

กลไกการออกฤทธิ์

แวนโคมัยซินออกฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกโดยจับกับ murein pentapeptides บริเวณ C-terminal D-alanyl-D-alanine ของ pentapeptide ที่ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ peptidoglycan ทำให้เกิดการยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย [8, 9, 27] รูปแบบการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อมีลักษณะเป็นแบบไม่ขึ้นกับความเข้มข้น (concentration-independent) [6, 8-10, 27] นอกจากนี้แวนโคมัยซินยังเป็นยาที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียถึงแม้ว่าระดับยาจะต่ำกว่าค่า minimum inhibitory concentration (post antibiotic effect; PAE) โดยมี PAE ประมาณ 2 ถึง 3 ชั่วโมงสำหรับเชื้อ *Staphylococcus aureus* [8-10]

ข้อบ่งใช้ของยาแวนโคมัยซิน

แวนโคมัยซินถูกนำมาใช้ในทางคลินิกสำหรับรักษาภาวะการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมบวกหลายชนิด ได้แก่ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), coagulase-negative staphylococci, enterococci และเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกชนิดอื่นๆ The Centers of Disease Control and Prevention (CDC) ได้กำหนดข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมสำหรับการใช้แวนโคมัยซินดังนี้ [28]

1. การรักษาภาวะติดเชื้อที่มีอาการรุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อยาในกลุ่มเบต้าแลคแทม (β -lactam)
2. การรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยารุนแรงต่อยาในกลุ่มเบต้าแลคแทม (β -lactam)
3. การรักษาภาวะลำไส้อักเสบเนื่องจากการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเมโทรนิดาโซล
4. การป้องกันภาวะติดเชื้อแบคทีเรียที่ล้นหัวใจในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่ได้รับการทำหัตถการหรือในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มเบต้าแลคแทม
5. การป้องกันภาวะติดเชื้อสำหรับการผ่าตัดใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับการฝังของวัสดุหรืออุปกรณ์เทียมในสถานพยาบาลที่มีอัตราการติดเชื้อ MRSA หรือติดเชื้อ methicillin-resistant *S. epidermidis* สูง
6. การรักษาภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ที่มีหลักฐานยืนยันว่ามีสาเหตุเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก

ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และปัจจัยที่มีผลค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน

1) การดูดซึมยา (Absorption)

แวนโคมัยซินถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารได้ค่อนข้างน้อยโดยมีค่า bioavailability ประมาณร้อยละ 5 เมื่อบริหารยาผ่านทางช่องท้องจะมีค่า bioavailability ประมาณร้อยละ 60 ดังนั้นสำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อมักจะบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ [7, 9, 26, 27]

โดยแนะนำให้ละลายยาใน 5% dextrose หรือใน normal saline และมีอัตราการบริเวรยาไม่เกิน 15 มิลลิกรัมต่อนาที [26]

2) การกระจายของยา (Distribution)

แวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะที่มีเภสัชจลนศาสตร์ค่อนข้างซับซ้อนสามารถอธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้โดยการใช้แบบจำลองแบบหนึ่งห้อง สองห้องหรือสามห้อง จากการศึกษาของ Moellering [7] พบว่าในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของไตปกติ ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินสามารถอธิบายได้ดีโดยการใช้แบบจำลองแบบสามห้อง โดยเมื่อบริเวรยาเข้าทางหลอดเลือดดำแวนโคมัยซินจะมีลักษณะการกระจายตัวแบ่งออกเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกจะมีค่าครึ่งชีวิตของการกระจายตัวประมาณ 7-8 นาที หลังจากนั้นจะเข้าสู่ช่วงที่ 2 ซึ่งยาจะมีค่าครึ่งชีวิตของการกระจายตัวประมาณ 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นจึงเข้าสู่ช่วงที่ 3 ซึ่งเป็นช่วงของการขจัดยาออกนอกร่างกายผ่านทางไตซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3-11 ชั่วโมง [7, 26] ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องลักษณะข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินสามารถอธิบายได้ดีโดยการใช้แบบจำลองชนิดหนึ่งหรือสองห้อง โดยพบว่ายาจะมีค่าครึ่งชีวิตของการกระจายตัวประมาณ 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะเข้าสู่ช่วงการขจัดยาออกนอกร่างกายซึ่งค่าครึ่งชีวิตของยาจะขึ้นอยู่กับกรขจัดยาออกทางไตเป็นหลัก [7, 29]

แวนโคมัยซินมีค่าปริมาตรการกระจายตัว (Volume of distribution หรือ V_d) ในผู้ใหญ่ระหว่าง 0.4-1 ลิตรต่อกิโลกรัมโดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.7 ลิตรต่อกิโลกรัม [10, 27] ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease) จะมีปริมาตรการกระจายตัวอยู่ในช่วง 0.7-0.9 ลิตรต่อกิโลกรัม [14, 29]

2.1) การจับกับโปรตีน (protein binding)

ในคนที่มีการทำงานของไตปกติด้วยยาสามารถจับกับโปรตีนอัลบูมินได้ร้อยละ 50-55 [9, 10] และมีค่าลดลงสำหรับคนที่มีการทำงานของไตอยู่ในระยะที่ 4 ขึ้นไปโดยมี protein binding ร้อยละ 20-30 [29]

2.2) การกระจายตัวของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ

แวนโคมัยซินสามารถแพร่กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายได้หลายชนิด เช่น ระบบประสาทส่วนกลาง ปอด กระดูก เนื้อเยื่อหัวใจ อย่างไรก็ตามความสามารถในการกระจายตัวของยาผ่านเนื้อเยื่อต่างๆ พบว่าขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของการอักเสบ เช่น แวนโคมัยซินสามารถซึมผ่านเยื่อหุ้มสมองที่ไม่มีภาวะการอักเสบได้ค่อนข้างน้อย โดยมีระดับยาในเยื่อหุ้มสมองคิดเป็นสัดส่วนต่อระดับยาในเลือดเท่ากับ 0-0.18 ต่อ 1 แต่ในกรณีที่ยื่อหุ้มสมองมีการอักเสบยาจะกระจายเข้าสู่เยื่อหุ้มสมองได้ถึงเพิ่มขึ้นคิดเป็นสัดส่วนต่อระดับยาในเลือดเท่ากับ 0.36-0.48 ต่อ 1 [5, 6, 13]

3) กระบวนการเมแทบอลิซึม (Metabolism)

ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณแวนโคมัยซินที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านทางตับไม่มีระบุอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าแวนโคมัยซินปริมาณเล็กน้อย (ประมาณร้อยละ 5) ถูกเมแทบอลิซึมผ่านทางตับ แต่ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา [26]

4) กระบวนการขับยาออกจากร่างกาย (Excretion)

แวนโคมัยซินส่วนใหญ่จะถูกขับออกจากร่างกายทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงโดยผ่านกระบวนการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration) ประมาณร้อยละ 70-80 และยาบางส่วนประมาณร้อยละ 10-15 จะถูกขับผ่านทาง tubular secretion [14, 26, 29] นอกจากนี้ยังพบว่ายาประมาณร้อยละ 5-8.5 ถูกขับออกทาง hepatic conjugation [8-10, 27] ค่าครึ่งชีวิตของยาในผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตที่ปกติมีค่าประมาณ 6-12 ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตที่ลดลงจะมีค่าครึ่งชีวิตของยาที่สูงขึ้น เช่น ในผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินินประมาณ 50 มิลลิตรต่อนาที จะมีค่าครึ่งชีวิตของยาโดยเฉลี่ยประมาณ 10 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินินประมาณ 30 มิลลิตรต่อนาทีจะมีค่าครึ่งชีวิตของยาโดยเฉลี่ยประมาณ 20 ชั่วโมง [7, 14, 29]

ปัจจัยที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน

1) โรคไต

จากการศึกษาของ Matzke และคณะในผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตที่ระดับต่างๆ จำนวน 56 ราย ซึ่งแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ตามค่าขจัดครีเอตินิน พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินินที่มากกว่า 80 มิลลิตรต่อนาทีจะมีค่าการขจัดยาแวนโคมัยซิน (CL_{vanco}) ที่ 74.7-104 มิลลิตรต่อนาที สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินินอยู่ในช่วง 10-60 มิลลิตรต่อนาที และน้อยกว่า 10 มิลลิตรต่อนาทีจะมีการขจัดยาลดลงตามลำดับ โดยมีค่าเฉลี่ยของการขจัดยาจะลดลงเป็น 28.3 และ 4.87 มิลลิตรต่อนาทีตามลำดับ [14] สอดคล้องกับการศึกษาของ Moellering [7] และของ Rodvold [29] ที่พบว่าค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาจะมีค่าสูงขึ้นหากผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงโดยแวนโคมัยซินมีค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 9 ชั่วโมงในคนที่มีการทำงานของไตปกติจนถึงมีค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 6 วันในผู้ป่วยที่มีภาวะ end stage renal disease

อย่างไรก็ตามการทำงานของไตไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ V_d ของแวนโคมัยซิน [14, 29]

2) อายุและเพศ

2.1) อายุ

จากการศึกษาเกี่ยวกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน ในผู้ป่วยเด็กพบว่าอายุมีผลต่อค่าขจัดยาและค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซิน กล่าวคือ ในผู้ป่วยเด็กแรกเกิดจะมีค่าเฉลี่ยของค่าปริมาตรการกระจายตัวของสูงกว่าและมีค่าขจัดยาแวนโคมัยซินต่ำกว่าเด็กทารก ทั้งนี้เป็นผลอันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรน้ำในร่างกายและการเจริญเติบโตของไต [30, 31] ในส่วนของผู้ใหญ่จากการศึกษาของ Ducharme และคณะพบว่าในผู้ป่วยที่มีอายุเพิ่มขึ้นจะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น โดยพบว่าในคนที่มีอายุมากกว่า 60 ปีจะมีค่าปริมาตรการ



2581035217

กระจายตัวยาเท่ากับ 0.86 ลิตรต่อกิโลกรัมสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 40-60 ปี และผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี ซึ่งมีค่าปริมาตรเท่ากับ 0.69 ลิตรต่อกิโลกรัม และ 0.61 ลิตรต่อกิโลกรัมตามลำดับ [32] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Cutler และคณะในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดีที่ได้รับยาแวนโคมัยซินสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่หนึ่งมีอายุเฉลี่ย 23 ปี และกลุ่มที่สองมีอายุเฉลี่ย 68 ปี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มอาสาสมัครที่มีอายุมากกว่าจะมีค่าปริมาตรกระจายตัวของแวนโคมัยซินมากกว่ากลุ่มอาสาสมัครที่มีอายุน้อยกว่าและแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้เป็นผลเนื่องจากในผู้สูงอายุแวนโคมัยซินสามารถจับกับเนื้อเยื่อได้นานขึ้น (enhance tissue binding) [33]

นอกจากนี้การศึกษาของ Cutler และคณะยังพบว่าในกลุ่มอาสาสมัครที่มีอายุมากจะมีอัตราการขจัดยาลดลงและมีค่าครึ่งชีวิตของยาโดยเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มอาสาสมัครอายุน้อย โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตยาในอาสาสมัครที่มีอายุมากกว่า 60 ปีมีค่าเท่ากับ 12.1 ชั่วโมง และค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตยาในอาสาสมัครที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปีมีค่าเท่ากับ 7 ชั่วโมง [33] สอดคล้องกับการศึกษาของ Ducharme และคณะที่พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุเพิ่มขึ้นจะมีการทำงานของไตที่ลดลงทำให้มีการขจัดยาแวนโคมัยซินที่ลดลง [32]

2.2) เพศ

Ducharme และคณะพบว่าในผู้ป่วยเพศหญิงจะมีปริมาตรการกระจายตัวที่มากกว่าผู้ชาย โดยในผู้หญิงมีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 0.79 ลิตรต่อกิโลกรัม และผู้ชายมีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 0.64 ลิตรต่อกิโลกรัมซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.00001$) [32]

3) ภาวะอ้วน

มีหลายการศึกษาที่พบว่าภาวะอ้วนมีผลต่อค่าขจัดยาและค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินโดย Blouin และคณะได้ศึกษาผลของน้ำหนักตัวต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินในผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติเปรียบเทียบกับคนที่มีภาวะโรคอ้วน (morbidly obese) ซึ่งมีน้ำหนักตัวมากกว่าร้อยละ 190 ของค่า ideal body weight (IBW) ผลการศึกษาพบว่าผู้ที่มีภาวะอ้วนจะมีปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินเพิ่มขึ้นร้อยละ 45 [34] ซึ่งผลของการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Bauer และคณะที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวมากกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าร้อยละ 190 ของ IBW จะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินเท่ากับ 0.83 ลิตรต่อกิโลกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติซึ่งมีค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินเท่ากับ 0.64 ลิตรต่อกิโลกรัม ($P < 0.001$) [35] สอดคล้องกับการศึกษาของ Ducharme และคณะที่พบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าค่า IBW ร้อยละ 130 จะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 37 เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่มีน้ำหนักตัวปกติ โดยผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินเท่ากับ 0.89 ลิตรต่อกิโลกรัมเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติที่มีค่าปริมาตรการกระจายตัวของแวนโคมัยซินเท่ากับ 0.65 ลิตรต่อกิโลกรัม [32]

