

บทที่ 1

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

แวนโคมัยซิน (Vancomycin) เป็นยาปฏิชีวนะชนิด tricyclic glycopeptide ถูกนำมาใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาภาวะติดเชื้อจาก *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยาเมทิซิลลิน (methicillin-resistant *S.aureus* หรือ MRSA) [1-3] ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital associated infection) และการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับบริการทางสุขภาพ (health care-associated infection) [4, 5] แวนโคมัยซินถูกดูดซึมได้น้อยเมื่อมีการบริหารยาโดยการรับประทาน ด้วยสามารถจับกับโปรตีนอัลบูมินได้ร้อยละ 50-55 และถูกขจัดออกทางปัสสาวะผ่านการกรองที่ไตโดยไม่เปลี่ยนแปลงรูปร่างร้อยละ 80 ถึงร้อยละ 90 รูปแบบการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อของยาไม่ขึ้นกับความเข้มข้น (concentration independent) หรือกล่าวคือการเพิ่มระดับความเข้มข้นของยาไม่ทำให้ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้น [6] นอกจากนี้ยาสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียถึงแม้ว่าระดับยาจะต่ำกว่าค่า minimum inhibitory concentration (post antibiotic effect, PAE) [6-10]

ในช่วงก่อนปี ค.ศ. 2009 มีการแนะนำเป้าหมายของระดับยาสูงสุดในเลือด (peak concentration) เท่ากับ 30-50 มิลลิกรัมต่อลิตร และค่าระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough concentration) เท่ากับ 5-15 มิลลิกรัมต่อลิตร [9, 10] แต่พบอุบัติการณ์การดื้อยาแวนโคมัยซินของเชื้อ MRSA เพิ่มสูงขึ้น [11] รวมทั้งมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ซึ่งมีค่า MIC \geq 1.5 มิลลิกรัมต่อลิตรเกิดการรักษาที่ล้มเหลวจากการใช้แวนโคมัยซินเพิ่มเป็น 2.4 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันซึ่งติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC \leq 1 มิลลิกรัมต่อลิตร [12] ปัจจุบันพบว่าค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาและการกำจัดเชื้อแบคทีเรียของแวนโคมัยซิน คือ ค่าอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลาที่อยู่นเหนือค่า MIC (AUC_{24}/MIC หรือ AUIC) [5] ในปี 2009 the American Society of Health System Pharmacists (ASHP), the Infectious Disease Society of America (IDSA) และ the Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) จึงได้มีการกำหนดค่า AUC_{24}/MIC ของการรักษาด้วยแวนโคมัยซินให้มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 400 เพื่อให้ได้ผลการรักษาทางคลินิกที่ดีสำหรับการติดเชื้อ MRSA เนื่องจากการติดตามค่า AUC ทำได้ยากในทางคลินิก จึงมีคำแนะนำให้ตรวจติดตามวัฏระดับยาต่ำสุดในเลือดเพื่อให้เป็นตัวแทน (surrogate marker) สำหรับค่า AUC และกำหนดค่า trough concentration สำหรับการรักษาการติดเชื้อ MRSA ควรมีค่ามากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตรเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเชื้อดื้อยาหรือเชื้อดื้อยาแอบแฝง (Heterogenous Vancomycin-Intermediate *S.aureus*, hVISA) และสำหรับการติดเชื้อ MRSA ที่มีอาการรุนแรงหรือการติดเชื้อในอวัยวะที่ยาเข้าถึงยาก เช่น การติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ (endocarditis) การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมอง (meningitis) เป็นต้น ควรมีค่าอยู่ระหว่าง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ [1, 5]

การใช้โนโมแกรมของแวนโคมัยซิน [13-22] เป็นวิธีการหนึ่งที่น่ามาใช้ในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับรักษาภาวะการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยนำค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน มาใช้ในการสร้างโนโมแกรมเพื่อกำหนดขนาดยาให้ได้ค่าระดับยาในเลือดตามเป้าหมายที่



กำหนดไว้ ข้อดีของการนำโนโมแกรมมาใช้นอกจากจะช่วยอำนวยความสะดวกในการเลือกใช้ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับรักษาผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างมีประสิทธิภาพแล้ว ยังพบว่าผลต่อประสิทธิภาพของการรักษา จำนวนวันในการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากการกำหนดขนาดยาโดยการเจาะวัดระดับยาในเลือด นอกจากนี้ยังพบว่า การนำโนโมแกรมมาใช้ในการกำหนดขนาดยาช่วยลดค่าใช้จ่ายในการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดอีกด้วย [15]

