อเภสัชจลนศาสตร์และการปรับขนาดยา ซึ่งในปัจจุบันได้พบข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ในยาในกลุ่ม Antimicrobial agents และ Antiepileptics ซึ่งพบว่ามีการศึกษาดังนี้

### 1. Antimicrobial agents

#### 1.1 Vancomycin

Vancomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่ขับออกทางไตเป็นหลัก มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) และเป็น time-dependent antibiotic เนื่องจาก therapeutic range ที่แคบและเภสัชจลนศาสตร์ที่แปรปรวนของ vancomycin จึงมีการแนะนำให้ทำการตรวจวัดระดับยาในเลือดระหว่างการรักษา เพื่อให้มีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษายาวนานเพียงพอ โดยมี target trough levels เท่ากับ 10-20 mg/L หรือ 15-20 mg/L<sup>24,25</sup> ขึ้นกับข้อบ่งใช้

จากการศึกษาแบบ retrospective ของ Chu และคณะ<sup>26</sup> ที่ได้ศึกษาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อระดับ steady-state trough concentration ( $C_{trough}$ ) ของ vancomycin ในผู้ป่วยจำนวน 292 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มี CLCr < 80 mL/min (Group A) จำนวน 60 คน, CLCr 80-130 mL/min (Group B) จำนวน 69 คน, และ CLCr >130 mL/min (Group C) จำนวน 186 คน โดยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin 1000 mg ทุก 12 ชั่วโมง (การวิจัยนี้ใช้ target trough therapeutic อยู่ในช่วง 10 – 20 mg/L) พบว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่มี CLCr >130 mL/min มี CLCr เฉลี่ย 180.5 mL/min จะมีระดับยา  $C_{trough}$  เฉลี่ย 7.7 mg/L (<10 mg/L) มีระดับยาดต่ำกว่าช่วงการรักษา (subtherapeutic)

และจากการศึกษาแบบ retrospective ของ Minkute และคณะ<sup>27</sup> ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระดับยา vancomycin ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin 1000 - 4000 mg/day จำนวน 39 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC (CLCr >130 mL/min) 18 คน (CLCr เฉลี่ย 150.5 mL/min) และกลุ่มควบคุม (CLCr 90-130 mL/min) 18 คน (CLCr เฉลี่ย 103 mL/min) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC เกิด subtherapeutic มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) (ร้อยละ 34.2 ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC และ ร้อยละ 10.3 ในกลุ่มควบคุม) โดยผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC มีความเสี่ยงในการเกิด subtherapeutic มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุมประมาณสองเท่า (RR 1.84; 95%CI 1.23-2.74;  $P = 0.011$ )

จากผลการศึกษาดังต้นจะเห็นได้ว่าการตรวจติดตามและแปลผลระดับยา vancomycin ในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม มีความจำเป็นอย่างยิ่งในกรณีที่ผู้ป่วยภาวะ ARC

#### 1.2 Beta-Lactam Antibiotics

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Beta-Lactam ทุกตัวเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยขึ้นกับเวลาที่ระดับยาในเลือดเหนือ MIC (time-dependent antibiotic) และมีการขับยาออกทางไตเป็นหลัก โดยในการรักษาทางคลินิกไม่ได้มีการแนะนำให้ทำการตรวจวัดระดับยาในเลือดของยาในกลุ่ม beta-lactam เป็นปกติ<sup>28</sup> แต่ในปัจจุบันพบว่ามีกรรายงานเพิ่มมากขึ้นเกี่ยวกับระดับยาในเลือดที่ต่ำกว่าระดับการรักษาของผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC หรือผู้ป่วยภาวะวิกฤต จึงทำให้มีการศึกษาความแปรปรวนทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตและภาวะ ARC

### 1.2.1 Piperacillin-tazobactam

Piperacillin-tazobactam เป็นยาที่ขับออกทางไตเป็นหลัก ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตเมื่อได้รับยา piperacillin-tazobactam แล้วมีโอกาสเกิด ARC และ subtherapeutic ได้สูง<sup>20,23,29-31</sup> โดย Piperacillin-tazobactam เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยขึ้นกับเวลาที่ระดับยาในเลือดเหนือ MIC (time-dependent antibiotic) ซึ่งมีเป้าหมายของ percent of time free drug remains above the minimum inhibitory concentration (fT>MIC) อยู่ที่ 60% fT>MIC (MIC 16 mg/L)<sup>31</sup> และจากงานวิจัยของ Akers และคณะ<sup>23</sup> ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ piperacillin/tazobactam แบบ prospective cross-sectional study ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตเนื่องจากการบาดเจ็บหรือได้รับการผ่าตัด ซึ่งได้รับ Piperacillin-tazobactam 3-4 g ทุก 6 ชั่วโมงจำนวน 13 คนโดยแบ่งผู้ป่วยตามคะแนน ARC score แล้วประเมิน pharmacokinetic parameters ของยาโดยที่การศึกษานี้ กำหนดเป้าหมายการรักษาไว้ที่ > 50% fT>MIC (MIC 16 mg/L) พบว่าผู้ป่วยจำนวน 5 คนที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิด ARC (ARC score ≤ 6) มี eGFR เฉลี่ย 98.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup> และผู้ป่วยจำนวน 8 คน ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด ARC (ARC score ≥ 7) มี eGFR เฉลี่ย 132.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup> และเมื่อระดับยาถึง steady-state พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิด ARC มีระดับยาในเลือดถึงเป้าหมายการรักษา 92.9% ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด ARC มีระดับยาในเลือดถึงเป้าหมายการรักษาเพียง 37.0% ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.0001) นอกจากนี้ในการทำ Monte Carlo simulation เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด ARC พบว่าขนาดยา 6 g ทุก 6 ชั่วโมง มี %Probability of target attainment (%PTA) 51.8%, ขนาดยา 8 g ทุก 6 ชั่วโมง มี %PTA 64.1%, ขนาดยา 4 g ทุก 4 ชั่วโมง มี %PTA 61.8% และขนาดยา 6 g ทุก 4 ชั่วโมง มี %PTA 79.9% ซึ่งขนาดยาที่กล่าวมานั้นเป็นขนาดยาที่ทำให้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยถึงระดับการรักษา จึงมีการแนะนำขนาดยา piperacillin-tazobactam สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC คือ 4-6 g ทุก 4 ชั่วโมง หรือ 6-8 g ทุก 6 ชั่วโมง<sup>23</sup>

### 1.2.2 Meropenem

Meropenem เป็นยาปฏิชีวนะที่มักถูกใช้สำหรับผู้ป่วยภาวะวิกฤตในหอผู้ป่วยวิกฤต และเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยขึ้นกับเวลาที่ระดับยาในเลือดเหนือ MIC (time-dependent antibiotic)<sup>29,32-38</sup> จาก prospective observational study ของ Ehmann และคณะ<sup>32</sup> ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา meropenem ในการรักษาผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่มีโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจ จำนวน 48 คน โดยจะแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามการทำงานของไต มีผู้ได้รับ meropenem 1000 mg ทุก 8 ชั่วโมง 47 คน และได้รับ meropenem 2000 mg ทุก 8 ชั่วโมง 1 คน โดยมี therapeutic target อยู่ที่ 100% T>MIC หรือ 50% T>4×MIC ที่ MIC 2 mg/L และ 8 mg/L ผลการศึกษาพบว่าที่ therapeutic target 100% T>MIC ผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem 2000 mg ทุก 8 ชั่วโมง มีระดับยาในเลือดถึงเป้าหมาย 38.1% ผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem 1000 mg ทุก 8 ชั่วโมง มีระดับยาในเลือดถึงเป้าหมาย 20.6% และที่ therapeutic target 50% T>4×MIC ผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem 2000 mg ทุก 8 ชั่วโมง มีระดับยาในเลือดถึงเป้าหมาย 27.4% ผู้ป่วยที่ได้รับ meropenem 1000 mg ทุก 8 ชั่วโมง มีระดับยาในเลือดถึงเป้าหมายเพียง 7.17% เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามการทำงานของไตพบว่า ผู้ป่วยที่มี ARC (CLCr,CG > 130 ml/min) ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลย ที่มีระดับยาในเลือดถึง therapeutic target 50%T>4×MIC (MIC 2 mg/L และ 8 mg/L) และ therapeutic target 100%T>MIC (MIC 2 mg/L และ 8 mg/L)

และจาก prospective observational cohort study ของ Nezarat และคณะ<sup>37</sup> ศึกษาาระดับยา meropenem ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC (CLCr,CG > 130 mL/min) จำนวน 16 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มที่ 1 ได้รับ meropenem 1000 mg ทุก 8 ชั่วโมงจำนวน 12 คน ซึ่งมี CLCr,CG เฉลี่ย 181.57 mL/min และกลุ่มที่ 2 ได้รับ meropenem 2000 mg ทุก 8 ชั่วโมง 4 คน ซึ่งมี CLCr,CG เฉลี่ย 188.48 mL/min ภายหลังมีผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 2 คนได้รับ meropenem 2000 mg ทุก 8 ชั่วโมง ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 12 คนและจะมีผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 6 คนที่ถูกนำข้อมูลไปวิเคราะห์ผล โดยที่การศึกษานี้มีเป้าหมายการรักษาที่ 50%fT>MIC (MIC 2 mg/L) ผลการศึกษาพบว่า 72% ของผู้ป่วยทั้งหมดเกิด subtherapeutic โดยที่เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 10 คนคิดเป็น 83% เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 3 คน คิดเป็น 50%

จากงานวิจัยที่สืบค้นทั้งหมดยังไม่เห็นแนวทางแนะนำขนาดยา meropenem มีเพียงการรายงานไว้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC ขนาดยา meropenem 2000 mg ทุก 8 ชั่วโมง สามารถทำให้ระดับยาในเลือดผู้ป่วยถึงเป้าหมายการรักษาได้มากกว่า meropenem

1000 mg ทุก 8 ชั่วโมง ดังนั้นจึงยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์และศึกษาขนาดยา Meropenem ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC ต่อไป

### 1.2.3 Cefazolin

Cefazolin เป็น Time-dependent antibiotic มี target trough levels เท่ากับ 40-70 mg/L<sup>39</sup> จาก observational pharmacokinetic study ของ Roberts และคณะ<sup>39</sup> ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา Cefazolin ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต จำนวน 30 คน ผู้ป่วยมี CLCr เฉลี่ย 163 mL/min โดยทำ Monte Carlo simulations (n=1000) และคำนวณ Probability of target attainment (PTA) ซึ่งมี therapeutic target 50%fT>MIC ที่ MIC ขนาดต่างๆ โดยจำลองใน cefazolin Intravenous ขนาด 1 g ทุก 6 ชั่วโมง, 1 g ทุก 8 ชั่วโมง, 1 g ทุก 12 ชั่วโมง, 2 g ทุก 6 ชั่วโมง, 2 g ทุก 8 ชั่วโมง และ 2 g ทุก 12 ชั่วโมง ที่ CLCr 50, 90, 130 และ 215 mL/min ผลการศึกษาพบว่า เมื่อผู้ป่วยมี CLCr เพิ่มขึ้น %PTA จะลดลง และเมื่อได้รับ Cefazolin ในขนาดที่สูงขึ้น หรือเพิ่มความถี่ในการบริหารยา ผู้ป่วยจะมี %PTA เพิ่มขึ้น และพบว่าผู้ป่วยที่มี CLCr 130 mL/min มี %PTA มากกว่า 80% เมื่อได้รับ Cefazolin 1 g ทุก 6-8 ชั่วโมง หรือ 2 g ทุก 6-8 ชั่วโมง และยังพบว่าผู้ป่วยที่มี CLCr 215 mL/min จะมี %PTA มากกว่า 80% เมื่อได้รับ Cefazolin 2 g ทุก 6 ชั่วโมง

สำหรับยา Cefazolin ยังมีการศึกษาที่จำกัดเกี่ยวกับการแนะนำขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC จึงยังต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์และการศึกษาขนาดยาที่เหมาะสมต่อไป

### 1.2.4 Cefepime

Cefepime เป็นยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้ในการรักษา sepsis และใช้รักษาผู้ป่วยภาวะวิกฤตในหอผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะ ARC ได้ โดยที่ Cefepime เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยขึ้นกับเวลาที่ระดับยาในเลือดเหนือ MIC (time-dependent antibiotics) มี target trough level อยู่ที่ 20 - 30 mg/L<sup>40</sup> จาก prospective study ของ Zasowski และคณะ<sup>41</sup> ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา cefepime ในผู้ป่วย 36 คนซึ่งผู้ป่วย 12 คนมี CLCr >100 mL/min, ผู้ป่วย 12 คน มี CLCr 60 - 100 mL/min, และผู้ป่วย 12 คน มี CLCr 11 - 59 mL/min โดยทำ Monte Carlo simulations (n=5000) และคำนวณ Probability of target attainment (PTA) (การศึกษานี้มี therapeutic target 60%fT>MIC ที่ MIC 0.25 -32 mg/L) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี CLCr 120 mL/min และมี MIC ≤ 8 mg/L เมื่อได้รับ cefepime 2 g ทุก 8 ชั่วโมง ผู้ป่วยมี %PTA มากกว่า 90% ขณะที่ผู้ป่วยที่มี CLCr 130 mL/min และมี MIC 0.25 - 16 mg/L จะมี %PTA มากกว่า 90% เมื่อได้รับ cefepime 2 g ทุก 6 ชั่วโมง เมื่อ CLCr เพิ่มมากขึ้น โอกาสที่ระดับยาในกระแสเลือดของผู้ป่วยจะถึง target level นั้นก็จะลดลงซึ่งทำให้เกิด subtherapeutic ได้แต่ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาใดที่แนะนำขนาดยา Cefepime สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC โดยเฉพาะ

## 1.3 Daptomycin

Daptomycin เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยขึ้นกับขนาดยาและเวลา (concentration-dependent)<sup>42,43</sup> จาก prospective study ของ Falcone และคณะ<sup>44</sup> ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา daptomycin ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตจำนวน 50 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มี ARC 13 คน (CLCr เฉลี่ย 63.7 mL/min) และผู้ป่วยที่มี normal clearance 37 คน (CLCr เฉลี่ย 63.7 mL/min) ผู้ป่วยที่ได้รับ daptomycin 6-8 mg/kg/day เพื่อรักษาการติดเชื้อ (primarily Staphylococcus species-related infections) พบว่า AUC0-24 เฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC (273 mg × h/L) น้อยกว่า AUC0-24 เฉลี่ยของผู้ป่วยที่มี normal clearance (564 mg × h/L) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01) นอกจากนี้ยังแบ่งผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เป็น sepsis จำนวน 28 คน และกลุ่มที่เป็น sepsis จำนวน 22 คน (ผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC ทั้ง 13 คนเป็นผู้ป่วย sepsis) และทำ Monte Carlo simulations (n=5000) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม คำนวณความน่าจะเป็นที่จะได้เป้าหมายที่ต้องการ หรือ cumulative fraction of response (CFR) ซึ่งมี therapeutic target AUC0-24/MIC (MIC≥666) จำลองใน daptomycin 6-10 mg/kg และ fixed doses daptomycin 500-1000 mg ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis มี % CFR ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ sepsis และเมื่อเพิ่มขนาดยา daptomycin สูงขึ้น %CFR จะสูงเพิ่มขึ้นด้วย และผู้ป่วยที่ได้รับ daptomycin 10 mg/kg/day หรือ ขนาดยา ≥ 750 mg/day มี %CFR มากกว่า 90% และพบว่า daptomycin ขนาดปกติมีโอกาสทำให้ระดับยาในกระแสเลือดของผู้ป่วยภาวะวิกฤตต่ำกว่าระดับการรักษาได้ โดยคาดว่าอาจจะเกิดจากภาวะ

