

Antimicrobial Dosing Concepts in Patients with Reduced Kidney Function

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภก. วีรชัย ไชยจามร BSc (Pharm), BCP, FACP, BCPS
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

บทนำ

คำนิยามของโรคไต

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยไตวาย

คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ

การประมาณค่าการทำงานของไตสำหรับปรับขนาดยาต้านจุลชีพ

การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

วัตถุประสงค์

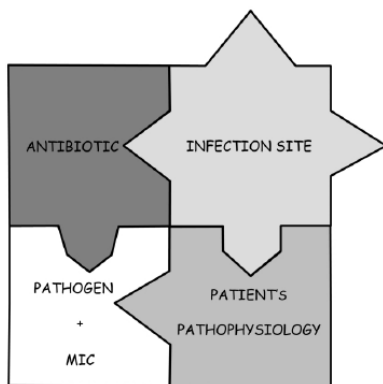
1. เข้าใจนิยามของภาวะไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรัง
2. ทราบคุณสมบัติของยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด
3. เข้าใจการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
4. สามารถประยุกต์จากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ในการกำหนดขนาดยาให้ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องได้

Antimicrobial Dosing Concepts in patients with reduced kidney function

วีรชัย ไชยจามร

บทนำ

การใช้ยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อ จำเป็นต้องพิจารณาจากปัจจัยหลายด้าน ทั้งจากยาต้านจุลชีพและสภาวะผู้ป่วย เชื้อก่อโรค รวมถึงบริเวณที่ติดเชื้อ ในอดีต ปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวกำหนดในการเลือกยาต้านจุลชีพได้แก่ เชื้อก่อโรค ค่า minimum inhibitory concentration (MIC) และความไวของเชื้อ (in vitro antimicrobial susceptibility patterns) แต่การพิจารณาจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้นยังไม่เพียงพอในการดูแลผู้ป่วยภาวะติดเชื้อให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ปัจจัยอื่นที่ต้องพิจารณาร่วมด้วยคือ การมีระดับยาที่เพียงพอในบริเวณที่เกิดภาวะติดเชื้อ (infection site) และพยาธิสภาพของผู้ป่วยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพที่เลือกใช้¹ ดังรูปที่ 1 เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ในการรักษาที่ดี คือ การหายจากภาวะติดเชื้อ การป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา และผู้ป่วยไม่เกิดพิษจากการได้รับยาต้านจุลชีพในขนาดที่ไม่เหมาะสม



รูปที่ 1 ปัจจัยที่ต้องพิจารณาร่วมกันในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพ¹

ในบทความนี้ได้กล่าวถึงพยาธิสภาพของผู้ป่วยโรคไต ทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ โดยเน้นการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยไตวายทั้งสองกลุ่มนี้

คำนิยามของโรคไต

โรคไตสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ โรคไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรัง

โรคไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) หมายถึง ภาวะที่มีการลดลงของอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) อย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปอาจเกิดในระยะเวลาเป็นชั่วโมงจนถึงเป็นสัปดาห์ ทำให้เกิดการสะสมของของเสียในร่างกาย เช่น urea และ creatinine เป็นต้น² สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันยังมีความหลากหลายและไม่ชัดเจน ทำให้เกิดความสับสนในการวินิจฉัย ปัจจุบันจึงริเริ่มการใช้เกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะนี้ เรียกว่า RIFLE criteria³ โดยกลุ่ม Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) ใน

ปี พ.ศ. 2547 และต่อมาในปี พ.ศ. 2550 ได้มีการปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัย RIFLE โดยกลุ่ม Acute Kidney Injury Network (AKIN) เรียกว่า AKIN criteria⁴ ดังแสดงในรูปที่ 2

RIFLE category	Serum creatinine criteria	UO criteria
(A) The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) criteria for the definition and classification of AKI (i.e. RIFLE criteria)		
Risk	Increase in serum creatinine $\geq 1.5X$ baseline or decrease in GFR $\geq 25\%$	<0.5 mL/kg/h for ≥ 6 h
Injury	Increase in serum creatinine $\geq 2.0X$ baseline or decrease in GFR $\geq 50\%$	<0.5 mL/kg/h for ≥ 12 h
Failure	Increase in serum creatinine $\geq 3.0X$ baseline or decrease in GFR $\geq 75\%$ or an absolute serum creatinine ≥ 354 $\mu\text{mol/L}$ with an acute rise of at least 44 $\mu\text{mol/L}$	<0.3 mL/kg/h ≥ 24 h or anuria ≥ 12 h
AKIN criteria		
(B) The proposed Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for the definition and classification of AKI		
Stage 1	Increase in serum creatinine ≥ 26.2 $\mu\text{mol/L}$ or increase to ≥ 150 – 199% (1.5- to 1.9-fold) from baseline	<0.5 mL/kg/h for ≥ 6 h
Stage 2	Increase in serum creatinine to 200 – 299% (>2 – 2.9 fold) from baseline	<0.5 mL/kg/h for ≥ 12 h
Stage 3	Increase in serum creatinine to $\geq 300\%$ (≥ 3 -fold) from baseline or serum creatinine ≥ 354 $\mu\text{mol/L}$ with an acute rise of at least 44 $\mu\text{mol/L}$ or initiation of RRT	<0.3 mL/kg/h ≥ 24 h or anuria ≥ 12 h

รูปที่ 2 เปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตวายเรื้อรัง RIFLE และ AKIN⁵

โรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease) หมายถึง ภาวะที่มีความผิดปกติของไตในเชิงคุณภาพและ/หรือ ปริมาณ โดยจำกัดความของโรคไตเรื้อรังตามสมาคม Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ในปีพ.ศ. 2556 หมายถึง ความผิดปกติของไตนานติดต่อกันเกิน 3 เดือน และมีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งในสองข้อต่อไปนี้^{6, 7}

1. มีภาวะไตผิดปกติในเชิงคุณภาพอย่างใดอย่างหนึ่งเป็นเวลานานติดต่อกันเกิน 3 เดือน ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจจะมีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ผิดปกติหรือไม่ก็ได้ โดยมีลักษณะตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - การตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ โดยผลตรวจ albumin excretion rate (AER) ที่มากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ albumin creatinine ration (ACR) ที่มากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อกรัม
 - การตรวจพบความผิดปกติของ urine sediment
 - การตรวจพบความผิดปกติของอิเล็กโตรไลต์หรือผลตรวจที่เกี่ยวข้องกับภาวะความผิดปกติของท่อไต
 - การตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจชิ้นเนื้อไต
 - การตรวจพบความผิดปกติทางโครงสร้างจากภาพถ่ายรังสี
 - ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