โนโมแกรมที่มีอยู่เดิมส่วนใหญ่เป็นการกำหนดขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับยาค่าสุดในเลือดที่ขนาด 5-15 มิลลิกรัมต่อลิตร [13-17] จากสถานการณ์ปัจจุบันซึ่งพบว่าเชื้อ MRSA มีอัตราการดื้อยาต่อแวนโคมัยซินเพิ่มสูงขึ้น การให้แวนโคมัยซินตามโนโมแกรมเดิมอาจเสี่ยงต่อการรักษาล้มเหลวหรือการเกิดเชื้อดื้อยา ในปี ค.ศ. 2009 Pea และคณะจึงพัฒนาโนโมแกรมสำหรับการบริหารยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องภายใน 24 ชั่วโมง (continuous infusion) หลังจากที่มีการให้ยาแบบ loading dose โดยมีการกำหนดเป้าหมายของระดับยาเฉลี่ยที่ภาวะคงที่เท่ากับ 15 มิลลิกรัมต่อลิตรและ 20 มิลลิกรัมต่อลิตร [18] ต่อมาในปี ค.ศ. 2011 Kullar และคณะได้พัฒนาโนโมแกรมสำหรับกำหนดขนาดยาแวนโคมัยซินโดยการบริหารยาทางหลอดเลือดดำแบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent infusion) ในผู้ป่วยที่มีค่าการขจัดครีเอตินินตั้งแต่ 40 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไปโดยมีการกำหนดเป้าหมายของระดับยาที่ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร โนโมแกรมดังกล่าวพัฒนาขึ้นมาโดยอาศัยสมการค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่มีใช้อยู่เดิมในสถานพยาบาลของตนเอง [19] สำหรับในเอเชียมีเพียงหนึ่งการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาโนโมแกรม คือ การศึกษาของ Leu และคณะในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งพัฒนาโนโมแกรมแวนโคมัยซินโดยอาศัยค่าขจัดครีเอตินินจากการศึกษาของ Ambrose ซึ่งสามารถทำนายระดับยาค่าสุดในเลือดจากผู้ป่วยชายได้หวั่นจำนวน 45 รายได้แม่นยำที่สุด โดยโนโมแกรมดังกล่าวกำหนดให้มีเป้าหมายของระดับยาค่าสุดในเลือดเท่ากับ 5-15 มิลลิกรัมต่อลิตร และ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร [20] ในปี 2013 Brown และคณะนำเสนอโนโมแกรมแวนโคมัยซินที่มีการกำหนดเป้าหมายของการรักษาเพื่อให้ได้ AUC_{24}/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ซึ่งโนโมแกรมดังกล่าวถูกพัฒนาขึ้นมาโดยอาศัยค่าขจัดยาแวนโคมัยซินจากการศึกษาของ Matzke [21] อย่างไรก็ตามเนื่องจากแวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่มีความผันแปรของค่าเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลค่อนข้างมาก ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่าการใช้สมการค่าขจัดยาแวนโคมัยซินจากการศึกษาของ Matzke [14] หรือจากการศึกษาของ Ambrose [9, 23] มีความเหมาะสมสำหรับกลุ่มประชากรชาวไทย

จากการทบทวนวรรณกรรมสำหรับประเทศไทย ยังไม่พบรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการพัฒนาโนโมแกรมของยาแวนโคมัยซินหรือการศึกษาเกี่ยวกับการนำโนโมแกรมมาใช้ในประชากรไทย และไม่พบการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ของระดับยาค่าสุดในเลือดกับค่า AUC_{24}/MIC ในคนไทย ด้วยเหตุดังกล่าวผู้วิจัยจึงต้องการพัฒนาโนโมแกรมของยาแวนโคมัยซินจากข้อมูลของประชากรผู้ป่วยไทย เพื่อให้ได้ระดับยาตามเป้าหมายที่มีค่า AUC_{24}/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 400 และให้มีระดับยาค่าสุดในเลือดอยู่ในช่วงระหว่าง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสม ป้องกันการล้มเหลวจากการรักษาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแวนโคมัยซิน