



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

การกำจัดยา vancomycin ในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการทำการฟอกเลือดโดย continuous
venovenous hemofiltration

Vancomycin Clearance during Continuous Venovenous Hemofiltration in
Critically Ill Patients

โดย

ภญ.ดร.อุษณีย์ วนรรम्मณี

ภญ.ดร.กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา

ผศ.นพ.พงศ์ศักดิ์ ด้านเดชา

ภก.วีรัชย์ ไชยจามร

โครงการนี้ได้รับสนับสนุนการจากกองทุนวิจัย คณะเภสัชศาสตร์

ประเภททุนวิจัยสุขภาพ ประจำปีงบประมาณ 2552

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการฟอกเลือดแบบ continuous venovenous hemofiltration (CVVH) และหาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา 7 คน ได้รับการทำ CVVH แบบ predilution โดยมีอัตราการไหลของเลือด 200-250 มิลลิลิตรต่อนาที และ อัตราการไหลของ ultrafiltrate 800-1,200 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ในช่วงแรกผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับยา vancomycin ขนาด 1,000 mg โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับเจาะเลือด และเก็บตัวอย่าง ultrafiltrate เป็นเวลา 12 ชั่วโมง การวิเคราะห์ความเข้มข้นของ vancomycin ในตัวอย่างพลาสมา และ ultrafiltrate อาศัยหลักการ fluorescence polarization immunoassay (AxSYM Vancomycin II) จากระดับยา vancomycin ที่วิเคราะห์ได้ คำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดย WinNonlin Version 1.1 ผลการศึกษาพบว่า sieving coefficient มีค่า 0.71 ± 0.13 (ค่าเฉลี่ย \pm เบี่ยงเบนมาตรฐาน) ค่า clearance โดย CVVH (Cl_{CVVH}) คิดเป็น 49.4 % ของ total body clearance ($Cl_{total} = 26.6 \pm 7.76$ มิลลิลิตรต่อนาที) ค่าเหล่านี้ใกล้เคียงกับค่าที่มีการรายงานไว้ ปริมาณ vancomycin ที่ถูกขจัดยาทาง CVVH ภายใน 12 ชั่วโมง มีค่า 213.9 ± 104 มิลลิกรัม คิดเป็น 20 % ของขนาดยาที่ได้รับ ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ที่ได้เท่ากับ 24.69 ± 11.00 ลิตร ซึ่งต่ำกว่าค่าที่มีการรายงานไว้ นอกจากนี้ค่าคงที่การขจัดยา (elimination rate constant) และค่าครึ่งชีวิต (half-life) มีค่า 0.08 ± 0.05 ต่อชั่วโมง และ 12.0 ± 7.00 ชั่วโมง ตามลำดับ ขนาดยาที่ผู้ป่วยควรจะได้รับที่คำนวณได้เมื่อคำนึงถึงส่วนที่ถูกขจัดทาง CVVH เพื่อให้ระดับยา steady-state trough concentration ของ vancomycin ที่ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่า 500-750 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามควรมีการตรวจวัดระดับยา vancomycin อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the pharmacokinetics and dosing recommendations of vancomycin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration (CVVH). A prospective study was conducted in the Intensive Care Unit of a university hospital. Seven patients receiving CVVH with a triacetate hollow-fibre dialyser were enrolled. CVVH was performed in pre-dilution mode with a blood flow rate of 200–250 mL/min and an ultrafiltrate flow rate of 800–1200 mL/h. To determine vancomycin pharmacokinetics, serum and ultrafiltrate were collected over 12 h after a 2-h infusion of 1000 mg vancomycin. Vancomycin levels in plasma and ultrafiltrate were determined by fluorescence polarization immunoassay (AxSYM Vancomycin II). Pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin Version 1.1. The mean (\pm standard deviation) sieving coefficient of vancomycin was 0.71 ± 0.13 , which is consistent with previously reported values. Clearance of vancomycin by CVVH (0.73 ± 0.21 L/h or 12.11 ± 3.50 mL/min) constituted $49.4 \pm 20.8\%$ of total vancomycin clearance (1.59 ± 0.47 L/h) and was consistent with previously reported clearances. Approximately one-fifth of the vancomycin dose was removed during the 12-h CVVH (213.9 ± 104.0 mg). The volume of distribution was 24.69 ± 11.00 L, which is smaller than previously reported. The elimination rate constant and terminal half-life were 0.08 ± 0.05 h⁻¹ and 12.02 ± 7.00 h, respectively. The maintenance dose of vancomycin, calculated from parameters from patients in this study, would be 500–750 mg every 12 h to provide a steady-state trough concentration of 15–20 mg/L. However, serum vancomycin concentrations should be closely monitored in critically ill patients.

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	1
ABSTRACT	2
สารบัญ	3
สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ	4
กิตติกรรมประกาศ	5
บทนำ	6
ทบทวนวรรณกรรม	8
วิธีการวิจัย	12
ผลการศึกษา	16
สรุปและการอภิปรายผลการศึกษา	19
ข้อเสนอแนะ	21
เอกสารอ้างอิง	22
ภาคผนวก	24
- ผลงานตีพิมพ์	

สัญลักษณ์คำย่อและตัวย่อ

μg	=	microgram
AUC	=	area under the concentration curve
CKD	=	chronic kidney disease
Cl	=	clearance
CrCl	=	creatinine clearance
CVVH	=	continuous venovenous hemofiltration
ESRD	=	end stage renal disease
GFR	=	glomerular filtration rate
g/dL	=	gram per decilitre
k_e	=	elimination rate constant
kg	=	kilogram
mg	=	milligram
ml	=	milliliter
mg	=	milligram per litre
rpm	=	round per minute
SD	=	standard deviation
$T_{1/2}$	=	half life
T_{max}	=	time to maximum concentration
V_d	=	volume of distribution

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาวิจัยเรื่องการขจัดยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ continuous venovenous hemofiltration จัดทำเพื่อหาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยที่ได้รับการทำ continuous venovenous hemofiltration (CVVH) ต่อไป งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนเงินวิจัยจาก กองทุนวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเภทงานวิจัยสุขภาพ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2552 ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ที่สนับสนุนทุนวิจัย บุคลากรในหอผู้ป่วยวิกฤต และหน่วยโรคไต รวมถึงญาติผู้ป่วยที่ได้ให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

คณะผู้วิจัย

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มา

ยา vancomycin ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม glycopeptides น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 1,485.73 ดาลตัน จับโปรตีนในเลือดร้อยละ 55 และยาถูกขจัดผ่านทางไตร้อยละ 90 ของการขจัดยาทั้งหมดในร่างกาย¹ ถูกเลือกให้ใช้เป็นลำดับแรกในการรักษาโรคติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยา methicillin เนื่องจากประสิทธิภาพของการรักษาและความเป็นพิษจากยา vancomycin สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด² ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาจึงเป็นสิ่งสำคัญและควรคำนึงถึง

ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin จะได้รับผลกระทบจากหลายปัจจัย ได้แก่ ปริมาตรของการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้นจากภาวะ extracellular volume expansion การจับระหว่างยากับโปรตีนเปลี่ยนแปลงไป และการขจัดยาลดลงเนื่องจากภาวะไตหรือตับบกพร่อง รวมทั้งการได้รับการบำบัดทดแทนไต^{3,4}

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ continuous renal replacement therapy (CRRT) แสดงให้เห็นว่ายาน vancomycin ถูกขจัดผ่านทาง CRRT ทั้งในรูปแบบ continuous venovenous hemofiltration (CVVH), continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) และ continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ เหล่านี้ไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยในแต่ละการศึกษามีน้อยและคุณสมบัติของประชากรแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน บางการศึกษาไม่ได้ระบุรายละเอียดของการทำ CRRT เช่น ชนิดของน้ำยา dialysate, ultrafiltration flow rate, blood flow rate, คุณสมบัติของตัวกรอง และเวลาในการบำบัดทดแทนไต เป็นต้น⁵⁻¹¹

CVVH เป็น CRRT ที่นิยมทำในผู้ป่วยภาวะวิกฤต การพา (convection) เป็นกลไกหลักในการขจัดของเสียรวมถึงยา vancomycin ออกจากร่างกายเนื่องจากขนาดโมเลกุลของยา vancomycin มีขนาดเล็กกว่า hemofilter cut-off ซึ่งอยู่ช่วง 30,000 – 50,000 ดาลตัน^{3,4,12} จากข้อมูลที่จำกัดและมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ทำให้การกำหนดขนาดยา vancomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับ CVVH เฉพาะผู้ป่วยแต่ละรายทำได้ยาก ข้อมูลเกี่ยวกับแบบแผนยา vancomycin ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ CRRT ในรูปแบบ CVVH มีจำกัดและค่อนข้างกว้างคือ 500 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง จนถึง 1,500 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง¹³⁻¹⁵ ทำให้ปฏิบัติตามได้ยาก การติดตามระดับยาในเลือดในผู้ป่วยแต่ละราย ร่วมกับการมีข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในระหว่างการทำ CVVH จะเป็นส่วนที่สำคัญของการออกแบบแบบแผนการใช้ยา vancomycin สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายได้เหมาะสมยิ่งขึ้น

การศึกษานี้จะมีการติดตามระดับยา vancomycin ทั้งในเลือดและ ultrafiltrate เพื่อนำมาคำนวณหาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยพิจารณาร่วมกับรูปแบบของการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยแต่ละราย ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้อาจใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับ CRRT ในรูปแบบ CVVH เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อและมีความปลอดภัยจากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับ CRRT ในรูปแบบ CVVH

1.2.2 เพื่อคำนวณขนาดยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับ CRRT ในรูปแบบ CVVH

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับ CRRT ในรูปแบบ CVVH เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อและมีความปลอดภัยจากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

บททวนวรรณกรรม

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย continuous venovenous hemofiltration ได้รวบรวมในตารางที่ 1 และสรุปข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยดังนี้

1. การทำ CVVH สามารถขจัดยา vancomycin ออกได้อย่างมีประสิทธิภาพ
2. การขจัดยา vancomycin ผ่านการทำ CVVH ขึ้นอยู่กับความสามารถในการจับโปรตีนในเลือดและ ultrafiltration flow rate โดยไม่ขึ้นกับชนิดของตัวกรอง
3. ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CVVH ในรูปแบบ low volume hemofiltration ได้แก่ 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเป็นขนาดเริ่มต้น จากนั้นตามด้วย 250-500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงใน 24 ชั่วโมงถัด ร่วมกับการติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิด
4. ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CVVH ในรูปแบบ high volume hemofiltration ได้แก่ 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง หรือ 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง เนื่องจากการทำ high volume hemofiltration สามารถขจัดยา vancomycin ได้ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

ตารางที่ 1 สรุปรายละเอียดการศึกษาของการกำจัดยา vancomycin จากกระบวนการ CVVH

คณะผู้วิจัย	วัตถุประสงค์	สถานที่	กลุ่มวิจัย	รูปแบบ CVVH					ผลการวิจัย			
				Residual renal function	Replacement fluid	Membrane surface area	Blood flow rate (mL/min)	Ultrafiltration flow rate (mL/h)	CL* (mL/min)	Sc**	CL CRRT** *	%CLtot [†]
Joy และคณะ ⁶ (1998)	1. เพื่อศึกษาถึงการกำจัดยา vancomycin ผ่านการทำ CVVH ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย 2. เพื่อประเมินผลของปัจจัยจากกระบวนการ CVVH และตัวผู้ป่วยต่อการกำจัดยา	ประเทศสหรัฐอเมริกา	ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย 8 ราย	ESRD	No	AN69/0.6m ²	100	500/1000	ไม่ระบุ	0.7	4.6	ไม่ระบุ
						PMMA/2.1m ²				0.86	6.0	
						PS/0.65m ²				0.68	5.4	
การเก็บตัวอย่างเลือดและ ultrafiltrate		เก็บตัวอย่าง ultrafiltrate อย่างต่อเนื่องในช่วงเวลา 15 นาที จำนวน 2 ช่วง และเก็บตัวอย่างเลือดที่จุดกลางของช่วงเวลาที่เก็บตัวอย่าง ultrafiltrate โดยเก็บภายหลังจากเริ่มทำ CVVH แล้ว 15 นาที										
สรุป		1. การกำจัดยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CVVH ขึ้นอยู่กับความสามารถของยาในการจับกับ โปรตีนในเลือด (fraction unbound to plasma protein, fup) และ ultrafiltration flow rate แต่ไม่ขึ้นอยู่กับชนิดของตัวกรองขณะทำ CVVH 2. การกำหนดขนาดยา vancomycin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CVVH ในการศึกษาที่พิจารณาจาก residual renal function และ ultrafiltration flow rate										

*=vancomycin clearance, **=sieving coefficient, ***=CRRT clearance, †=percent of total clearance

ตารางที่ 1 สรุปรายละเอียดการศึกษาของการกำจัดยา vancomycin จากกระบวนการ CVVH (ต่อ)

คณะผู้วิจัย	วัตถุประสงค์	สถานที่	กลุ่มวิจัย	รูปแบบ CVVH					ผลการวิจัย			
				Residual renal function	Replacement fluid	Membrane surface area	Blood flow rate (mL/min)	Ultrafiltration flow rate (mL/h)	CL* (mL/min)	Sc**	CL CRRT** *	%CLtot [†]
Boereboom และคณะ ¹¹ (1999)	เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยการทำ CVVH	ประเทศเนเธอร์แลนด์	ผู้ป่วยวิกฤติที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 2 ราย	ไม่ระบุ	Post	PAN/0.6m ²	200	1600	32.5	0.88	23.3	71.7
	การเก็บตัวอย่างเลือดและ ultrafiltrate	<ul style="list-style-type: none"> - เก็บตัวอย่างเลือดภายหลังจากการให้ยา vancomycin ที่เวลาต่างๆ ดังนี้ 0, 15, 30, 45, 60, 90, 150, 210, 390, 570, 720, 750 และ 810 นาที - เก็บตัวอย่าง ultrafiltrate อย่างต่อเนื่องทุก 1 ชั่วโมง 										
	สรุป	<ol style="list-style-type: none"> 1. ยา vancomycin ถูกกำจัดผ่าน CVVH ได้ 250 มิลลิกรัมในช่วงเวลา 12 ชั่วโมงของการทำ CVVH 2. ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับการทำ CVVH ในการศึกษาี้ได้แก่ 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเป็นขนาดเริ่มต้น จากนั้นตามด้วย 250-500 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงใน 24 ชั่วโมงถัดมา ร่วมกับการติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิด 										

*=vancomycin clearance, **=sieving coefficient, ***=CRRT clearance, †=percent of total clearance

ตารางที่ 1 สรุปรายละเอียดการศึกษาของการกำจัดยา vancomycin จากกระบวนการ CVVH (ต่อ)

คณะผู้วิจัย	วัตถุประสงค์	สถานที่	กลุ่มวิจัย	รูปแบบ CVVH					ผลการวิจัย			
				Residual renal function	Replacement fluid	Membrane surface area	Blood flow rate (mL/min)	Ultrafiltration flow rate (mL/h)	CL* (mL/min)	Sc**	CL CRRT**	%CLtotal
Uchino และคณะ ¹¹ (2002)	1. เพื่อหาค่า sieving coefficient (SC) และการกำจัดยา vancomycin ระหว่างการทำ hemofiltration ในขนาดสูง (high-volume hemofiltration) 2. เพื่อประเมินผลของ pre-dilution ที่มีความแตกต่างกันต่อค่า SC และการกำจัดยา	โรงพยาบาลคิตยุมิ ประเทศออสเตรเลีย	ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่มีภาวะ septic shock และ multiple organ dysfunction 7 ราย	ไม่ระบุ	Post± pre	AN69/1.6m ²	300	6000	53.9-67.2	0.57-0.76	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ
	การเก็บตัวอย่างเลือดและ ultrafiltrate	เก็บตัวอย่างเลือดก่อนและหลังผ่านตัวกรอง และเก็บตัวอย่าง ultrafiltrate หลังจากเริ่ม hemofiltration 5 นาที จากนั้นเก็บตัวอย่างเลือดและ ultrafiltrate เซ่ หลังจากมีการเปลี่ยนแปลง replacement fluid										
	สรุป	1. การทำ hemofiltration ในขนาดสูงสามารถกำจัดยา vancomycin ได้ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติถึงแม้ว่าค่า SC จะลดลงเมื่อ ลด pre-dilution ลง 2. ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยภาวะ septic shock ที่ได้รับการทำ hemofiltration ในขนาดสูงตามการศึกษานี้คือ 500 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง หรือ 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง										

*=vancomycin clearance, **=sieving coefficient, ***=CRRT clearance, †=percent of total clearance

วิธีการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบ prospective pharmacokinetic study โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CVVH

ขอบเขตการวิจัย

การติดตามระดับยาในพลาสมาและ ultrafiltrate เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยากับเวลาในช่วงเวลาต่างๆ และนำมาวิเคราะห์หาพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CVVH และได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

3.2 คำนิยามในการวิจัย

Continuous venovenous hemofiltration หมายถึง continuous renal replacement therapy รูปแบบหนึ่งซึ่งอาศัยหลักการกำจัดของเสียโดยการพา (convection) ที่อาศัยความแตกต่างระหว่างแรงดันเลือดกับ filtration compartment ในการดันเลือดผ่านตัวกรอง (hemofilter) และมี vascular access ผ่านทางหลอดเลือดดำใหญ่ กระบวนการนี้สามารถจัดสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่าขนาดของตัวกรอง (hemofilter cut-off) โดยทั่วไปอยู่ระหว่าง $30,000 - 50,000 \text{ Da}^{4,12}$ และน้ำที่ผ่านตัวกรองออกมาเรียก ultrafiltrate (UF) โดยสามารถเพิ่มอัตราการดึง UF ได้ถึง $500-2,000$ มิลลิลิตรต่อชั่วโมง จึงต้องมีการเติมสารน้ำทดแทน (replacement fluid) เพื่อป้องกันภาวะขาดน้ำและความดันโลหิตต่ำ

3.3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.3.1 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (Intensive care unit) ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา โดยผู้ป่วยหรือญาติทุกรายจะต้องยินดียินยอมร่วมการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป

- ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ continuous venovenous hemofiltration และได้รับยา vancomycin

เกณฑ์ในการคัดตัวอย่างออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ หรือเกิดอาการแพ้ยา vancomycin

3.3.2 จำนวนตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง อ้างอิงจากผลการศึกษาของ Uchino และคณะ⁷ ซึ่งทำการศึกษาเพื่อหาค่า sieving coefficient (SC) และ การขจัดยา vancomycin ของการทำ hemofiltration ในขนาดสูง (high-volume hemofiltration) มีรายงานค่าการขจัดยาและค่า SC (mean \pm SD) จากการใช้ตัวกรอง AN69 และ ultrafiltration flow rate 6 ลิตรต่อชั่วโมงในแบบ pre-dilution เท่ากับ 53.9 ± 7.3 มิลลิลิตรต่อนาทีและ 0.76 ± 0.11 ตามลำดับและใช้สมการดังแสดงไว้ด้านล่างนี้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยอาศัยข้อมูลค่าการขจัดยาข้างต้นในการคำนวณ

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (\sigma)^2}{E^2}$$

เมื่อ	n	=	ขนาดตัวอย่าง (sample size)
	Z	=	ค่าจากตารางเมื่อกำหนด $\alpha = 0.05$ จะได้ $Z_{\alpha/2} = 1.96$
	σ	=	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของประชากร
	E	=	ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้คิดเป็น 10% ของค่า mean

$$\text{ดังนั้น ขนาดตัวอย่าง (n)} = (1.96 \times 7.3)^2 / (5.39)^2 = 7.047 \sim 7 \text{ คน}$$

3.3.3 วิธีการวิจัย

การเก็บตัวอย่างเลือด และ ultrafiltrate

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์ในการศึกษาทุกรายหรือญาติที่มีความยินดีได้รับการอธิบายถึงเหตุผล วิธีการในการวิจัยและเซ็นใบยินดียอมรับเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับยา vancomycin ขนาด 1 กรัมหยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทุก 48 ชั่วโมง^{13,14} ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการทำ CVVH

ภายหลังจากการบริหารยา vancomycin ผู้ป่วยจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดครั้งละประมาณ 5 มิลลิลิตร โดยจะเก็บตัวอย่างเลือดครั้งแรกก่อนบริหารยา (เวลาที่ 0) หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาต่างๆ คือ 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 7.5, 10.5 ชั่วโมง ตัวอย่างเลือดที่ได้จะถูกนำมาปั่นเหวี่ยง (centrifuge) เพื่อแยกพลาสมาโดยทันทีที่ความเร็ว 3,000 รอบต่อนาที (rpm) เป็นเวลา 10 นาที และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20°C จนกว่าจะนำมาวิเคราะห์หาปริมาณ พร้อมทั้งตรวจวัดระดับ vancomycin ที่ถูกขจัดออกจาก ultrafiltrate ไปพร้อมๆ กับการเจาะเลือด โดยเก็บ ultrafiltrate ที่ได้ทั้งหมดตลอดช่วงเวลา 1 ชั่วโมงที่เวลา 0-1, 1-2 ชั่วโมง ช่วงเวลา 2 ชั่วโมงที่เวลา 2-4, 4-6 ชั่วโมง และช่วงเวลา 3 ชั่วโมงที่เวลา 6-9, 9-12 ชั่วโมง โดยในแต่ละช่วงเวลาจะมีการวัดปริมาณ ultrafiltrate ทุกครั้งที่เก็บ ตัวอย่าง ultrafiltrate ที่ได้จะถูกเก็บในภาชนะปากกว้าง และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20°C จนกว่าจะนำมาวิเคราะห์หาปริมาณ

รูปแบบการทำ CVVH

Vascular access	Double lumen dialysis catheter ที่บริเวณ internal jugular หรือ subclavian หรือ femoral vein
Blood flow rate	200 – 250 มิลลิลิตรต่อนาที
Hemofilter	Triacetate hollow fiber dialyzer
Ultrafiltration rate	1,000-2,000 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง

การวิเคราะห์ปริมาณ vancomycin ในพลาสมาและ ultrafiltrate

การวิเคราะห์ปริมาณ Vancomycin ในพลาสมา จะกระทำโดยเครื่องวัดระดับยาในเลือด TDx/TDXFLx® (Abbott, USA) ซึ่งมีหลักการการวัดปริมาณยาในเลือดโดยวิธี Fluorescence polarization immunoassay (FPIA) และผ่านการทดสอบแล้วว่าระดับยาที่ได้มีความถูกต้อง ไม่ได้รับผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญจากภาวะไตวายเฉียบพลันและกระบวนการทำ CVVH¹⁶

การหาปริมาณ vancomycin ในการศึกษานี้ จะใช้ปริมาตรตัวอย่างพลาสมาและ ultrafiltrate ตัวอย่างละ 0.5 มิลลิลิตร และมี vancomycin calibration ที่ช่วงความเข้มข้น 0.0-100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยใช้ vancomycin calibrators ที่ความเข้มข้นต่างๆ ได้แก่ 0.0, 5, 10, 25, 50 และ 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การ calibrate เครื่องวัดระดับยาในเลือด จะกระทำเมื่อมีการเปลี่ยนน้ำยา (reagent) ที่ใช้ในการตรวจวัด หรือเมื่อวิเคราะห์ vancomycin control แล้วผลการวิเคราะห์ให้ค่าที่อยู่นอกช่วงที่ยอมรับ

(acceptable range) ซึ่ง vancomycin control ที่จะใช้กับเครื่องวัดระดับยา นี้ มีที่ความเข้มข้นต่างกัน 3 ความเข้มข้น ได้แก่ 7.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (low concentration, L); 35 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (medium concentration, M) และ 75 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (high concentration, H)

ผลการศึกษา

4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างและข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่เข้ารับการรักษาทันทีในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit, ICU) มีทั้งหมด 7 ราย เป็นผู้ป่วยเพศชายทั้งหมด อายุเฉลี่ยอยู่ในช่วง 37-69 ปี และน้ำหนักในช่วง 50-80 กิโลกรัม ผู้ป่วยทุกรายมีความจำเป็นที่ต้องได้รับยา vancomycin โดยข้อมูลพื้นฐานได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง

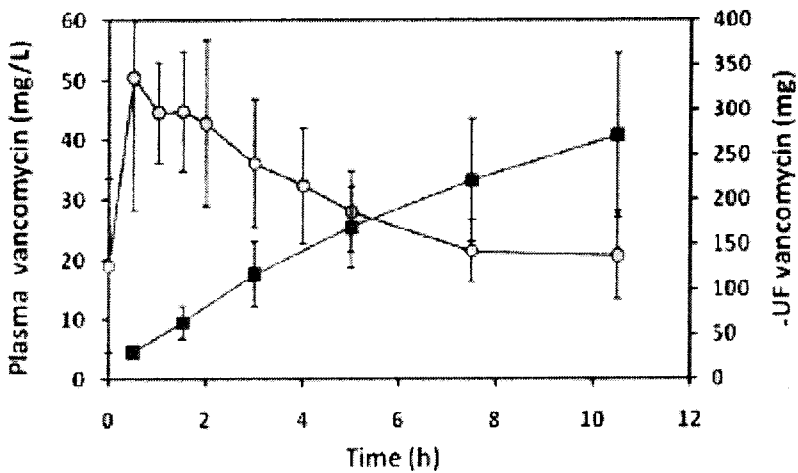
Patient	Sex	Age (years)	Body weight (kg)	SOFA*	Admission diagnosis	Infective diagnosis	APACHE II	Albumin (g/dL)
1	Male	48	50.5	15	Infective endocarditis	Infective endocarditis	25	2.9
2	Male	62	76.2	18	Cirrhosis	MRSA pneumonia	34	3.2
3	Male	79	50.0	15	Community acquired pneumonia	Ventilator associated pneumonia	38	3.3
4	Male	75	68.0	13	Community acquired pneumonia	Ventilator associated pneumonia	30	3.6
5	Male	77	65.0	20	Peripheral arterial disease	Cellulitis	42	2.4
6	Male	37	80.0	16	Systemic lupus erythematosus	Septic shock (empirical)	38	2.4
7	Male	47	75.0	13	Heart failure	Infected wound	24	2.6

*SOFA: sepsis-related organ failure assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

4.2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แสดงในตารางที่ 3 โดยค่า sieving coefficient เฉลี่ยในการศึกษานี้เท่ากับ 0.71 ± 0.13 ซึ่งคงที่ตลอดในช่วงเวลา 12 ชั่วโมงของการติดตามระดับยาในเลือด รูปที่ 1 แสดงถึงระดับยา vancomycin ในเลือด และปริมาณยา vancomycin ที่ถูกขจัดจากการทำ CVVH พบว่ายาถูกขจัดอย่างรวดเร็วในช่วงแรก และถูกขจัดเป็นจำนวน 213.9 ± 104.0 mg ในช่วง 12 ชั่วโมง คิดเป็น 450 mg ใน 24 ชั่วโมง สำหรับค่า CVVH clearance จากการศึกษานี้เท่ากับ 0.73 ± 0.21 L/h คิดเป็นร้อยละ 49.4 ± 20.8 ของค่า vancomycin clearance ทั้งหมด และค่า volume of distribution เท่ากับ 24.69 ± 11.00 L

เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มาคำนวณขนาดยาที่ได้ระดับยาต่ำสุดที่สภาวะสมดุล (steady-state trough concentration) ในช่วง 15-20 mg/L พบว่าขนาดยา maintenance ที่เหมาะสมอยู่ในช่วง 500-750 mg ทุก 12 ชั่วโมง



รูปที่ 1 ระดับยา vancomycin ในเลือดที่เวลาต่างๆ (●) และปริมาณยาใน ultrafiltrate (■) จากผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการทำ CVVH และได้รับการฉีด Vancomycin ขนาด 1000 mg เข้าเส้นเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง (N=7) ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

อาการไม่พึงประสงค์

ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์หรืออาการแพ้จากการได้รับยา vancomycin ในผู้ป่วยทุกราย

ตารางที่ 3 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการทำ CVVH

Patient	Sieving coefficient	$V_{d,app}$ (L)	$A_{e,CVVH}$ (mg)	$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/L)	Cl_{total} (L/h)	K_e (h^{-1})	Cl_{CVVH} (L/h)	$T_{1/2}$ (h)
1	0.76 ± 0.16	33.03	177.61	769.7	1.26	0.038	0.55	18.24
2	0.78 ± 0.08	42.71	237.35	791.3	1.26	0.029	0.86	23.49
3	0.78 ± 0.04	19.24	394.95	933.3	1.07	0.056	0.87	12.45
4	0.77 ± 0.12	16.74	151.28	414.9	2.41	0.144	0.89	4.81
5	0.43 ± 0.16	11.19	65.51	523.1	1.91	0.171	0.33	4.06
6	0.71 ± 0.08	19.8	193.48	669.0	1.49	0.076	0.79	9.18
7	0.72 ± 0.08	30.12	277.49	569.5	1.76	0.058	0.81	11.9
Average (mean ± SD)	0.71 ± 0.13	24.69 ± 11	213.9 ± 104	671.1 ± 181	1.59 ± 0.47	0.08 ± 0.05	0.73 ± 0.21	12.02 ± 7.0

สรุปและการอภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่าค่า SC เฉลี่ยที่ได้จากการศึกษานี้ (0.71 ± 0.13) มีค่าต่ำกว่าการศึกษานอื่น โดยความแตกต่างที่เกิดขึ้นสามารถอธิบายได้จาก drug membrane interaction และค่า protein binding เนื่องจากการศึกษานี้มีการใช้ dialyzer membrane แตกต่างจากการศึกษานอื่นๆ โดยจากการศึกษานี้ dialyzer membrane เป็น triacetate ในขณะที่การศึกษานอื่นเป็น Polyacrilonitrile, polymethylmetacrylate หรือ polysulfone⁵⁻¹¹

การทำ CVVH สามารถขจัดยาได้ร้อยละ 20 ของปริมาณยาที่ให้กับผู้ป่วย และการขจัดยาผ่านทาง CVVH ที่เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 30 ของ vancomycin clearance ทั้งหมด แสดงให้เห็นว่าการขจัดยาผ่านทาง CVVH ส่งผลต่อการขจัดยาโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก สำหรับ non-renal clearance ในการศึกษานี้เท่ากับ 0.87 ± 0.53 L/h คิดเป็นร้อยละ 50 ของการขจัดยาทั้งหมดซึ่งสอดคล้องกับค่า non-renal clearance ของยา vancomycin ในการศึกษานอื่นที่ทำการศึกษานในผู้ป่วย anuric ($0.23-1.40$ L/h) และ CVVH clearance ในการศึกษานี้มีความใกล้เคียงกับในการศึกษานอื่น⁶⁻⁷

ค่าครึ่งชีวิตของยา vancomycin ที่ได้จากการศึกษานี้มีค่าสั้นกว่าการศึกษานอื่นเนื่องมาจากการใช้ ultrafiltration rate ที่มีความแตกต่างกัน สำหรับค่า volume of distribution ของยา vancomycin ในการศึกษานี้พบว่ามีค่าที่ต่ำกว่าในผู้ป่วยวิกฤตที่มีการทำงานของไตปกติ รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CVVH ในการศึกษานอื่น สามารถอธิบายได้จากสถานะของผู้ป่วยที่ไม่คงที่ และระดับยาที่ทำการติดตามในการศึกษานี้ยังคงไม่ถึง steady state

ขนาดยา maintenance ของยา vancomycin ในการศึกษานี้เท่ากับ 500-750 mg ทุก 12 ชั่วโมง ขณะที่การศึกษานอื่นแนะนำขนาดยาที่มีความแตกต่างกันตั้งแต่ 250-500 mg ทุก 12 ชั่วโมง และในบางการศึกษานได้แนะนำขนาดยาตาม ultrafiltration rate และ residual renal function ของผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากแต่ละการศึกษานมี ultrafiltration rate , blood flow rate, ชนิดของตัวกรอง, ลักษณะของผู้ป่วย และ residual renal function ที่แตกต่างกัน

สรุปได้ว่าค่า clearance ของยา vancomycin ผ่านทาง CVVH ในการศึกษานี้คิดเป็นครึ่งหนึ่งของการขจัดยารวมทั้งหมดซึ่งใกล้เคียงกับค่า non-renal clearance ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการทำ CVVH เพื่อให้ได้ระดับยาต่ำสุดที่ steady state ในช่วง 15-20 mg/L ควรให้ขนาดยาเริ่มต้นเท่ากับ 25-30 mg ต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และขนาดยา maintenance เท่ากับ 500-750 mg ทุก 12 ชั่วโมง

อย่างไรก็ตามควรทำการติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิดเพื่อให้ผลการรักษาที่ดีและเกิดพิษจากยาน้อยที่สุดเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีเภสัชจลนศาสตร์ไม่คงที่และมีการเปลี่ยนแปลงทางอย่างรวดเร็ว

ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้มีจำนวนจำกัด จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยใช้จำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น
2. ในผู้ป่วยบางรายไม่สามารถติดตามระดับยาในเลือดได้จนครบ 12 ชั่วโมง เนื่องจากตัวกรองมีปัญหาอุดตันก่อน หรือผู้ป่วยบางรายมีปัญหาทางสรีรวิทยาซึ่งทำให้ไม่สามารถฟอกเลือดต่อได้ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนั้นจึงควรเลือกผู้ป่วยที่สามารถติดตามระดับยาในเลือดได้ตามวิธีวิจัยที่กำหนดไว้
3. ควรเลือกผู้ป่วยที่ระดับยาเข้าสู่ภาวะ steady state เพื่อให้ได้พารามิเตอร์ที่ถูกต้อง แม่นยำ มากยิ่งขึ้น
4. ควรทำการศึกษาในรูปแบบอื่นๆ ของการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องด้วย เช่น continuous venovenous hemodialysis หรือ continuous venovenous hemodiafiltration เป็นต้น

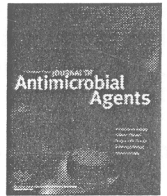
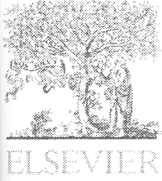
เอกสารอ้างอิง

1. Matzke GR: Vancomycin, in Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds): Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring (ed 3). Spokane, WA, Applied Therapeutics Inc, 1992, pp 15/1-15/31.
2. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:82-98.
3. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 645-51.
4. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(12):997-1038.
5. Joy MS, Matzke GR, Frye RF, Palevsky PM. Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(6): 1019-27.
6. Boereboom FTJ, Verves FFT, Blankestijn PJ, Savelkoul TJF, van Dijk A. Vancomycin clearance during continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Intens Care Med* 1999; 25: 1100-4.
7. Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R. Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: impact of pre-dilution. *Intens Care Med* 2002; 28:1664-7.
8. Thomson AH, Grant AC, Rodger RSC, Hughes R. Gentamicin and vancomycin removal by continuous venovenous hemofiltration. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25:127-9.
9. Armstrong DK, Hidalgo HA, Eldadah M. Vancomycin and tobramycin clearance in an infant during continuous hemofiltration. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 224-7.
10. Munar MY, Doyle IC, Meyer MM. Cyclosporine and vancomycin disposition during continuous venovenous hemofiltration. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 374-7.

11. Joos B, Schmidil M, Keusch G. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous hemofiltration. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 1582-5.
12. วรางคณา พิชัยวงศ์. การฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy-CRRT). ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, เกรียง ตั้งสง่า, เถลิงศักดิ์ กาญจนบุญย์, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2550: หน้า 765-813.
13. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1159-65.
14. Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Nephrol* 2007;67(5):267-84.
15. Bouman CSC, van Kan HJM, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intens Care Med* 2006; 32:2013-9.
16. Trujillo TN, Sowinski KM, Venezia RA, Scott MK, Mueller BA. Vancomycin assay performance in patients with acute renal failure. *Intens Care Med* 1999;25:1291-6.

ภาคผนวก

ผลงานตีพิมพ์



Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients

Weerachai Chaijamorn^{a,*}, Arnurai Jitsurong^b, Kamonthip Wiwattanawongsa^c, Usanee Wanakamane^c, Phongsak Dandecha^d

^a Faculty of Pharmacy, Siam University, Bangkok 10160, Thailand

^b Pathology Department, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90112, Thailand

^c Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90112, Thailand

^d Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90112, Thailand

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 February 2011

Accepted 6 April 2011

Keywords:

Vancomycin
Continuous venovenous haemofiltration (CVVH)
Pharmacokinetics
Critically ill patients
Clearance

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the pharmacokinetics and dosing recommendations of vancomycin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration (CVVH). A prospective study was conducted in the Intensive Care Unit of a university hospital. Seven patients receiving CVVH with a triacetate hollow-fibre dialyser were enrolled. CVVH was performed in pre-dilution mode with a blood flow rate of 200–250 mL/min and an ultrafiltrate flow rate of 800–1200 mL/h. To determine vancomycin pharmacokinetics, serum and ultrafiltrate were collected over 12 h after a 2-h infusion of 1000 mg vancomycin. The mean (\pm standard deviation) sieving coefficient of vancomycin was 0.71 ± 0.13 , which is consistent with previously reported values. Clearance of vancomycin by CVVH (0.73 ± 0.21 L/h or 12.11 ± 3.50 mL/min) constituted $49.4 \pm 20.8\%$ of total vancomycin clearance (1.59 ± 0.47 L/h) and was consistent with previously reported clearances. Approximately one-fifth of the vancomycin dose was removed during the 12-h CVVH (213.9 ± 104.0 mg). The volume of distribution was 24.69 ± 11.00 L, which is smaller than previously reported. The elimination rate constant and terminal half-life were 0.08 ± 0.05 h⁻¹ and 12.02 ± 7.00 h, respectively. In conclusion, elimination of vancomycin by CVVH contributed to ca. 50% of the total elimination in critically ill patients. The maintenance dose of vancomycin, calculated from parameters from patients in this study, would be 500–750 mg every 12 h to provide a steady-state trough concentration of 15–20 mg/L. Owing to alterations in clinical conditions, serum vancomycin concentrations must be closely monitored in critically ill patients.

© 2011 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

1. Introduction

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic primarily used to treat Gram-positive infections caused by methicillin-resistant staphylococci and ampicillin-resistant enterococci [1,2]. Vancomycin (molecular weight 1448 Da) is ca. 55% bound to plasma albumin (range 15–75%) and has a volume of distribution (V_d) of ca. 0.7 L/kg (range 0.3–0.9 L/kg) [2]. It is eliminated unchanged in the urine, resulting in a significant increase in the half-life in patients with renal insufficiency. The liver may also be involved to a small extent. Only small amounts appear in bile following intravenous (i.v.) administration, i.e. 5–20% of total clearance [2]. The pharmacokinetics of vancomycin can be markedly changed in

patients with severe illness [3]. An elevated V_d owing to extracellular volume expansion, altered protein binding and decreased clearance of some drugs can be expected in critically ill patients [4–6].

Continuous renal replacement therapy (CRRT), particularly continuous venovenous haemofiltration (CVVH), is becoming more commonly used in the routine management of critically ill patients with acute kidney injury [7–9]. Some studies [10–12] demonstrated that vancomycin is removed during CVVH, requiring a dose of 1000 mg every 48 h in these patients. Nevertheless, several of these studies have limited applications owing to inadequate CRRT conditions, e.g. dialysate flow, ultrafiltration rate, blood flow rate, haemofilter type, length of therapy or small sample size [13–19].

From an extensive literature search, there are limited studies on vancomycin dosing in critically ill patients. This study was therefore intended to determine the pharmacokinetics and dosing recommendation for vancomycin in critically ill patients undergoing CVVH.

* Corresponding author. Tel.: +66 2 457 0068x5331, 5401/868 6665; fax: +66 2 368 6665.

E-mail address: zernpharm@yahoo.com (W. Chaijamorn).

2. Patients and method

2.1. Study design

This prospective, open-label study was carried out in the Intensive Care Unit (ICU), Department of Medicine, Songklanagarind Hospital (Hat Yai, Thailand) during September 2009 to August 2010. The study protocol and statement of informed consent were approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Prince of Songkla University (Hat Yai, Thailand). Critically ill patients with acute kidney injury requiring CVVH and vancomycin therapy were eligible for enrolment. Inclusion criteria also included age ≥ 18 years, male or female (non-pregnant, non-lactating), and those who or whose relatives could give written informed consent. Individuals with a known history of vancomycin allergy or who developed an allergic reaction to vancomycin during administration were excluded.

2.2. Dosing regimen

All patients received vancomycin at a dose of 1000 mg via i.v. infusion over 2 h. In addition to vancomycin, patients also received other prescribed drugs based on their conditions.

2.3. Continuous renal replacement therapy procedure

One of three major veins, i.e. internal jugular, subclavian or femoral vein, was accessed by double-lumen dialysis catheterisation. CVVH was performed via blood flow through an extracorporeal circuit at 200–250 mL/min and a Sureflux-F 150 E triacetate hollow-fibre dialyser (Nipro Corp., Osaka, Japan). The total ultrafiltration rate was set at a range of 800–1200 mL/h. Unless contraindicated, heparin was added into the circuit and was titrated to the appropriate activated partial thromboplastin time (APPT).

2.4. Patient assessment

On admission to the ICU, patients were screened by obtaining a complete medical history, physical examination and renal functions. Vital signs were measured according to the ICU protocol throughout the study. Standard haematology, blood chemistry and urine laboratory tests were performed based on the patient's clinical response.

2.5. Blood sampling and analytical methods

Blood samples and ultrafiltrates were collected at predetermined times over a 12-h period. Blood samples of ca. 5 mL were gathered prior to vancomycin administration ($t=0$) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 7.5 and 10.5 h after dosing. Aliquots of 50 mL of ultrafiltrate fluid were taken hourly at 0–1 h and 1–2 h, at 2-h intervals at 2–4 h and 4–6 h, and at 3-h intervals at 6–9 h and 9–12 h. Both blood and ultrafiltrate samples were subsequently centrifuged at 3000 rpm for 10 min and plasma and clear ultrafiltrates were frozen at -20°C until analysis could be performed. Determination of vancomycin in plasma and dialysate samples was performed using fluorescence polarisation immunoassay (AxSYM Vancomycin II; Abbott Laboratories, Chicago, IL). The lower limit of detection of the assay was 2 mg/L with a coefficient of variation of $<7\%$ at 7.0 mg/L and 75.0 mg/L.

2.6. Pharmacokinetic and statistical analyses

Pharmacokinetic parameters for vancomycin were determined by non-compartmental analysis using the WinNonlin program v.1.1 (Pharsight Corp., Mountain View, CA). A one-compartment model

was assumed to calculate the maintenance dose and terminal half-life ($t_{1/2}$) of vancomycin. All data were gathered and analysed using descriptive statistics, i.e. mean \pm standard deviation (S.D.).

Vancomycin pharmacokinetic parameters were calculated using the following equations.

Total clearance (CL_{tot}) was defined as the sum of CVVH clearance and non-renal clearance, which can be estimated by:

$$CL_{\text{tot}} = \frac{D}{AUC_{0-\infty}} = \frac{D}{[AUC_{0-12} + AUC_{12-\infty}]} \quad (1)$$

where D is the dose (mg) and AUC_{0-12} is the area under the concentration–time curve from time 0–12 h (mg h/L). Extrapolation of AUC from $t=12$ h to infinity was obtained by:

$$AUC_{12-\infty} = \text{vancomycin concentration at 12 h}/k_e \quad (2)$$

where k_e is the elimination rate constant (h^{-1}).