ในส่วนของการขจัดยาแวนโคมัยซินผลการศึกษาของ Blouin และผลการศึกษาของ Bauer พบว่าผู้ที่มีภาวะโรคอ้วน (morbidly obese) ซึ่งน้ำหนักตัวมากกว่า IBW ร้อยละ 190 จะมีการขจัด



ยาที่เร็วกว่าผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ [34, 35] โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนมีการขจัดยาแวนโคมัยซินที่เร็วกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติโดยมีค่าครึ่งชีวิตของยาเท่ากับ 3.3 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติที่มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 7.2 ชั่วโมง ($P < 0.001$) [35] ทั้งนี้อาจเนื่องจากในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจะมีการขจัดยาแวนโคมัยซินเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากไตมีขนาดใหญ่ขึ้น (kidney hypertrophy) ทำให้มีอัตราการกรองที่เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ยาสามารถขจัดออกนอกร่างกายได้เร็วขึ้น [10, 35]

4) ภาวะแผลไฟไหม้

การศึกษาของ Dell' Aquila และคณะในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะแผลไฟไหม้เป็นพื้นที่ผิวประมาณร้อยละ 20 ของพื้นที่ผิวทั้งหมด พบว่ามีการขจัดยาแวนโคมัยซินมากกว่าปกติโดยมีค่าครึ่งชีวิตของยาเท่ากับ 3.1 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับผู้ป่วยปกติ [36] สำหรับในผู้ใหญ่จากการศึกษาของ Rybak และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแผลไฟไหม้มากกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวทั้งหมดมีการขจัดยาแวนโคมัยซินมากกว่าผู้ป่วยปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีค่าครึ่งชีวิตยาเท่ากับ 4 ชั่วโมงน้อยกว่าผู้ป่วยปกติที่มีค่าครึ่งชีวิตยาเท่ากับ 6-9 ชั่วโมง [37] ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีภาวะ hypermetabolic ทำให้มีการทำงานของไตทั้งในส่วนของกรรกรองและการขับออกของแวนโคมัยซินเพิ่มมากขึ้นส่งผลให้มีการขจัดยาแวนโคมัยซินสูงขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแผลไฟไหม้ [10]

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยพบว่าในผู้ป่วยที่มีแผลไฟไหม้มีค่าปริมาตรการกระจายตัวยาเท่ากับ 0.59 ลิตรต่อกิโลกรัมซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากผู้ป่วยปกติที่มีค่าปริมาตรการกระจายตัวยาเท่ากับ 0.52 ลิตรต่อกิโลกรัม ($P > 0.05$) [37]

5) โรคมะเร็ง

การศึกษาผลของภาวะมะเร็งต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินยังให้ผลที่ขัดแย้งกัน การศึกษาของ Al-Kofide และคณะในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15-75 ปี จำนวน 31 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็ง 18 ราย (ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 80 เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว) และไม่มีโรคมะเร็ง 13 รายพบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมีค่าเฉลี่ยของการขจัดยา และปริมาตรการกระจายตัวของยามากกว่าผู้ป่วยปกติอย่างมีนัยสำคัญ (ค่าเฉลี่ยของการขจัดยาเท่ากับ 110 และ 70 มิลลิลิตรต่อนาที $P = 0.005$ ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 1.05 ลิตรต่อกิโลกรัมและ 0.45 ลิตรต่อกิโลกรัม $P = 0.002$) [38] ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Buelga และคณะ ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด Acute myeloid leukemia (AML) โดยพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีค่าการขจัดยาและปริมาตรการกระจายตัวของยามากกว่าผู้ป่วยปกติ ทั้งนี้เป็นผลอันเนื่องมาจากภาวะมะเร็งอาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต [39] อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Jarkowski และคณะในผู้ป่วยมะเร็งชนิด AML โดยการใช้แบบจำลองชนิดสองห้องในการอธิบายค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน พบว่าปริมาตรการกระจายตัวและค่าขจัดยาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งไม่ต่างจากผู้ป่วยปกติ [40] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Omote และคณะ โดยการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยชายญี่ปุ่นจำนวน 106 ราย ซึ่งมีผู้ที่เป็นมะเร็ง 65 ราย และไม่เป็นมะเร็ง 41 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งมีค่าการขจัดยาแวนโคมัยซินสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคโดยมีค่าเท่ากับ 3.73 ลิตรต่อชั่วโมง และ 3.48

ลิตรต่อชั่วโมงตามลำดับ แต่เมื่อปรับค่าขจัดยาแวนโคมัยซินโดยการใช้น้ำหนักตัว หรือเมื่อทำการวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อยแบ่งตามชนิดของมะเร็งและภาวะคั่งของเหลว พบว่าผลที่ได้ไม่แตกต่างจากเดิมโดยผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมีค่าขจัดยาเท่ากับ 0.072 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งซึ่งมีค่าขจัดยา 0.065 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัมตามลำดับ ทั้งนี้พบว่าไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [41]

6) การฟอกไตผ่านทางเลือดหรือทางช่องท้อง

Moellering และคณะพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตผ่านทางเลือดหรือได้รับการฟอกไตผ่านทางช่องท้องจะมีการขจัดยาแวนโคมัยซินขึ้นกับชนิดของเมมเบรนที่ใช้ในการฟอกไต [13] ในผู้ป่วยที่มีการฟอกไตโดยผ่านทางหลอดเลือด (hemodialysis) ซึ่งมีการใช้เมมเบรนชนิด high-flux เช่น polysulfone, polyacrylonitrile หรือ polymethylmethacrylate มีการขจัดยาแวนโคมัยซินออกได้เพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับการฟอกไตโดยการใช้เมมเบรนชนิด conventional เช่น curophan [42, 43]

I. การศึกษาสมการทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน

มีหลายการศึกษาได้รายงานเกี่ยวกับสมการทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินโดยใช้วิธีการหาค่าเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้วิธีต่างๆ เช่น การใช้แบบจำลองชนิดหนึ่งห้องโดยอาศัยการเจาะวัดระดับยาสองตำแหน่ง การวิเคราะห์แบบ non compartment โดยอาศัยการเจาะวัดระดับยาหลายตำแหน่ง หรือการศึกษาเกี่ยวกับค่าเภสัชศาสตร์ประชากรดังนี้ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1, 2

1) การใช้แบบจำลองชนิดหนึ่งห้องโดยอาศัยการเจาะวัดระดับยา 2 ตำแหน่ง

เป็นการหาค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินในผู้ป่วย โดยการเจาะวัดระดับยาในเลือดที่ภาวะคงที่ 2 ตำแหน่ง คือ ระดับยาสูงสุดหลังผ่านช่วงกระจายตัว (distribution phase) เรียบร้อยแล้ว และระดับยาค่ำสุดภายใน 30 นาทีก่อนให้ยามื้อถัดไป แล้วนำค่าที่ได้มาคำนวณหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละรายโดยการใช้แบบจำลองหนึ่งห้องอาศัยวิธี modified two-point Sawchuk-Zaske แล้วหาความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรและปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์โดยการใช้วิธี regression analysis [23, 32, 35, 44] หรือหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินโดยการใช้ Bayesian algorithm [45]

2) การวิเคราะห์แบบ non compartment โดยอาศัยการเจาะวัดระดับยาหลายตำแหน่ง

เป็นการศึกษาที่เกี่ยวกับการหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน โดยเจาะวัดระดับยาแวนโคมัยซินในเลือดมากกว่า 2 ตำแหน่งใน dosing interval เดียวกัน นำระดับยาที่ได้มาหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย หลังจากนั้นหาความสัมพันธ์ของค่าเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินและค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยโดยวิธี regression analysis [14, 29, 37]

3) การศึกษาเกี่ยวกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (Population Pharmacokinetics)