2. มีค่า GFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ติดต่อกันเกิน 3 เดือน

สามารถสรุประยะความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังได้ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระยะของความรุนแรงในโรคไตเรื้อรัง⁸

				ค่าอัลบูมินในปัสสาวะ		
				1 ปกติถึงเพิ่มขึ้น เล็กน้อย	2 เพิ่มขึ้นปาน กลาง	3 เพิ่มขึ้นมาก
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
ระดับ GFR (ml/min/1.73m ²)	1	GFR ปกติหรือเพิ่มขึ้น	> 90			
	2	GFR ลดลงเล็กน้อย	60-89			
	3a	GFR ลดลงเล็กน้อยถึง ปานกลาง	45-59			
	3b	GFR ลดลงปานกลางถึงมาก	30-44			
	4	GFR ลดลงมาก	15-29			
	5	ไตวายระยะสุดท้าย	< 15			

ความเสี่ยงน้อย
 ความเสี่ยงปานกลาง
 ความเสี่ยงสูง
 ความเสี่ยงสูงมาก

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไต

1. การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

1.1. Bioavailability⁸ คำว่า bioavailability ในที่นี้หมายถึง ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จากการบริยายในรูปแบบที่ไม่ใช่ทางหลอดเลือด การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ทางด้านนี้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังคงมีจำกัด พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัญหาการดูดซึมยาจากทางระบบทางเดินอาหาร ส่งผลให้ bioavailability ลดลง ซึ่งเกิดจากอาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะ diabetic gastroparesis และภาวะลำไส้บวม เป็นต้น นอกจากนี้การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนในโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การใช้ยาลดกรด เช่น sodium bicarbonate หรือ citrate ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ลดการดูดซึมของยาที่อาศัยสภาวะความเป็นกรดในการดูดซึม รวมทั้งยาจับฟอสเฟตที่อาจไปรบกวนการดูดซึมของยา

ชนิดต่างๆ ได้ นอกจากนี้กระบวนการ first-pass metabolism อาจลดลงจากภาวะ uremia ส่งผลให้ระดับยาต้านจุลชีพชนิดรับประทานในเลือดสูงขึ้น เป็นต้น

- 1.2. การกระจายยา (distribution) ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, Vd) ของยาส่วนใหญ่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะปานกลางถึงรุนแรง รวมถึงผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมกับเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน² ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปริมาตรการกระจายของยาในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD)²

ยา	ค่าปกติ (ลิตรต่อกิโลกรัม)	ผู้ป่วย ESRD (ลิตรต่อกิโลกรัม)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลง จากค่าปกติ (%)
ค่า Vd เพิ่มขึ้น			
Amikacin	0.20	0.29	45
Cefazolin	0.13	0.17	31
Cefoxitin	0.16	0.26	63
Cefuroxime	0.20	0.26	30
Dicloxacillin	0.08	0.18	125
Erythromycin	0.57	1.09	91
Gentamicin	0.20	0.32	60
Vancomycin	0.64	0.85	33
ค่า Vd ลดลง			
Chloramphenicol	0.87	0.60	-31
Ethambutol	3.7	1.6	-57

ปริมาตรการกระจายยาที่เพิ่มขึ้นจากการที่ปริมาณยาในหลอดเลือดลดลง⁹ อาจเกิดจากการจับกับโปรตีนของยาลดลง การจับกันระหว่างเนื้อเยื่อกับยาเพิ่มขึ้น หรือการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยา เช่น อัตราส่วนระหว่างน้ำทั้งหมดในร่างกายต่อน้ำหนักตัวรวม และสถานะสารน้ำในร่างกาย เป็นต้น โดยทั่วไปปริมาณ albumin ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายมีจำนวนลดลง ทำให้การจับกันระหว่าง albumin กับยาในกลุ่ม acidic drug ลดลง และเป็นเหตุให้ระดับยาในรูปอิสระเพิ่มสูงขึ้น ขณะที่ยาในกลุ่ม basic drug ซึ่งจับกับโปรตีน

α_1 – acid glycoprotein ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการกระจายตัวของยากลุ่มนี้หรือเปลี่ยนแปลงน้อยมาก^{2,9} ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อัตราส่วนยาในรูปอิสระของยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย²

ยา	ค่าปกติ	ผู้ป่วย ESRD	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงจากค่าปกติ (%)
Cefazolin	16	29	81
Cefoxitin	27	59	119
Ceftriaxone	10	20	100
Dicloxacillin	3	9	200
Doxycycline	12	28	133
Sulfamethoxazole	34	58	71

สำหรับยาที่มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดสูง อาจมีระดับยาในรูปอิสระมากขึ้น โดยเฉพาะภาวะ uremia เป็นผลให้ยาจับกับโปรตีนในเลือดลดลง ปริมาณยาในรูปอิสระจึงสามารถจับกับตัวรับได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อยาในรูปอิสระที่เพิ่มมากขึ้น ยาจะถูกขจัดออกจากร่างกายมากขึ้นในทิศทางเดียวกันจากกระบวนการบำบัดทดแทนไตและการ metabolism ที่ต่ำ⁸

นอกจากนี้การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา ทำให้ปริมาตรการกระจายตัวของยาเปลี่ยนแปลงได้ จากการแย่งจับที่โปรตีนในร่างกายชนิดเดียวกันของยาทั้งสองชนิด อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรการกระจายตัวของยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เกิดขึ้นนั้นไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกมากนัก^{2,8,9}

1.3. การเมตาบอลิซึมและการขจัดยา (metabolism and elimination) ยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่ถูกขจัดผ่านทางตับและไต⁸ ดังนั้นการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปจึงส่งผลต่อการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า intrarenal และ hepatic metabolism (nonrenal clearance) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และส่งผลต่อ systemic clearance ของยาบางชนิด^{10,11} ตัวอย่างเช่น พบการทำงานของระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ 2C6, 2C11, 3C11, 3A1 และ 3A2 ลดลง เป็นต้น⁹ โดยทั่วไปการลดลงของ nonrenal clearance มีความสัมพันธ์กับการลดลงของ renal clearance รวมทั้งการลดลงของ nonrenal clearance ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

มากกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน^{2,9} ขณะที่กระบวนการเมตาบอลิซึมอื่นๆ ที่เกิดขึ้นที่ตับ ได้แก่ glucuronidation, sulfated conjugation และ oxidation ไม่พบการเปลี่ยนแปลงจากภาวะ uremia⁹

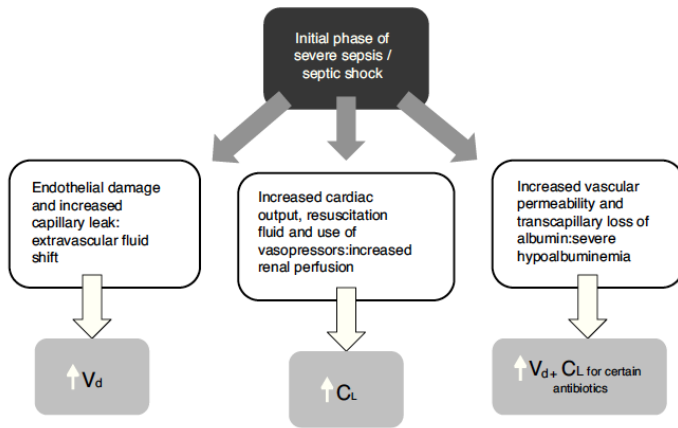
สำหรับการกรองของไต และกระบวนการ tubular secretion ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีผลอย่างมากต่อกระบวนการขจัดยาในร่างกาย ในกรณียาที่ถูกขจัดยาผ่านทางกรองของไตเป็นหลัก ค่า systemic clearance ของยาจะลดลงสัมพันธ์กับอัตราการกรองที่ลดลง ปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ได้แก่ สัดส่วนของยาที่ถูกขจัดทางไตในรูปแบบ และการทำงานของไตในขณะนั้น⁹

2. การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงไม่สามารถนำข้อมูลของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและอาสาสมัครสุขภาพดีมาอธิบายหรือประกอบการตัดสินใจในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมได้ทั้งหมด การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ปริมาณการกระจายยา และการขจัดยาทางไต ขณะที่กระบวนการเมตาบอลิซึมมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก⁹

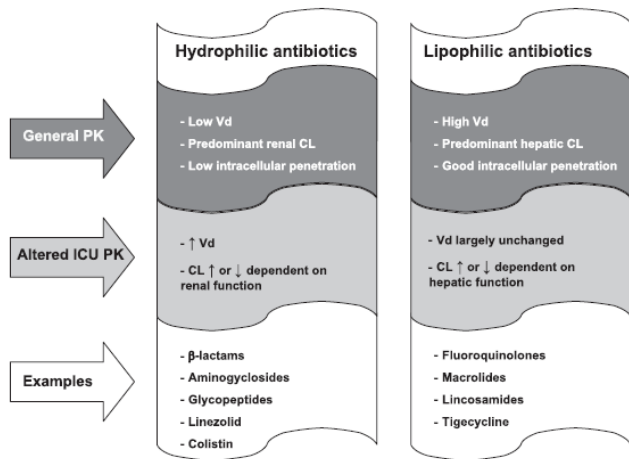
สาเหตุหลักของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ คือภาวะ sepsis โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยภาวะ sepsis ได้แก่ ปริมาณการกระจายของยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มสูงขึ้น จากการรั่วของสารน้ำในหลอดเลือดไปยัง extracellular มากขึ้น การจับกับโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงไป และ systemic clearance ลดลงจากภาวะตับหรือไตวาย^{9, 12}

การตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดขึ้นในภาวะ sepsis ในช่วงแรก ส่งผลให้ระดับ albumin ในเลือดเพิ่มขึ้น เกิดการรั่วของสารน้ำและเกิด third space ร่างกายจึงมีการปรับตัวโดยการเพิ่มขึ้นของ cardiac output ค่า creatinine clearance และ drug clearance ในช่วงนี้ ขณะที่ภาวะ sepsis ในช่วงหลังที่เป็นผลมาจากการไม่สามารถควบคุมภาวะ sepsis ที่เกิดขึ้นได้ จะเกิดภาวะตับหรือไตวายจากการขาดเลือดไปเลี้ยงยังอวัยวะต่างๆ นอกจากนั้นการที่เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลงจากภาวะ sepsis อาจทำให้ปริมาณการกระจายยาลดลง ขณะที่การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability, interstitial edema การรักษาด้วยสารน้ำปริมาณมากในภาวะ sepsis และ septic shock ส่งผลให้ปริมาณการกระจายยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มมากขึ้น⁹ โดยสามารถสรุปผลของภาวะ sepsis ในช่วงแรกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านจุลชีพได้ดังรูปที่ 3¹³ และความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาด้านจุลชีพต่อเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต แสดงในรูปที่ 4¹⁴



V_d – volume of distribution CL – clearance

รูปที่ 3 พยาธิสรีรวิทยาในช่วงแรกของภาวะ sepsis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ¹³



รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายน้ำและไขมันของยาต้านจุลชีพต่อการเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทั่วไปกับผู้ป่วยวิกฤต¹⁴

นอกจากนั้นในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา และ systemic clearance ได้แก่ การลดลงของเลือดไปเลี้ยงตับจากภาวะ shock-liver การใช้ยาปัสสาวะลดเลือด และ/หรือ ภาวะ sepsis ที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ โรคตับแข็ง หรือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจากการใช้ยากลุ่ม CYP inhibitors หรือ inducers เป็นต้น⁹

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยไตวาย

การกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพอาศัยการพิจารณาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ร่วมกับข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ของยา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ลดหรือป้องกันการดื้อยาของเชื้อจุลชีพ โดยการประเมินศักยภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพมักจะพิจารณาจาก MIC ซึ่งเป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพในสภาพแวดล้อมแบบนอกร่างกาย (in vitro) เป็นหลัก และการประเมิน

ประสิทธิภาพของยาจะใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยพารามิเตอร์ที่มีบทบาทสำคัญ คือ ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดกับเวลา (the peak concentration level, C_{max}) ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด (the trough concentration level, C_{min}) และ พื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the concentration time curve, AUC) การประยุกต์รวมค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวเข้ากับค่า MIC จะให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่สามารถนำมาใช้ในการแสดงถึงความสามารถและประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาด้านจุลชีพ พารามิเตอร์ทาง PK/PD (รูปที่ 5)¹⁵⁻¹⁶ ได้แก่