ARC ของผู้ป่วยทำให้มีการกำจัดยาออกมากกว่าปกติ ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำและยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดสำหรับ Daptomycin ในผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC จึงต้องมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพิ่มเติมและหาขนาดยาที่เหมาะสมต่อไป

#### 1.4 Aminoglycosides

ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม aminoglycosides มีคุณสมบัติทาง pharmacodynamics เป็น concentration dependent มีการขับออกทางไตเป็นหลักในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง และยังมีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่าง serum creatinine กับค่าครึ่งชีวิตของยาในกลุ่ม aminoglycosides ทั้งหมด<sup>45</sup> เนื่องจากยาปฏิชีวนะในกลุ่มนี้แสดงคุณสมบัติ concentration dependent จึงจำเป็นต้องบริหารยาให้มี Cmax/MIC ratio ให้อยู่ในช่วง 8-10<sup>46</sup> เพื่อให้สามารถกำจัดเชื้อได้ ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะ ARC จะทำให้อัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้นส่งผลทำให้ระดับยาในกระแสเลือดลดลงซึ่งจะส่งผลให้ Cmax/MIC ratio ต่ำลง อาจทำให้การรักษาไม่ได้ผล และอาจเพิ่มอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาได้ ซึ่งจากการศึกษาของ Goboova และคณะ<sup>47</sup> ที่ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วย 204 คนที่มีการใช้ gentamicin พบว่า 13.7% ของผู้ป่วยทั้งหมดมีภาวะ ARC โดยที่มีค่า CLcr เฉลี่ยเท่ากับ 165.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> และร้อยละ 93 ของผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC มีระดับ peak concentration (Cmax) ที่ต่ำกว่าช่วงระดับการรักษาเมื่อให้ยาในขนาดปกติโดยที่มี Cmax เฉลี่ยเท่ากับ 3.38 mg/L และเมื่อปรับขนาดยาจากผลการตรวจวัดระดับยาในเลือดพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มี Cmax เข้าสู่ช่วงการรักษาเพิ่มขึ้นเป็น 72% จากเดิมที่ 7% ทั้งนี้ในการศึกษาของ Colin และคณะ<sup>48</sup> ได้ทำการศึกษารักษา High dose extended interval regimen ของ amikacin ขนาด 20 mg/kg/day ในผู้ป่วยไฟไหม้จำนวน 38 คน โดยพบว่าในผู้ป่วยจำนวน 16 คน ที่มี CLcr >120 ml/min จะมี CL<sub>amikacin</sub> เฉลี่ยอยู่ที่ 178.18 mL/min ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับผู้ป่วยที่มี CLcr <120 ml/min ซึ่งมี CL<sub>amikacin</sub> เฉลี่ยอยู่ที่ 123.49 mL/min ทั้งนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 16 ที่มี Cmax/MIC ratio ≥ 8 และจากการศึกษาของ Aréchiga-Alvarado และคณะ<sup>49</sup> ที่ได้ทำการเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ amikacin ซึ่งได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 63 คนซึ่งแบ่งออกเป็นกลุ่มประชากรสำหรับพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจำนวน 50 คนและกลุ่มตรวจสอบจำนวน 13 คนซึ่งทั้ง 2 กลุ่มมีผู้ป่วยร้อยละ 50 ที่มีภาวะ ARC ซึ่งได้รับ high dose extended interval regimen ของ amikacin พบว่าที่ชั่วโมงที่ 10 หลังจากได้รับ amikacin จะมีระดับยาในกระแสเลือดเข้าใกล้ 0 mg/L ซึ่งอาจทำให้มี post-antibiotic effect (PAE) ไม่ครอบคลุมตลอดช่วงการบริหารยา

เมื่อทำการจำลองเพื่อหาขนาดยาแนะนำโดยแปรผันค่า CLcr และคำนวณ Probability of target attainment (PTA) พบว่าเมื่อ MIC และ CLcr เพิ่มขึ้นจะมี %PTA ที่ต่ำลง และเมื่อเพิ่มขนาดยา amikacin จะเพิ่ม %PTA ให้สูงขึ้นได้ จึงมีความจำเป็นในการเพิ่มขนาดยาหรือความถี่ในการบริหารยากกลุ่ม aminoglycoside ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลในการแนะนำการปรับขนาดยากกลุ่มนี้ที่ชัดเจนในผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC จึงมีความจำเป็นในการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาเพื่อให้มี Cmax/MIC ratio อยู่ในช่วง 8-10 และป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งโดยปกติแล้วจะมีการเก็บตัวอย่างเลือด 1 จุดในช่วง 6-14 ชั่วโมงหลังจากบริหารยาและแปรผลโดยใช้ nomogram<sup>50</sup> ทั้งนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของ CLcr มีความจำเป็นที่จะต้องเก็บตัวอย่างหลาย ๆ จุด<sup>51</sup> โดยที่แนะนำให้เก็บตัวอย่างเลือด 2 จุดที่เวลา 1 ชั่วโมงและ 6-8 ชั่วโมงหลังจากบริหารยาในผู้ป่วยวิกฤต และผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของ CLcr<sup>52</sup>

#### 1.5 Fluoroquinolone

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolones มีคุณสมบัติทาง Pharmacodynamics เป็น concentration dependent และยังคงแสดงคุณสมบัติเป็น time dependent อีกด้วยนั่นคือจำเป็นต้องติดตาม AUC<sub>24hr</sub>/MIC ratio<sup>53</sup> โดยที่มีเป้าหมายอยู่ที่ AUC<sub>24hr</sub>/MIC ratio ≥ 125 ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อร้อยละ 82<sup>54</sup> ขณะที่เมื่อ AUC<sub>24hr</sub>/MIC < 100 พบว่าจะทำให้เกิด antimicrobial resistant โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต<sup>55</sup>

##### 1.5.1 Levofloxacin

Levofloxacin มีการกำจัดออกทางไตเป็นหลักโดยพบว่ากว่าร้อยละ 80 ของ levofloxacin ถูกกำจัดออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง<sup>56</sup> ขณะที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC มีการเพิ่มขึ้นของการกำจัดยา ซึ่งจากการศึกษาของ Kiser และคณะ<sup>57</sup> ที่ได้ทำการศึกษารักษาเภสัชจลนศาสตร์ของ levofloxacin ในผู้ป่วยแผลไฟไหม้รุนแรงจำนวน 11 คน โดยที่ 10 คนได้รับการรักษาด้วย

levofloxacin 750 mg/day และอีก 1 คนได้รับการรักษาด้วย levofloxacin 500 mg/day พบว่าผู้ป่วยจำนวน 7 ที่คนมีภาวะ ARC โดยที่ CLCr เฉลี่ยเท่ากับ 133 ml/min มีการกำจัดออกของยา levofloxacin เฉลี่ยเท่ากับ 10.0 L/hr ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะ ARC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งในกลุ่มที่ไม่มีภาวะ ARC มีการกำจัดออกของยา levofloxacin เฉลี่ยเท่ากับ 6.3 L/hr ขณะที่ CLCr เฉลี่ยเท่ากับ 72 ml/min นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อกำหนด target  $AUC_{24hr}/MIC$  เท่ากับ 125 การใช้ levofloxacin 750 mg/day จะทำให้มีผู้ป่วยถึงเป้าหมายมากกว่า 90% เมื่อเชื่อก่อโรคมี่ MIC < 0.5 µg/ml นอกจากนี้การศึกษาของ Roberts และคณะ<sup>58</sup> ที่ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจำนวน 35 คนแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยวิกฤต 18 คนและกลุ่มที่ไม่ใช่ผู้ป่วยวิกฤต 17 คน ซึ่งพบว่า CLCr เป็นเพียงตัวแปรเดียวในการศึกษาที่มีผลต่อการกำจัดออกของยา levofloxacin และเมื่อทำการจำลองโดยวิธี Monte Carlo simulations และคำนวณ Probability of target attainment (PTA) ของขนาดยา levofloxacin ในผู้ป่วยที่มีค่า CLCr เท่ากับ 30, 70, 130 และ 200 ml/min พบว่าเมื่อมี CLCr ที่สูงขึ้นจะมีค่า PTA ที่ต่ำลง และพบว่าการเพิ่มขนาดยาในการรักษาจะเพิ่มค่า PTA ขณะที่การเพิ่มความถี่ในการบริหารยาสามารถเพิ่มค่า PTA ได้เพียงเล็กน้อย ซึ่งจากการศึกษานี้ได้แนะนำขนาดยา levofloxacin 1 กรัมทุก 24 ชั่วโมงสำหรับรักษาการติดเชื้อ *S. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* และ *S. aureus* ในผู้ป่วยที่มี CLCr > 130 ml/min

## 2. Antiepileptic Drug (AED)

### 2.1 Levetiracetam

Levetiracetam เป็นยากันชักกลุ่มใหม่ (New Antiepileptic Drug) ที่ปัจจุบันมีการใช้อย่างกว้างขวาง levetiracetam มีการกำจัดออกทางไตเป็นหลัก พบว่าประมาณร้อยละ 66 ถูกกำจัดโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง<sup>59</sup> ซึ่งเมื่อเกิดภาวะ ARC ที่จะส่งผลเพิ่มอัตราการกำจัดยาผ่านไตให้สูงขึ้น จนอาจทำให้ระดับยาในเลือดอยู่ต่ำกว่าช่วงการรักษาได้ จากการศึกษาที่มีในปัจจุบันมีรายงานระดับยาในช่วงการรักษา (Therapeutic Range) อยู่ในช่วง 12-46 µg/mL<sup>60</sup>