มีหลายการศึกษาที่ได้เสนอวิธีในการกำหนดขนาดยาแวนโคมัยซินโดยการนำค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรมาใช้ [39, 46-50] Purwonugroho และคณะศึกษาค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของคนไทยโดยใช้โปรแกรม NONMEM[®] พบว่าข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินสามารถอธิบายได้ดีโดยใช้ two compartment model และเมื่อนำปัจจัยต่างๆ ดังต่อไปนี้ ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ค่าซีรัมครีเอตินิน ค่ายูเรียในเลือด (blood urea nitrogen หรือ BUN) ค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault (CL_{cr} -CG) และจากสมการ Modification of Diet in Renal Disease (CL_{cr} -MDRD) การทำงานของตับ ภาวะ ascites หรือการได้รับยาร่วม มาศึกษาเกี่ยวกับค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีมีการขจัดยาแวนโคมัยซินสัมพันธ์กับการขจัดครีเอตินินซึ่งคำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault และมีค่า volume of central compartment (V_1) สัมพันธ์กับอายุ โดยมีค่าปริมาตรกระจายตัวยาเท่ากับ $0.542 \times \text{Age}$ (L) และ volume of peripheral compartment (V_2) เท่ากับ 44.2 ลิตร [49]



ตารางที่ 1 การศึกษาสมการทำนายค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน

ผู้ทำศึกษา รูปแบบ การศึกษา	จำนวน ประชากร	ตัวแปร ที่ศึกษา	จำนวน sample/ คน	Sampling time	วิธี คำนวณ CL_{cr}	วิธีที่ใช้ใน การหาค่า เภสัช จลนศาสตร์	วิธีที่ใช้ในการหาสมการและ ค่าที่ได้
Ducharme ^{a,b,d} [32] retrospective	704 คน Male 497 Female 207	1.Gender 2.Age >60 ปี 40-60 ปี, <40 ปี 3.น้ำหนัก ตัว (ABW, IBW,EBW) 4 CL_{cr} , SCr	2/คน	1.peak after end of infusion 1-2 hr 2 trough within 1hr before end of interval	CG	1 k_e , V_d by Sawchuk- Zaske method 2. $CL = k_e * V_d$	regression analysis $k_e = 0.001CL_{cr}(ml/min)$ +0.025 $CL(ml/min) =$ $0.711CL_{cr}(ml/min)+18.9$ $V_d = 0.69L/kg$
Britt ^{a,b,r} [44] retrospective	22 คน	1. CL_{cr} 2.Age	2/คน	1.peak 1 hr after end of infusion 2 trough within 1 hr before end of interval	CG	1 k_e , V_d by Sawchuk- Zaske method 2. $CL = k_e * V_d$	regression analysis $CL(ml/min) =$ $0.674CL_{cr}(ml/min)+13.45$ $V_d = 0.54 L/kg$
Burton ^{a,b,e} [45] retrospective	53 คน (All males)	1.Age 2 Actual weight 3. CL_{cr}	2/คน	1.peak after end of infusion 0.5-3 hr 2.trough within 1 hr before end of interval	CG	Bayesian method	$CL(ml/min/kg) =$ $0.0075CL_{cr}(ml/min)+0.04$ $V_d = 0.47L/kg$
Revised burton ^{a,b,c} [45] retrospective	12 คน (All males)	1 Age 2 Actual weight 3. CL_{cr}	2/คน	1.peak after end of infusion 0.5-3 hr 2.trough within 1 hr before end of interval	CG	Bayesian method	$CL(L/hr) =$ $0.048 \times CL_{cr}(ml/min)$ (50% variation) $V_d = 0.706 L/kg$ (20% variation)

ตารางที่ 1 การศึกษาสมการทำนายค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน (ต่อ)