The apparent volume of distribution (V_d) (L) was calculated by:

$$V_d = \frac{D}{[AUC_{0-\infty} \times k_e]} \quad (3)$$

The sieving coefficient (SC) of vancomycin refers to a measure of the permeability of the haemofilter to a specific compound that can be calculated as follows:

$$SC = \frac{C_{\text{UF}}}{C_{\text{se}}} \quad (4)$$

where C_{se} is the serum vancomycin concentration at the midpoint of the ultrafiltrate collection period (mg/L) and C_{UF} is the average concentration of vancomycin in the ultrafiltrate from a respective collection period (mg/L).

Haemofilter clearance (CL_{CVVH}) was calculated as:

$$CL_{\text{CVVH}} = \frac{SC \times Q_f \times Q_b}{(Q_b + Q_{\text{spre}})} \quad (5)$$

where Q_f is the haemofiltration rate (L/h), Q_b is the blood flow rate (L/h) and Q_{spre} is the pre-dilution substitution rate (L/h).

Dose (D) or maintenance dose for the target steady-state concentration (15–20 mg/L) [12] is predicted by the equation:

$$D = \frac{C_{\text{min,ss}} \times CL_{\text{tot}}(1 - e^{-k_e \tau})}{(S \times F/t')(1 - e^{-k_e t'})e^{-k_e \tau}} \quad (6)$$

where D is the dose (mg), $C_{\text{min,ss}}$ is the minimum vancomycin concentration at steady-state (mg/L), CL_{tot} is total vancomycin clearance from Eq. (1) (L/h), S indicates the salt form, F is bioavailability, τ is the dosing interval (h), t' is the infusion time (h) and k_e is the elimination rate constant (h^{-1}).

2.7. Adverse effect monitoring

Patients were carefully monitored for vital signs, standard haematology, blood chemistry and urine laboratory tests during the study. Adverse events were observed and evaluated throughout the study using the adverse drug reaction reporting form and Naranjo's algorithm according to the website <http://www.fda.moph.go.th>.

3. Results

A total of seven patients were included in the study. Patients were admitted to the ICU with various complications but all required CVVH. Patient characteristics are given in Table 1. All of the patients were male, with an age range of 37–79 years and a weight range of 50.0–80.0 kg. They were diagnosed with different diseases, including infective endocarditis and heart failure as well as some infections that needed to be treated with vancomycin. Their albumin levels were low compared with the normal range (34–54 g/L).

Table 1
Characteristics of seven patients receiving continuous venovenous haemofiltration and vancomycin.

Patient	Gender	Age (years)	Body weight (kg)	Diagnosis on admission	Infection	SOFA score	APACHE II score	Albumin (g/L)
1	Male	48	50.5	IE	IE	15	25	29
2	Male	62	76.2	Cirrhosis	MRSA pneumonia	18	34	32
3	Male	79	50.0	CAP	VAP	15	38	33
4	Male	75	68.0	CAP	VAP	13	30	36
5	Male	77	65.0	Peripheral arterial disease	Cellulitis	20	42	24
6	Male	37	80.0	SLE	Septic shock (empirical)	16	38	24
7	Male	47	75.0	Heart failure	Infected wound	13	24	26

SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IE, infective endocarditis; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CAP, community-acquired pneumonia; VAP, ventilator-associated pneumonia; SLE, systemic lupus erythematosus.

3.1. Pharmacokinetics evaluation

The pharmacokinetic parameters of vancomycin in the seven CVVH patients are summarised in Table 2. Four of the seven patients completed the study. CVVH interruption was encountered in three patients owing to a clotted circuit, and sample collection up to 6 h was obtained in these patients.

The mean \pm S.D. sieving coefficient (SC) of the triacetate hollow-fibre dialyser was 0.71 ± 0.13 and was stable over the entire study period of 12 h. Fig. 1 shows the plasma concentrations and the amount of vancomycin removed by CVVH, revealing that it was removed as early as during the infusion period. Over the 12-h collection period, the amount of vancomycin eliminated by CVVH (A_e) was 213.9 ± 104.0 mg, which is ca. 450 mg in 24 h, representing $21.39 \pm 10.40\%$ of the administered dose. This corresponded to CVVH clearance of 0.73 ± 0.21 L/h (or 12.11 ± 3.50 mL/min), which accounts for $49.4 \pm 20.8\%$ of the total vancomycin clearance. The estimated V_d was 24.69 ± 11.00 L and $t_{1/2}$ was 12.02 ± 7.00 h.

To achieve a steady-state trough concentration of 15–20 mg/L, the maintenance dose required for this group of patients determined by Eq. (6) above would be 500–750 mg every 12 h, based on the estimated total vancomycin clearance of 1.59 L/h.

3.2. Adverse effects

None of the patients in this study experienced allergic reactions or adverse events during vancomycin administration.

4. Discussion

The results of this study demonstrate that the sieving coefficient ($SC = 0.71 \pm 0.13$) was comparable with previously reported values [13]. Although SC values (0.88–0.89) indicated by Boereboom et al. [14] were similar to the unbound fraction of vancomycin

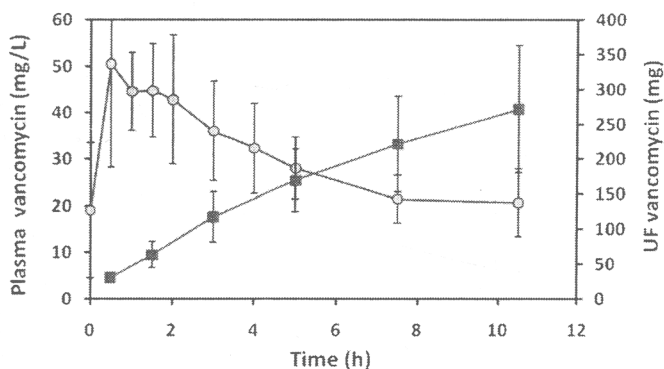


Fig. 1. Vancomycin serum concentration versus time curve (left y-axis) and cumulative amount of vancomycin removed by continuous venovenous haemofiltration (right y-axis). Each time point represents the average values from seven patients. \circ , plasma vancomycin concentration; \blacksquare , ultrafiltrate (UF) vancomycin removed.

in normal conditions (0.8–0.9), the value of this study was less than other studies. Drug–membrane interactions and protein binding are considered to be the main factors affecting SC values [8,9]. Differences in SC values of the present study and that of Joy et al. (0.68–0.86) [13] could therefore be explained by the use of different membrane types and ultrafiltration rates. Moreover, alterations in protein binding could be another explanation of diverse SC values of both studies.