1. Peak/MIC ratio ซึ่งคำนวณได้ดังสมการที่ 1

$$\text{Peak/MIC ratio} = C_{max}/\text{MIC}$$

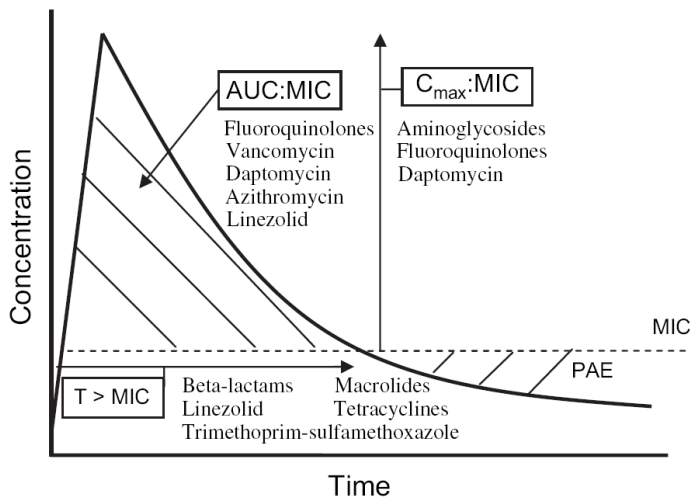
สมการที่ 1

2. $T > \text{MIC}$ คือ ช่วงเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่สูงกว่าค่า MIC

3. 24h-AUC/MIC ratio ซึ่งคำนวณได้ดังสมการที่ 2

$$24\text{h-AUC/MIC ratio} = \text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$$

สมการที่ 2



รูปที่ 5 แสดงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาด้านจุลชีพ¹⁶

คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อของยาด้านจุลชีพ¹⁷

พารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้อธิบายถึงความสามารถในฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ ได้แก่ time dependent bactericidal activity, concentration dependent bactericidal activity และ post antibiotic effect

1. **Time dependent หรือ concentration independent bactericidal activity** หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่ไม่ได้แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสเนื่องจากความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะถึงจุดอิ่มตัวที่ความเข้มข้นประมาณ 2-4 เท่าของ MIC ถ้าความเข้มข้นของยามากกว่า 2-4 เท่าของ MIC เชื้อแบคทีเรียจะไม่ถูกฆ่าด้วยอัตราเร็ว หรือปริมาณที่มากขึ้น ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาในกลุ่มนี้จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่แบคทีเรียสัมผัสกับยา ความเข้มข้นของยาที่สูงกว่าค่า MIC ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีคุณสมบัติดังกล่าวได้แก่ ยาในกลุ่ม β -lactam, macrolide (ยกเว้น azithromycin), glycopeptide (เช่น vancomycin), clindamycin เป็นต้น

2. **Concentration dependent bactericidal activity** หมายถึง ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพที่แปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งหมายความว่าความเข้มข้นของยาที่สูงกว่า MIC มากเท่าไร จะยิ่งทำให้เชื้อแบคทีเรียถูกฆ่าด้วยอัตราเร็วที่เร็วยิ่งขึ้นและในปริมาณที่มากขึ้น ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์ดังกล่าว ได้แก่ ยาในกลุ่ม aminoglycoside, fluoroquinolone และ metronidazole

3. **Post antibiotic effect (PAE)** หมายถึง ความสามารถของยาต้านจุลชีพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับยาในระดับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้อยู่ระยะหนึ่ง และเมื่อความเข้มข้นของยาลดลงจนต่ำมากหรือไม่มียาเหลืออยู่อีก แต่เชื้อแบคทีเรียยังคงถูกยับยั้งต่อไปอีกระยะหนึ่ง ระยะเวลาดังกล่าวเรียกว่า PAE โดยทั่วไปแล้วยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียโดยกลไกการยับยั้งการสร้าง DNA หรือโปรตีน เช่น ยาในกลุ่ม aminoglycoside หรือ fluoroquinolone มักจะมี PAE ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบค่อนข้างยาว ส่วนยาต้านจุลชีพที่มีการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ เช่น ยาในกลุ่ม β -lactams (ยกเว้นยาในกลุ่ม carbapenem) มักจะไม่มี PAE ต่อเชื้อแกรมลบ แต่จะมี PAE ต่อเชื้อ staphylococci ซึ่งเป็นเชื้อแกรมบวก

ผลจากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบความสัมพันธ์ระหว่างค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์กับประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาต้านจุลชีพ โดยพบว่า ค่า $\%T > MIC$ เป็นค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ดีที่สุดในการทำนายผลของการฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบของยาในกลุ่ม β -lactams

ข้อมูลในสัตว์ทดลองที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในเลือดต่ำแสดงให้เห็นว่าในกรณีเลือกให้ยาที่ไม่มี PAE หรือมี PAE สั้นมากต่อเชื้อแบคทีเรีย เพื่อให้ผลในการรักษาที่สั้นนั้นต้องการ %T > MIC ประมาณร้อยละ 90-100 ของระยะห่างของการให้ยา และในกรณีที่เลือกให้ยาที่มี PAE ค่อนข้างยาวต่อเชื้อแบคทีเรียควรมีค่า %T > MIC ประมาณร้อยละ 50-60 ของระยะห่างของการให้ยา

ขณะที่ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีภูมิคุ้มกันปกติพบว่า ยาในกลุ่ม penicillin, cephalosporin และ carbapenem จะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ดีที่สุด เมื่อค่า %T > MIC ของยา ประมาณร้อยละ 25-43, 25-40, และ 20 ของระยะห่างของการให้ยาตามลำดับ

สำหรับยาในกลุ่ม fluoroquinolone พบว่าทั้ง AUC/MIC และ C_{max}/MIC มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ โดย C_{max}/MIC ที่สัมพันธ์กับการกำจัดเชื้อที่ดีควรมีค่าประมาณ 10-12 และยังพบว่า C_{max}/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการดื้อยา fluoroquinolones ของเชื้อแบคทีเรียระหว่างการรักษาได้

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า AUC/MIC และ %T > MIC มีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม aminoglycoside ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในมนุษย์พบว่า C_{max}/MIC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 8-10 สามารถลดการดื้อยา aminoglycosides ระหว่างการรักษาได้⁷

จากความรู้เรื่องเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ สามารถแบ่งยาต้านจุลชีพออกได้เป็น 3 กลุ่ม¹⁴ ดังแสดงในรูปที่ 6

Antibiotics	β -lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid	รูปที่ 6 แสดงรูปแบบการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพและค่าพารามิเตอร์ทาง PK/PD ¹⁴
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence	
Optimal PD parameter	T > MIC	$C_{max}:MIC$	AUC _{0-24}:MIC}	

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under curve; PD, pharmacodynamics; C_{max} , maximum concentration.