ผู้ทำศึกษารูปแบบการศึกษา	จำนวนประชากร	ตัวแปรที่ศึกษา	จำนวน sample/คน	Sampling time	วิธีคำนวณ CL _{cr}	วิธีที่ใช้ในการหาค่าเภสัชจลนศาสตร์	วิธีที่ใช้ในการหาสมการและค่าที่ได้
Matzke ^{a, b, c} [14] prospective	56 คน (HD 34) Male 27 Female 29 Age 17-85	1. CL _{cr} > 60 ml/min (63-144) n=7 2. CL _{cr} 10-60 ml/min (10-60) n=13 3. CL _{cr} < 10 ml/min (NA) n=36	3-8/คน	t=3,6,9,12, 24,48, 72,96, 120,144, 168 hr	CG	1. Plot กราฟหา k, C _{max} at the end of infusion 2. V _d by Sawchuk-Zaske method 3. CL = k _e * V _d	regression analysis CL (ml/min) = 0.689CL _{cr} (ml/min) + 3.66 k _e = 0.0083CL _{cr} (ml/min) + 0.0044
Rodvold ^{a, b, c} [29] prospective	37 คน Male 26 Female 11 Age 26-87	1. CL _{cr} > 70 ml/min (mean=93.4) n=10 2. CL _{cr} = 40-70 ml/min (mean=51) n=14 3. CL _{cr} = 10-39 ml/min (mean=23.9) n=13	11-13/คน	t=0, end of infusion 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 3, 5, 7, 11, 17, 23 hr	urine 24hr t=12hr t=24hr	AUC by trapezoidal rule	regression analysis CL (ml/min) = 0.79CL _{cr} (ml/min) + 15.7 V _{ss} (L/kg) = 0.5 if CL _{cr} > 70 ml/min V _{ss} (L/kg) = 0.59 if CL _{cr} = 40-70 ml/min V _{ss} (L/kg) = 0.64 if CL _{cr} = 10-39 ml/min
Rybak ^c [37] prospective	34 คน Age 18-64	Burn 10 คน (M5 F5) IVDU 14 คน (M9 F5) Control 10 คน (M8 F2)	13-15/คน	t=0, end of infusion 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11 hr	Urine (Start drug until end of dosing interval)	1. AUC by trapezoidal rule 2. V _{ss} = [(dose * AUMC) / (AUC _{ss}) ²] * [dose * V / 2AUC _{ss}] 3. CL = Ae ₀ / AUC _{ss}	Burn: V _d (L/kg) = 0.59 CL (ml/min) = 142.8 IVDU: V _d (L/kg) = 0.56 CL (ml/min) = 98 Control: V _d (L/kg) = 0.52 CL (ml/min) = 68

ตารางที่ 1 การศึกษาสมการทำนายค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซิน (ต่อ)

ผู้ทำศึกษา รูปแบบ การศึกษา	จำนวน ประชากร	ตัวแปร ที่ศึกษา	จำนวน sample/ คน	Sampling time	วิธีคำนวณ CL_{cr}	วิธีที่ใช้ใน การหาค่า เภสัช จลนศาสตร์	วิธีที่ใช้ในการหา สมการและค่าที่ได้
Purwonugroho [49] retrospective	212 คน Male 112 Female 100 Mean age 67 ปี Mean weight 57.6 kg Mean SCr 3.12 mg/dL	1.Age 2. Actual weight 3.BUN/SCr 4. CL_{cr} 5.AST/ALT 6.Ascites 7.Co- medication	At least 1/คน	NA	CG MDRD	NONMEM	$CL (L/hr) = 0.044CL_{cr}(mL/min)$ $V_{ss} (L) = 0.542 \times Age + 44.2$
Bauer ^{a, b, c} [35] prospective matched case control	48 คน	Weight 1.morbidly obese TBW>90% IBW 2.normal IBW within 15%	2คน	1.peak after end of infusion 1 hr 2.trough within 30 min before next dose	Salazar- corcoran CG	One compart- ment intermit- tent infusion model	1.morbidly obese $CL(mL/min/IBW) = 3.1$ $V_{ss} (L/kg/IBW) = 0.83$ 2.normal $CL(mL/min/IBW) = 1.0$ $V_{ss}(L/kg/IBW) = 0.64$
Ambrose ^{b, c} [9, 23] retrospective	90 คน	1.Age 2. Actual weight 3. CL_{cr}	2/คน	1.peak 2.trough (ไม่ระบุ เวลา)	CG	multiple regression	$CL(mL/min) = CL_{cr}(mL/min)$ $V_d (L) = 0.17age + 0.22BW + 15$

HD: Hemodialysis

^a CL_{cr} was estimated by using the Cockcroft-Gault method but the weight to be used is not stated in the study.^b CL_{cr} was estimated by using the Cockcroft-Gault method by using the lesser of ideal body weight (IBW) or Actual body weight (ABW)Male: $IBW (kg) = 50 + 2.3 (\text{Height in inch} > 60)$ female: $IBW (kg) = 45 + 2.3 (\text{Height in inch} > 60)$ In obese patient (defined by $ABW/IBW > 1.3$) weight from the Salazar-Corcoran method was used to estimate CL_{cr} from Cockcroft-Gault method^c V_d was estimated by using the patient's ABW^d V_d was estimated by using the patient's IBW

2581035217

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาและสมการค่าพารามิเตอร์เวโนโคมัยซินจากแต่ละวิธี