จาก case report ของ Cook และคณะ<sup>61</sup> พบว่าในผู้ป่วย Traumatic Brain Injury (TBI) หญิงอายุ 22 ปีถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะ ARC ร่วมด้วยโดยมี estimated CLCr เท่ากับ 209.5 ml/min ได้รับ levetiracetam ขนาด 1000 mg ทุก 8 ชั่วโมงพบว่าระดับ levetiracetam ในเลือดเท่ากับ 13 µg/ml และยังไม่สามารถคุมอาการชักได้ โดยในผู้ป่วยรายนี้มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาให้สูงขึ้นถึง 1500 mg ทุก 8 ชั่วโมง หรือคิดเป็น 4.5 g/day เพื่อให้ควบคุมอาการชักได้ (ขณะที่ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 3 g/day) โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใด ๆ ในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sime และคณะ<sup>62</sup> ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ levetiracetam ที่มีภาวะ ARC ซึ่งได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 30 คนโดยมีผู้ป่วย 10 คนได้รับ levetiracetam 500 mg ทุก 12 ชั่วโมง แบ่งเป็น 5 คนได้รับในรูปแบบรับประทาน และอีก 5 คนได้รับยาทางหลอดเลือดดำโดยบริหารยามากกว่า 15 นาที ขณะที่ผู้ป่วยอีก 20 คน ที่เหลือได้รับ levetiracetam 1000 mg ทุก 12 ชั่วโมง แบ่งเป็น 11 คนได้รับในรูปแบบรับประทาน และอีก 9 คนได้รับยาทางหลอดเลือดดำโดยบริหารยามากกว่า 15 นาที ผู้ป่วยในการศึกษานี้มี CLCr<sub>24hr</sub> เฉลี่ยเท่ากับ 157.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> จากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าการเพิ่มขึ้นของ CLCr<sub>24hr</sub> ทุก ๆ 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> จะมีการเพิ่มขึ้นอัตราการกำจัดยา 50% และยังพบว่าการเพิ่มขึ้นของ CLCr<sub>24hr</sub> ทุก ๆ 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> จะมีการลดลงของค่าเฉลี่ย trough concentration 50% นอกจากนี้การจำลองด้วยวิธีของมอนติคาร์โล ในข้อมูลผู้ป่วยที่มี CLCr<sub>24hr</sub> มากกว่า 120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> เมื่อจำลองการให้ยาในขนาดต่าง ๆ ดังนี้ 1000 mg q 12 h, 1000 mg q 8 h, 1500 mg q 12h, 1500 mg q 8 h, 2000 mg q 12 h และ 2000 mg q 8 h พบว่าไม่มีขนาดยาที่ทำการจำลองใดที่มีความน่าจะเป็นที่ระดับยา levetiracetam จะอยู่ในช่วง 12-46 µg/ml ได้มากกว่า 72% จากการศึกษาครั้งนี้ได้ชี้ให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC อาจต้องได้รับ levetiracetam อย่างน้อย 6 g/day นอกจากนี้เมื่อจำลองการให้ยาในขนาด 6 g/day ในกรณีที่มี CLCr<sub>24hr</sub> มากกว่า 130 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความเป็นไปได้ที่ระดับยา levetiracetam จะมากไปกว่า 46 µg/mL

## สรุป

Augmented renal clearance (ARC) เป็นภาวะที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการกำจัดยาที่มากกว่าปกติส่งผลให้ระดับยาในเลือดไม่ถึงระดับการรักษา อาจทำให้เกิดการล้มเหลวในการรักษาและเพิ่มโอกาสในการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยกลไกการเกิด ARC ยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดแต่คาดว่าอาจมีสาเหตุมาจากกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกายทำให้มีการหลั่ง cytokine ออกมาจำนวนมากและส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ cardiac output และ renal blood flow สุดท้ายจึงทำให้ glomerular filtration rate (GFR) เพิ่มขึ้น รวมถึงปัจจัยแวดล้อมหรือกระบวนการรักษาที่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ cardiac output และ renal blood flow ก็อาจทำให้เกิด ARC ได้โดยส่วนใหญ่ภาวะ ARC มักเกิดขึ้นกับผู้ป่วยภาวะวิกฤต เช่น ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเนื่องจาก trauma, major surgery, sepsis, subarachnoid hemorrhage, stroke, trauma brain injury, burn หรือ febrile neutropenia ซึ่งได้มีการศึกษาความเสี่ยงในการเกิด ARC และสร้างเป็นเกณฑ์ในการช่วยประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะ ARC ขึ้นมา ได้แก่ ACR score และ ARCTIC score ซึ่ง ARC score ใช้ในการประเมินผู้ป่วยวิกฤตโดยทั่วไป ส่วน ARCTIC score จะใช้ในการประเมินผู้ป่วยวิกฤตเนื่องจากอาการบาดเจ็บ (trauma) ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตทั้งนี้เพื่อช่วยในการประเมินอาการและปรับยาให้ผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม โดยกลุ่มยาที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษาความสัมพันธ์ของผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC กับระดับยาในกระแสเลือด ได้แก่ ยาที่มีการขับออกทางไตเป็นหลัก และเป็นกลุ่มยาที่มีความสำคัญต่อการรักษาผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งหากระดับยาในกระแสเลือดไม่เพียงพอต่อการออกฤทธิ์ อาจทำให้ผู้ป่วยอาการแย่ลงหรือเกิดการล้มเหลวในการรักษา เช่น กลุ่มยาปฏิชีวนะ (antimicrobial agents) และกลุ่มยากันชัก (antiepileptic drugs) ซึ่งพบว่ายาปฏิชีวนะส่วนใหญ่ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์และขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC ต่อไป ขณะที่พบว่ายาบางกลุ่มยังคงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด (Therapeutic drug monitoring) เพื่อปรับขนาดยาได้แก่ Vancomycin, Aminoglycosides และ Levetiracetam ส่วนยาที่ไม่ได้มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดเป็นปกติเช่น ยากลุ่ม Beta-Lactam Antibiotics และ Fluoroquinolones ปัจจุบันยังคงไม่มีข้อสรุปเป็นแนวทางที่แนะนำขนาดยาในกลุ่มยาเหล่านี้อย่างแน่ชัดในผู้ป่วยที่มีภาวะ ARC มีเพียงคำแนะนำให้ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น ที่ได้มาจากการศึกษาต่าง ๆ ในเบื้องต้นเพื่อให้ระดับยาในกระแสเลือดผู้ป่วยถึงระดับการรักษา และจำเป็นต้องประเมินอาการของผู้ป่วยเพื่อประกอบการปรับขนาดยา ดังนั้นเมื่อพบผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหรือมีภาวะ ARC เกสซอร์และบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักถึงประเด็นที่ระดับยาในกระแสเลือดอาจไม่เพียงพอต่อการรักษา ปรับระดับยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย และควรตรวจวัดระดับยาในเลือดอย่างสม่ำเสมอหากสามารถทำได้ โดยเฉพาะกลุ่มยาปฏิชีวนะ และกลุ่มยากันชักที่มีการกำจัดยาออกทางไต และเป็นยาที่มีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วยภาวะวิกฤต