ปริมาตรการกระจายยาที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน และ/หรือไตเรื้อรังอาจส่งผลกระทบต่อระดับยาสูงสุด และมีผลต่อการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีคุณสมบัติ concentration dependent bactericidal activity เช่น ยาในกลุ่ม aminoglycoside และ fluoroquinolone ดังนั้นการกำหนดขนาดและระยะห่างการบริหารยาควรพิจารณาถึงค่า PAE ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม PAE ของการบริหารยาในกลุ่ม aminoglycoside แบบวันละครึ่งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้

ปรับขนาดยาทั้งในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันและเรื้อรังได้⁹ ดังนั้นการกำหนดขนาดยาต้านจุลชีพกลุ่มนี้ควรพิจารณาจากระดับยาสูงสุดที่ต้องการ ปริมาณการกระจายยา และค่า MIC ส่วนระยะห่างการให้ยาควรพิจารณาจาก total systemic clearance รวมทั้งการขจัดยาจากกระบวนการบำบัดทดแทนไต และค่า PAE ร่วมกัน

โดยสรุป การเข้าถึงพารามิเตอร์ต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในผู้ป่วยไตวาย นอกเหนือจากการทำงานของไต ยังคงต้องคำนึงถึงบริเวณและความรุนแรงของการติดเชื้อ น้ำหนักตัวของผู้ป่วย สภาพของระบบภูมิคุ้มกัน เกสซ์ จลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ และค่า MIC ของเชื้อ เป็นต้น

การประมาณค่าการทำงานของไตสำหรับปรับขนาดยาต้านจุลชีพ

อัตราการกรองของไตจัดเป็นตัวแทนที่ดีในการประเมินการทำงานของไตในภาพรวม ค่า GFR ในคนปกติมีค่าประมาณ 130 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรในผู้ชายและ 120 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรในผู้หญิง โดยค่า GFR สัมพันธ์กับอายุ เพศ และขนาดร่างกาย¹⁸ ดังนั้นการประมาณค่าการทำงานของไตในที่นี้จึงเป็นการประมาณอัตราการกรองของไต ในทางทฤษฎี อัตราการกรองของไตสามารถวัดจากค่า inulin clearance ในเลือดหรือปัสสาวะ โดยที่ inulin จัดเป็น ideal filtration marker หรืออาจเลือกใช้สารจากภายนอกชนิดอื่น เช่น iothalamate, EDTA หรือ iohexol เป็นต้น แต่ในทางปฏิบัติการหาค่า clearance จากสารจากภายนอกมีความยุ่งยาก ซับซ้อน และเสียค่าใช้จ่ายมาก¹⁸ ดังนั้นจึงมีการเลือกใช้ marker ในร่างกายมาประมาณการทำงานของไต โดยวิธีที่นิยมมากที่สุดคือการใช้ค่า creatinine จากเลือด (Scr) เนื่องจากเป็นค่าที่ตรวจวัดง่าย และราคาไม่แพง อย่างไรก็ตามค่า Scr ไม่สามารถแสดงถึง GFR ได้ดีเพียงพอ¹⁹ เนื่องจากมีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลกระทบต่อค่า Scr เช่น อาหารที่รับประทาน การใช้ยาบางชนิด ภาวะ ketoacidosis การออกกำลังกาย และปริมาณกล้ามเนื้อ เป็นต้น²⁰ ดังนั้นการอาศัยค่า Scr สำหรับการประเมินการทำงานของไตเพียงค่าเดียวจึงไม่ใช่วิธีที่ดีในการประเมินการทำงานของไต การประเมินการทำงานของไตจากการใช้ค่า Scr ในทางปฏิบัตินิยมใช้สมการ และสมการที่นิยมใช้และถูกกล่าวถึงในการปรับขนาดยา ได้แก่ สมการ Cockcroft-Gault²¹ และ abbreviated MDRD study²² ดังแสดงในสมการที่ 3 และ 4 ตามลำดับ

$$\text{CCr} = \frac{\{(140 - \text{อายุ(ปี)}) \times \text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)}\}}{72 \times \text{SCr (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)}} \times 0.85 \text{ กรณีเพศหญิง} \quad \text{สมการที่ 3}$$

โดยที่ CCr หมายถึง creatinine clearance มีหน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อนาที

$$\text{GFR} = 175 \times (\text{Standardized SCr})^{-1.154} \times (\text{อายุ (ปี)})^{-0.203} \times (0.742 \text{ กรณีเพศหญิง}) \times (1.210 \text{ กรณี African American})$$

โดยที่ GFR หมายถึง glomerular filtration rate มีหน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตาราง
เมตร สมการที่ 4