Approximately 20% of the vancomycin dose was removed by 12-h CVVH. Elimination via CVVH accounted for nearly one-half of total vancomycin clearance, which indicated a significant contribution of the extracorporeal elimination of vancomycin [9]. As defined above, total clearance is the sum of CVVH clearance and non-renal clearance. Non-renal clearance in this study was ca. 0.87 ± 0.53 L/h (50% of total vancomycin clearance), which was consistent with the reported values of 0.23–1.40 L/h in anuric patients [20]. In fact, decreased non-renal clearance with progressive renal failure could not be ruled out in these patients with prolonged renal failure, i.e. >7–10 days. CVVH clearance depends on several factors, such as the ultrafiltrate flow rate, blood flow rate and type of membrane. Clearance of vancomycin by CVVH in this study (0.73 ± 0.21 L/h) was comparable with those reported in other studies (0.28–1.40 L/h) [8,13,14]. The CVVH technique used in the present study was performed with an ultrafiltration rate of 800–1200 mL/h and haemofiltration vancomycin clearance of 0.73 ± 0.21 L/h. Boereboom et al. [14] reported an ultrafiltration rate of 1600 mL/h and haemofiltration vancomycin clearance in two patients of 1.4 L/h and 1.3 L/h. Regarding these data, they recommended that the first dose of vancomycin for critically ill patients receiving CVVH should be 15–20 mg/kg body weight and 250–500 mg every 12 h after 24 h of the first dose [14].

Joy et al. [13] studied the impact of critical factors, including type of haemofilter, ultrafiltration rate, vancomycin clearance and creatinine clearance, in conventional haemodialysis patients receiving CVVH. When a blood flow rate of 100 mL/min (or 6 L/h) and ultrafiltration rate of 500 mL/h or 1000 mL/h were employed, haemofilter clearance was in the range 0.28–0.36 L/h and was independent of membrane type. They proposed a strategy for vancomycin dosing in patients receiving CVVH based on ultrafiltration rate and residual renal function in order to achieve an average plasma concentration of 20 mg/L. However, the vancomycin doses in this study were determined by total clearance and other parameters as shown in Eq. (6). The mean weight (66.39 ± 12.12 kg) of patients in this study was lower than the Western population and this might affect the dosing recommendation for different populations. In order to apply the vancomycin dosing to patients with various body weights, the adjusted total vancomycin clearance of 0.02 ± 0.01 L/h/kg based on the estimated weight and patient's actual body weight could be used to calculate the total vancomycin clearance and then substitute the values in Eq. (6).

The mean half-life of vancomycin measured during CVVH was 12.02 ± 7.00 h, which is longer than that reported in patients with normal renal function [2,12]. The half-lives obtained in this study,

Table 2
Pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration (CVVH).

Parameter	Unit	Patient values							Average (mean ± S.D.)
		1	2	3	4	5	6	7	
Sieving coefficient (SC)	-	0.76 ± 0.16	0.78 ± 0.08	0.78 ± 0.04	0.77 ± 0.12	0.43 ± 0.16	0.71 ± 0.08	0.72 ± 0.08	0.71 ± 0.13
Apparent volume of distribution (V_d)	L	33.03	42.71	19.24	16.74	11.19	19.80	30.12	24.69 ± 11.00
Amount excreted by CVVH (A_e)	mg	177.61	237.35	394.95	151.28	65.51	193.48	277.49	213.9 ± 104.0
Area under the concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$)	mg h/L	796.69	791.30	933.31	414.94	523.05	668.98	569.47	671.11 ± 181.13
Total clearance (CL_{tot})	L/h	1.26	1.26	1.07	2.41	1.91	1.49	1.76	1.59 ± 0.47
Elimination rate constant (k_e)	h^{-1}	0.0380	0.0295	0.0557	0.1440	0.1708	0.0755	0.0583	0.08 ± 0.05
Haemofilter clearance (CL_{CVVH})	L/h	0.55	0.86	0.87	0.89	0.33	0.79	0.81	0.73 ± 0.21
Terminal half-life ($t_{1/2}$)	h	18.24	23.49	12.45	4.81	4.06	9.18	11.90	12.02 ± 7.00

however, were shorter than those recorded by Boereboom et al. [14] who evaluated vancomycin in two critically ill patients receiving CVVH at the same blood flow rate; both studies used different ultrafiltration flow rates. The half-lives they reported for two patients were 15.4 h and 20.3 h, respectively.

The V_d was 24.69 ± 11.00 L (or 0.38 ± 0.18 L/kg), which was smaller than those reported by Boereboom et al. [14]. Increased V_d in critically ill patients, i.e. 1.32 L/kg in critically ill patients without renal impairment [3], can be caused by fluid shifts from capillary leakage to the interstitial space [6]. Accumulation of the fluid in the third space owing to tissue oedema induced by sepsis can be a possible cause of elevated V_d [3]. Since patients in this study were clinically unstable, the steady-state plasma concentration was rarely achievable. However, reduced V_d observed in this study might be attributed to the non-steady-state condition as well as variations in the pharmacokinetics of CVVH patients.

In conclusion, this study determined the pharmacokinetics and vancomycin dosing for critically ill patients with CVVH. Clearance via CVVH accounted for approximately one-half of the total clearance of vancomycin in patients receiving CVVH. Non-renal clearance contributed almost the same extent as CVVH clearance. When considering the CVVH and non-renal clearance, vancomycin doses were recommended as follows: (a) literature-based first dose of 25–30 mg/kg actual body weight [12]; and (b) maintenance dose, calculated from parameters in this study, of 500–750 mg every 12 h to achieve a steady-state trough concentration of 15–20 mg/L.

The recommended vancomycin doses above corresponded to vancomycin elimination of ca. 450 mg by CVVH during 24 h. Additional dosage up to 500–750 mg of vancomycin daily was also recommended in order to compensate for non-renal clearance in 24 h. Owing to rapid changes in clinical conditions of critically ill patients, close monitoring of serum trough concentrations is required on a daily basis.

Acknowledgments

The authors would like to thank the ICU and Hemodialysis Unit staff for their support.

Funding: This study was supported by a grant from Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Thailand. The study sponsors had no involvement in the study design, collection, analysis or interpretation of data, writing of the manuscript or the decision to submit the manuscript for publication.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: The study protocol and statement of informed consent were approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Prince of Songkla University (reference no. SUB. EC 52-175-19-2-3).

References

- [1] Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010;77:760–4.
- [2] Matzke GR. Vancomycin. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusco WJ, editors. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring*. 3rd ed. Spokane, WA: Applied Therapeutics Inc.; 1992. p. 15/1–15/31.
- [3] Llopias-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:447–54.
- [4] Pea F, Viale P, Furlanet M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009–34.
- [5] Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755–73.
- [6] Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840–51.
- [7] Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl. 5):67–72.

- [8] Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:997–1038.
- [9] Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:645–51.
- [10] Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:1159–65.
- [11] Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Nephrol* 2007;67:267–84.
- [12] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82–98. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:887.
- [13] Joy MS, Matzke GR, Frye RF, Palevsky PM. Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1019–27.
- [14] Boereboom FTJ, Verves FFT, Blankestijn PJ, Savelkoul TJF, van Dijk A. Vancomycin clearance during continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:1100–4.
- [15] Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R. Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: impact of pre-dilution. *Intensive Care Med* 2002;28:1664–7.
- [16] Thomson AH, Grant AC, Rodger RSC, Hughes R. Gentamicin and vancomycin removal by continuous venovenous hemofiltration. *DICP* 1991;25:127–9.
- [17] Armstrong DK, Hidalgo HA, Eldadah M. Vancomycin and tobramycin clearance in an infant during continuous hemofiltration. *Ann Pharmacother* 1993;27:224–7.
- [18] Munar MY, Doyle IC, Meyer MM. Cyclosporine and vancomycin disposition during continuous venovenous hemofiltration. *Ann Pharmacother* 1995;29:374–7.
- [19] Joos B, Schmidil M, Keusch G. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1582–5.
- [20] Macias WL, Mueller BA, Scarim SK. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:688–94.