## เอกสารอ้างอิง

1. Loirat P, Rohan J, Baillet A, Beauvils F, David R, Chapman A. Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin. *N Engl J Med* 1978;299(17):915-919.
2. Udy AA, Putt MT, Shanmugathasan S, Roberts JA, Lipman J. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit: an illustrative case series. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(6):606-608.
3. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(9):1107-1121.
4. Wu CC, Tai CH, Liao WY, et al. Augmented renal clearance is associated with inadequate antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic target in Asian ICU population: a prospective observational study. *Infect Drug Resist* 2019;12:2531-2541.
5. Baptista JP, Neves M, Rodrigues L, Teixeira L, Pinho J, Pimentel J. Accuracy of the estimation of glomerular filtration rate within a population of critically ill patients. *J Nephrol* 2014;27(4):403-410.

6. Udy AA, Morton FJA, Nguyen-Pham S, Jarret P, Lassig-Smith M, Stuart J, et al. A comparison of CKD-EPI estimated glomerular filtration rate and measured creatinine clearance in recently admitted critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *BMC Nephrol* 2013;14:250.
7. Giantomasso D, May CN, and Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest* 2003;124:1053–1059.
8. Giantomasso DD, May CN, and Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:1774–1781.
9. Cherry RA, Eachempati SR, Hydo L, and Barie PS. Accuracy of short-duration creatinine clearance determinations in predicting 24-hour creatinine clearance in critically ill and injured patients. *J. Trauma* 2002;53:267–271.
10. Akers KS, Niece KL, Chung KK, Cannon JW, Cota JM, and Murray CK. Modified augmented renal clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients. *Trauma Acute Care Surg* 2014;77:163.
11. Morbitzer KA, Rhoney DH, Dehne KA, and Jordan JD. Enhanced renal clearance and impact on vancomycin pharmacokinetic parameters in patients with hemorrhagic stroke. *Journal of Intensive Care* 2019;7:51
12. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, and Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int. J. Antimicrob Agents* 2012;39:420–423.
13. May CC, Arora S, Parli SE, et al. Augmented renal clearance in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2015;23:374–9.
14. Udy A, Boots R, Senthuran S, et al. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anest Analg* 2010;111(6):1505–1510.
15. Dias C, Gaio AR, Monteiro E, et al. Kidney-brain link in traumatic brain injury patients? A preliminary report *Neurocrit Care* 2015;22:192–201.
16. Garrelts JC, Peterie JD. Altered vancomycin dose vs. serum concentration relationship in burn patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:9-13.
17. Brater DC, Bawdon RE, Anderson SA, et al. Vancomycin elimination in patients with burn injury. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:631–634.
18. Loirat P, Rohan J, Baillet A, et al. Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effects on the pharmacokinetics of tobramycin. *N Engl J Med* 1978;299:915–919.
19. Hirai K, Ihara S, Kinae A, Ikegaya K, Suzuki M, Hirano K, and Itoh K. Augmented Renal Clearance in Pediatric Patients With Febrile Neutropenia Associated With Vancomycin Clearance. *Ther Drug Monit* 2016;38:393–397.
20. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, and Lipman J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: Identifying at-risk patients. *Crit. Care (Lond. Engl.)* 2013;17:R35.
21. Minville V, et al. Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: A retrospective observational study. *Crit. Care (Lond. Engl.)* 2011;15:R49.
22. Baptista JP, Martins PJ, Marques M, and Pimentel JM. Prevalence and Risk Factors for Augmented Renal Clearance in a Population of Critically Ill Patients. *Journal of Intensive Care Medicine* 2018;1-9.

23. Akers KS, Niece KL, Chung KK, Cannon JW, Cota JM, and Murray CK. Modified augmented renal clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients. *Trauma Acute Care Surg* 2014;77:163.
24. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC 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;66:82–98.
25. Matsumoto K. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* 2013.
26. Chu Y, Luo Y, Jiang M, Zhou B. Application of vancomycin in patients with augmented renal clearance. *Eur J Hosp Pharm* 2019;0:1-4.
27. Minkute R, Briedis V, Steponavičiute R, Vitkauskienė A and Maciulaitis R. Augmented renal clearance – an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2013;38:462–467.
28. Masich AM, Heavner MS, Gonzales JP, and Claeys KC. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations of Beta-Lactam Antibiotics in Adult Critically Ill Patients. *Current Infectious Disease Reports* 2018;20:9.
29. Huttner A, et.al. Augmented renal clearance, low-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2015:1-8.
30. De Cock, et.al. Dose optimization of piperacillin/tazobactam in critically ill children. *J Antimicrob Chemother* 2017:1-10.
31. Beranger A, et.al. Piperacillin Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization in Critically Ill Children with Normal and Augmented Renal Clearance. *Clin Pharmacokinet* 2019;58,223–233.
32. Ehmann L, et.al. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. *Critical Care* 2017;21:263.
33. Onichimowski D. Population pharmacokinetics of standard-dose meropenem in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a prospective observational trial. *Pharmacological Reports* 2020; 72:719–729.
34. Isla A, et.al. Population Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(3):173-180.
35. Carlier M, et.al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Critical Care* 2013;17:R84.
36. Tröger U, et.al. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012;40:370–372.
37. Nezarat F, Kobarfard F, Hassanpour K, Pourheidar E, and Sistanizad M. Evaluation of recommended doses of meropenem in patients with augmented renal clearance, a prospective observational study [Internet]. Authorea. July 2020. [cited 2021 oct 6]. Available form: <https://www.authorea.com/users/346825/articles/472668-evaluation-of-recommended-doses-of-meropenem-in-patients-with-augmented-renal-clearance-a-prospective-observational-study>.

38. Li C, Du X, Kuti JL, and Nicolau DP. Clinical Pharmacodynamics of Meropenem in Patients with Lower Respiratory Tract Infections. *American Society for Microbiology Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007;51(5):1725-1730.
39. Roberts JA, et.al. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of cefazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1495–1502.
40. Chapuis TM, et.al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. Chapuis et al. *Critical Care* 2010, 14:R51.
41. Zasowski E, Bland CM, Tam VH, and Lodise TP. Identification of optimal renal dosage adjustments for high-dose extended-infusion cefepime dosing regimens in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 877–881.
42. Eisenstein BI, Oleson FB Jr, Baltz RH. Daptomycin: from the mountain to the clinic, with essential help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis* 2010; 50(suppl 1):S10–5.
43. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1568–74.
44. Falcone M, Russo A, Venditti M, Novelli A, and Pai MP. Considerations for Higher Doses of Daptomycin in Critically Ill Patients With Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(11):1568–76.
45. MacDougall C. Aminoglycosides. In: Laurence L. Brunton, et al., editors. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. 13<sup>th</sup> ed. McGraw Hill; 2017. [cited 2021 oct 6]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189&sectionid=172485100>
46. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155(1):93-99.
47. Goboova A, Kuzelova M, Fazekas T, Kissova V, Kakosova V, Salkovska L. The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) in optimizing dosage regimens of gentamicin in patients with augmented renal clearance. *Int J Clin Pharm* 2016;38:596.
48. Conil JM, Georges B, Breden A, et al. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(3):226-230.
49. Aréchiga-Alvarado NA, Medellín-Garibay SE, Milán-Segovia RdC, Ortiz-Álvarez A, Magaña-Aquino M, Romano-Moreno S. Population Pharmacokinetics of Amikacin Administered Once Daily in Patients with Different Renal Functions. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2020;64(5):e02178-19
50. Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients?. *BMC Infect Dis* 2014;14:288.
51. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28(7):936-942.
52. Botha FJ, van der Bijl P, Seifart HI, Parkin DP. Fluctuation of the volume of distribution of amikacin and its effect on once-daily dosage and clearance in a seriously ill patient. *Intensive Care Med* 1996;22(5):443-446.
53. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 1999;58 Suppl 2:29-36.

54. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(5):1073-1081.
55. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):521-527.
56. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(2):101-119.
57. Kiser TH, Hoody DW, Obritsch MD, Wegzyn CO, Bauling PC, Fish DN. Levofloxacin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with severe burn injury. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):1937-1945.
58. Roberts JA, Cotta MO, Cojutti P, Lugano M, Della Rocca G, Pea F. Does Critical Illness Change Levofloxacin Pharmacokinetics?. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60(3):1459-1463.
59. Philip NP. Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(11):707-724.
60. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49(7):1239-1276.
61. Cook AM, Arora S, Davis J, Pittman T. Augmented renal clearance of vancomycin and levetiracetam in a traumatic brain injury patient. *Neurocrit Care* 2013;19(2):210-214.
62. Sime FB, Roberts JA, Jeffree RL, et al. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam in Patients with Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage Exhibiting Augmented Renal Clearance. *Clin Pharmacokinet* 2021;60(5):655-664.