อย่างไรก็ตาม National Kidney Foundation ในปี ค.ศ. 2004 ได้แนะนำให้ประมาณการทำงานของไตสำหรับปรับขนาดยาโดยใช้ค่า Scr เพื่อประเมิน GFR จากสมการ Cockcroft-Gault²³ เนื่องจากขนาดยาส่วนใหญ่ที่แนะนำถูกกำหนดจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้สมการ Cockcroft-Gault ในการประเมินค่า creatinine clearance โดยทั่วไปการใช้สมการทั้งสองสมการนี้ในการประมาณค่าการทำงานของไตนั้น ไม่พบความแตกต่างมากนัก จึงไม่ส่งผลในการเลือกขนาดยาสำหรับผู้ป่วยโรคไต หากกรณีที่มีความแตกต่างกันมากแนะนำให้ใช้สมการ Cockcroft-Gault เนื่องจากใช้ในการศึกษาเป็นส่วนใหญ่ จนกว่าจะมีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้สมการจาก MDRD study หรือมีสมการใหม่อื่นๆ ในการกำหนดขนาดยา นอกจากนั้นขนาดยาที่แนะนำพิจารณาตามค่าการทำงานของไตจะไม่ขึ้นกับพื้นที่ผิวของร่างกาย²³ จะเห็นได้ว่าค่าที่ได้สมการ Cockcroft-Gault มีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที ขณะที่ MDRD study หน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ดังนั้นเมื่อนำค่าที่ได้จากสมการ MDRD study มาใช้ปรับขนาดยาจะต้องคำนวณกลับเป็น unadjusted estimated GFR เพื่อตัดหน่วย 1.73 ตารางเมตรออกก่อน อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2014 National Kidney Foundation ได้มีการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำในการประมาณค่าการทำงานของไตในการกำหนดขนาดยาไว้ดังนี้ ถึงแม้ว่าขนาดยาที่มีการแนะนำมาจากการศึกษาที่ประมาณค่า GFR จากการคำนวณโดยใช้สมการ Cockcroft-Gault แต่เนื่องจากเมื่อทำการประมาณการทำงานของไตในผู้ป่วยส่วนใหญ่พบว่าค่าที่ได้จากสมการทั้งสองสมการที่กล่าวข้างต้น ไม่พบความแตกต่างในการแนะนำขนาดยามากนัก ดังนั้นจึงปรับคำแนะนำจากปี ค.ศ. 2004 เป็นสามารถใช้สมการทั้งสองในการประมาณการทำงานของไตเพื่อกำหนดขนาดยาได้²⁴

นอกจากนี้ National Kidney Foundation (NKF) ได้แนะนำการประมาณการทำงานของไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันไว้ดังนี้ การประมาณ GFR จากการใช้ Scr ในสภาวะ non-steady จะได้ค่าที่ไม่ถูกต้อง ถึงแม้ว่ามีการนำเสนอสมการในการประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันหลายสมการ แต่สมการเหล่านั้นยังไม่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความซับซ้อนและเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา จึงยังไม่แนะนำให้ใช้สมการในการประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน^{9,23} อย่างไรก็ตามค่า Scr ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงมีประโยชน์ในการติดตามการทำงานของไต ดังนั้นหากค่า Scr เพิ่มมากขึ้น 2-3 mg/dL ต่อวันภายใน 24 ชั่วโมงให้ถือว่าค่า GFR ไกล่เคียงศูนย์²⁴ และยังมีผู้เชี่ยวชาญได้แนะนำในกรณีผู้ป่วยปัสสาวะได้น้อยกว่า 400 มิลลิลิตรต่อวัน (หรืออยู่ในภาวะ oliguria) ให้ถือว่าการทำงานของไตลดลงอย่างมาก จนอาจประมาณได้ว่า creatinine clearance มีค่าน้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที¹⁹

การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ขั้นตอนในการกำหนดขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง² สรุปได้ดังนี้คือ

1. ทบทวนประวัติความเจ็บป่วย และข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง เช่น ผลการตรวจร่างกาย ประวัติการใช้ยา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น
2. กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมกับโรคและสภาวะของผู้ป่วยรายนั้น โดยสมมติว่าในขณะนั้นผู้ป่วยมีการทำงานของไตอยู่ในระดับปกติ
3. ประเมินค่าการทำงานของไตของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม และในรายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเทคนิคต่างๆ อาจต้องพิจารณาผลกระทบจากการกำจัดยาออกจากร่างกายทางการบำบัดทดแทนไตเหล่านี้ด้วย
4. ปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไตตาม dosing guideline จากเอกสารอ้างอิงที่ทันสมัย หรือใช้การคำนวณร่วมกับวางแผนการติดตามระดับยาในเลือด ซึ่งจะไม่กล่าวถึงในที่นี้
5. ติดตาม ประเมินผลการรักษาและสภาวะของผู้ป่วยก่อนที่จะทำการปรับขนาดยาครั้งต่อไปให้เหมาะสม

แนวทางในการปรับขนาดยาส่วนใหญ่จะแนะนำขนาดยาหรือระยะห่างของการให้ยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตในระดับต่างๆ กันไว้เป็นช่วงกว้างๆ โดยการทำงานของไตที่ลดลงเล็กน้อยจะมี creatinine clearance ในช่วง 60-89 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนระดับกลางจะมี creatinine ในช่วง 30-59 มิลลิลิตรต่อนาที และค่า creatinine clearance ในขั้นรุนแรงอยู่ในช่วง 10-29 มิลลิลิตรต่อนาที สำหรับผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อนาที จะเห็นได้ว่าในแต่ละช่วงการทำงานของไตที่แบ่งตาม creatinine clearance นั้น มีการทำงานของไตที่แตกต่างกันอย่างน้อย 2 เท่า ดังนั้นการกำหนดขนาดยาตามแนวทางนี้อาจไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องทุกราย^{2,19}

อีกแนวทางหนึ่งในการกำหนดขนาดยา คือการใช้แหล่งอ้างอิงทุติยภูมิที่เป็นมาตรฐาน เนื่องจากเป็นแหล่งข้อมูลที่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี จากทั้งในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง² ได้แก่ American Hospital Formulary Service Drug Information Service²⁵, British National Formulary²⁶, *Drug Prescribing in Renal Failure*²⁷, และ *Martindale: The Complete Drug Reference*²⁸ เป็นต้น แต่จากการศึกษาแบบ systematic ของ Vidal และคณะ²⁹ ได้ทำการเปรียบเทียบแนวทางการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจากแหล่งอ้างอิงทุติยภูมิ 4 แหล่งข้างต้น ในด้านคำจำกัดความของภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ขนาดยาที่แนะนำตามการทำงานของไต และหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนข้อแนะนำในการปรับขนาดยา พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนทั้งในด้านคำจำกัดความ และข้อแนะนำในการปรับขนาดยาจากแหล่งข้อมูลทั้ง 4 แหล่ง นอกจากนี้ยังไม่มีอ้างอิงถึงแหล่งข้อมูลปฐมภูมิที่ใช้ในการอ้างอิงขนาดยาที่แนะนำ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Bonapace

และคณะ³⁰ ที่ทำการคำนวณและเปรียบเทียบ area under the unbound drug concentration-time curve (AUC) ของยาต้านจุลชีพจำนวน 13 ชนิด โดยนำขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลที่นิยมใช้ในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจำนวน 6 แหล่งข้อมูล แสดงให้เห็นว่าค่า AUC จากขนาดยาต้านจุลชีพที่แนะนำตามการทำงานของไตในช่วงเดียวกัน มีความแตกต่างกันได้ถึง 16 เท่า ดังนั้นการนำข้อมูลจากแหล่งข้อมูลเหล่านี้มาใช้ในการปรับขนาดยา ควรพิจารณาจากแหล่งข้อมูลมากกว่า 1 แหล่ง และอาการทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมกัน

สำหรับยาที่ไม่มีขนาดยาแนะนำจากแหล่งข้อมูลต่างๆ หรือไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์กับค่า creatinine clearance สามารถประมาณค่า total body clearance หรือค่า elimination rate constant (k) ด้วยวิธีของ Rowland และ Tozer² โดยอาศัยค่าสัดส่วนของยาที่ถูกขจัดผ่านทางไตในรูปเดิม (fe) ในอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตปกติ หลักการนี้จะสมมติว่าการเปลี่ยนแปลงของค่า clearance และ k สัมพันธ์ในทิศทางเดียวกับค่า creatinine clearance และถือว่าภาวะการทำงานของไตที่บกพร่องไม่ส่งผลต่อการเมตาบอลิซึมของยา รวมทั้งการขจัดยาเป็น first order หรือ linear kinetic จากนั้นนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มาคำนวณหาค่า dosage adjustment factor (Q) ดังสมการที่ 5

$$Q = 1 - [fe(1 - KF)] \quad \text{สมการที่ 5}$$

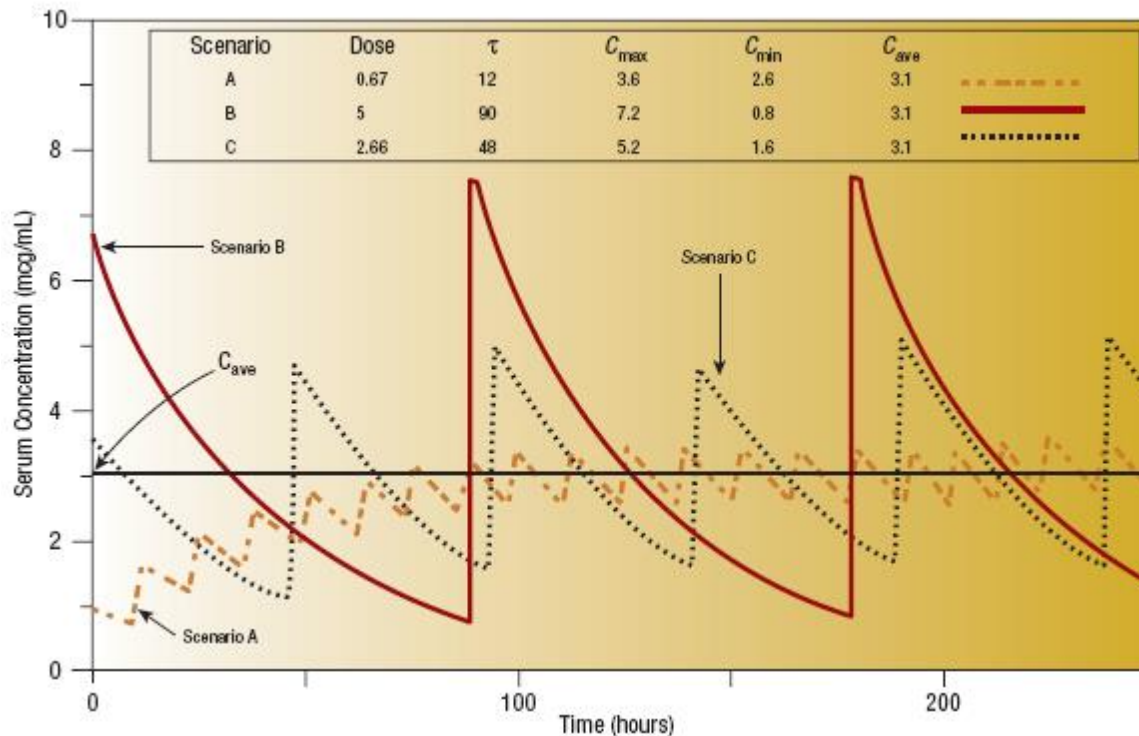
โดยที่ KF = สัดส่วนระหว่าง creatinine clearance ของผู้ป่วย (มิลลิลิตรต่อนาที) ต่อ creatine clearance ปกติ กำหนดให้ค่าปกติเท่ากับ 120 มิลลิลิตรต่อนาที

จากนั้นสามารถนำค่า Q ที่คำนวณได้มาคำนวณหา estimated total body clearance ดังสมการที่ 6

$$CL_{PT} = CL_{norm} \times Q \quad \text{สมการที่ 6}$$

โดยที่ CL_{norm} หมายถึงค่าเฉลี่ยของ total body clearance ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และ CL_{PT} หมายถึง total body clearance ของผู้ป่วย

เมื่อได้ค่าประมาณของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยจากการคำนวณด้วยวิธีนี้แล้ว ขั้นตอนต่อไปคือการกำหนดขนาดยา โดยพิจารณาจากระดับยาสูงสุด ระดับยาค่ำสุด หรือระดับยาที่สภาวะคงที่ (steady-state) และคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพกลุ่มต่างๆ ตามที่กล่าวไว้แล้วข้างต้น เพื่อพิจารณาปรับขนาดยา และ/หรือระยะห่างการให้ยา ดังแสดงในรูปที่ 7 ถึงความสัมพันธ์ของการปรับขนาด และ/หรือระยะห่างการให้ยากับระดับยาในเลือด



รูปที่ 7 แสดงผลจากการเปลี่ยนแปลงขนาดยา ระยะห่างการให้ยา และ/หรือทั้งสองยาใน Scenario A B และ C ตามลำดับ โดยการเปลี่ยนแปลงทั้ง 3 รูปแบบที่เกิดขึ้นยังคงระดับยาเฉลี่ยที่สถานะคงที่เท่ากัน แต่ระดับยาต่ำสุดและสูงสุดมีความแตกต่างกัน ทั้งนี้การเลือกรูปแบบใดให้พิจารณาจากคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ร่วมด้วย เพื่อให้เข้าถึงพารามิเตอร์ที่ต้องการและทำให้ได้ผลการรักษาที่ดี²

การกำหนด maintenance dose (D_f) หรือระยะห่างการให้ยา (τ_f) สามารถคำนวณได้ดังสมการที่ 7 และ 8 ตามลำดับ

$$D_f = D_n \times Q \quad \text{สมการที่ 7}$$

โดย D_n = ขนาดยาที่กำหนดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

$$\tau_f = \tau_n / Q \quad \text{สมการที่ 8}$$

โดย τ_n = ระยะห่างการให้ยาที่กำหนดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

ในบางครั้งการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมอาจจำเป็นต้องปรับทั้งขนาดยาและระยะห่างการให้ยาร่วมกัน โดยคำนวณจากสมการที่ 9

$$D_f = [D_n \times Q \times \tau_f / \tau_p] \quad \text{สมการที่ 9}$$

โดย τ_p = ระยะห่างการให้ยาที่ต้องการ ในที่นี้หมายถึงระยะห่างการให้ยาที่เหมาะสมในทางปฏิบัติ เช่น ทุก 6, 8, 12 หรือ 24 ชั่วโมง

สำหรับการกำหนดขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) ขึ้นอยู่กับปริมาตรการกระจายตัวของยา โดยไม่ต้องคำนึงการทำงานของไต และหากผู้ป่วยเกิดภาวะ ascites หรือบวม ที่อาจพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจากภาวะ sepsis ผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นต้องได้รับยาในขนาดที่สูงขึ้น ขณะที่ผู้ป่วยภาวะ dehydration อาจต้องพิจารณาปรับลดขนาดยาเริ่มต้นลง⁸

นอกจากนี้ปัจจัยอื่นที่ต้องพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันได้แก่ nonrenal clearance ดังที่กล่าวแล้วข้างต้นว่า การลดลงของ nonrenal clearance ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีนัยสำคัญทางคลินิกมากกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน จากการศึกษาของ Tegeder และคณะ³¹ เพื่อศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา imipenem ในผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 12 รายพบว่า nonrenal clearance ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีค่ามากกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยมีค่าเท่ากับ 91 มิลลิลิตรต่อนาที และ 50 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ ขณะที่ nonrenal clearance ของยา imipenem ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติมีค่าเท่ากับ 130 มิลลิลิตรต่อนาที แสดงให้เห็นว่าความต้องการขนาดยาในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีมากกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจาก nonrenal clearance มีการเปลี่ยนแปลงต่ำกว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องพิจารณาถึง residual renal function ของผู้ป่วยร่วมด้วย⁹

บทสรุป

ภาวะไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรังส่งผลกระทบต่อภาวะเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ต่อการใช้ยาต้านจุลชีพ ดังนั้นเภสัชกรต้องมีความรู้ความเข้าใจตั้งแต่คำนิยามของภาวะไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรัง การเปลี่ยนแปลงทั้งทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ การประมาณค่าการทำงานของไตสำหรับกำหนดขนาดยา และการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยสองกลุ่มนี้ เพื่อให้เกิดการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพ และเกิดพิษจากยาน้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: Could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1764-71.
2. Matzke GR, Frye RF. Drug therapy individualization for patients with renal insufficiency. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008: 833-44.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA *et al.* Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004; 8: R204–R212.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV *et al.* Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
5. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569–74.
6. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 2): S1-246.
7. เกรียง ตั้งสง่า. แนวทางการรักษาโรคไตเรื้อรังด้วยยาและโภชนาบำบัด. ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกรียง ตั้งสง่า, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ บรรณาธิการ. โรคไต กลไก พยาธิสรีรวิทยา การรักษา. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น, 2550: หน้า 191-218.
8. Livornese LL, Slavin D, Gilbert B, Robbins P, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18: 551-79.
9. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29 (5): 562-77.
10. Matzke GR, Comstock TJ. Influence of renal function and dialysis on drug disposition. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, eds. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 187–212.
11. Nolin TD. Altered nonrenal drug clearance in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 555–9.
12. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (10): 1009-34.
13. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva* 2015; 39 (9): 563-572.

14. Roberts J, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37 (3): 840-51.
15. A PK/PD approach to antibiotic therapy, RxKinetics, Plattsburg, MO. [cited 2008 Jun]. Available from: http://www.rxkinetics.com/antibiotic_pk_pd.html
16. Bergman SJ, Speil C, Short M, Koirala J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antibiotic use in high-risk populations. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 821-46.
17. สุทธิพร ภัทรชยากุล. Application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in rational antimicrobial use. ใน *สัปดาห์ จุฬารัตนทล, เนติ สุขสมบูรณ์ บรรณาธิการ. Advances in pharmaceutical care and pharmacotherapeutics. กรุงเทพฯ: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2546: 79-90.*
18. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
19. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์. การประมาณการทำงานของไตสำหรับการปรับขนาดยา. ใน *ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ เนติ สุขสมบูรณ์ สัปดาห์ จุฬารัตนทล บุชบา จินดาวิจักษณ์ ปรีชา มนทกานติกุล บรรณาธิการ. บูรณาการงานบริการเภสัชกรรมเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย. กรุงเทพฯ: ประชาชน, 2551: 116-36.*
20. Levey AS. Clinical evaluation of renal function. In: Greenberg A, ed. *Primer on kidney disease*. 2nd ed. New York, Academic press, 1998: 20-6.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
22. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:69A. abstract.
23. Frequently asked questions about GFR estimates. New York: National Kidney Foundation, 2004. (Accessed October 1, 2010, at http://www.kidney.org/professionals/cls/pdf/faq_gfr.pdf.)
24. Frequently asked questions about GFR estimates. New York: National Kidney Foundation, 2014. (Accessed February 25, 2017, at https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-10-4004_abe_fags_aboutgfrrev1b_singleb.pdf.)
25. In: McEvoy GK, Miller J, Snow EK, Welsh OH, Litvak K, eds. *American Hospital (AHFS) drug information 2004*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2004.
26. Joint Formulary Committee. *British national formulary*. 48th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2004. <http://www.bnf.org/bnf/>
27. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, Golper TA, Morrison G, Singer I, et al, eds. *Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults*. Philadelphia: American College of Physicians, 1999.
28. Sweetman SC, ed. *Martindale: the complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press, 2004.
29. Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005; 331: 263-6.

30. Bonapace CR, White RL, Frich LV, Bossa JA. Differences in antimicrobial drug exposure in patients with various degrees of renal function based on recommendations from dosing references. *Pharmacotherapy* 2002; 22(9): 1097-104.
31. Tegeder I, Bremer F, Oelkers R, Schobel H, Schuttler J, Brune K, Geisslinger G. Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (12): 2640-5.