ผู้ศึกษา (รูปแบบ การศึกษา)	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการ หาสมการ (จำนวน sample ต่อคน) ลักษณะพื้นฐาน	การ คำนวณ CL _{cr}	Inclusion criteria	Exclusion criteria	สมการสำหรับทำนายค่าพารามิเตอร์	R ²
Ducharme[32] (retrospective)	704 ราย (2) Male 497, Female 207 -อายุเฉลี่ย 44.5 ปี (95% 44.2-45.7) -น้ำหนักเฉลี่ย 73.2 kg (95% 71.9-74.5) -CL _{cr} เฉลี่ย 80.2 ml/min (95% 77.6-82.8)	CG	-มีระดับยา peak และ trough ที่ภาวะคงที่ (เจาะที่อย่างน้อย 4 t _{1/2} peak 1-2 hr after end of infusion, trough within 1 hr before next dose)	-SCr < 0.7 mg/dL	CL (ml/min) = 0.711CL _{cr} (ml/min)+ 18.9 (r=0.63) V _d (L/kg IBW) = 0.69 L/kg	0.40
Birt [44] (retrospective)	22 ราย (2) -อายุ 28-79 ปี -mean CL _{cr} 97.4±35.7 ml/min (26.8-200.1) -น้ำหนักเฉลี่ย 71±23.8 kg	CG	-เจาะวัดระดับยาหลังจากให้ยา ไปแล้ว 24-48 ชั่วโมง -มีระดับยา peak และ trough ที่ภาวะคงที่ (เจาะที่อย่างน้อย 4 t _{1/2} peak 1 hr after end of infusion, trough within 30 min before next dose) -collection time were documented	-CL _{cr} < 20 ml/min	CL(ml/min) = 0.674CL _{cr} (ml/min)+13.45 (r=0.703) V _d (L/kg) = 0.54	0.49



ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาและสมการค่าพารามิเตอร์แวนโคมัยซินจากแต่ละวิธี (ต่อ)

ผู้ศึกษา (รูปแบบ การศึกษา)	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ใน การหาสมการ (จำนวน sample ต่อ คน) ลักษณะพื้นฐาน	การ คำนวณ CL_{cr}	Inclusion criteria	Exclusion criteria	สมการสำหรับทำนายค่าพารามิเตอร์	R^2
Burton [45] (retrospective)	53 คน (2) -เพศชายทั้งหมด -อายุเฉลี่ย 61.5±13.6 ปี -น้ำหนักเฉลี่ย 78.3±14.4 kg -SCr 1.4±0.5 mg/dL - CL_{cr} 68.7±30.9 ml/min	CG	-ได้รับยาแวนโคมัยซินอย่าง น้อย 72 ชั่วโมง -มีระดับยา peak และ trough ที่ภาวะคงที่ (เจาะที่อย่างน้อย 4 t½ peak 0.5-3 hr after end of infusion, trough within 1 hr before next dose)	NA	CL (ml/min/kg) = 0.0075 CL_{cr} (ml/min)+ 0.04 V_d = 0.47L/kg	NA
Revised burton [45] (retrospective)	12 ราย (2) -เพศชายทั้งหมด -อายุเฉลี่ย 56.8±12.6 ปี -น้ำหนักเฉลี่ย 65.8±14.9 kg -SCr 1.2±0.5 mg/dL - CL_{cr} 65.0±25.0 ml/min	CG	-ได้รับยาแวนโคมัยซินอย่าง น้อย 72 ชั่วโมง -มีระดับยา peak และ trough ที่ภาวะคงที่ (เจาะที่อย่างน้อย 4 t½ peak 0.5-3 hr after end of infusion, trough within 1 hr before next dose)	NA	CL (L/hr) = 0.048 CL_{cr} (ml/min) (50% variation) V_d = 0.706 L/kg (20% variation)	NA



ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาและสมการค่าพารามิเตอร์แวนโคมัยซินจากแต่ละวิธี (ต่อ)

ผู้ศึกษา (รูปแบบ การศึกษา)	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ใน การหาสมการ (จำนวน sample ต่อคน) ลักษณะพื้นฐาน	การ คำนวณ CL_{cr}	Inclusion criteria	Exclusion criteria	สมการสำหรับทำนายค่าพารามิเตอร์	R^2
Matzke [14] prospective	56 คน (3-8) (HD 34) Male 27, Female 29 -อายุ 17-85 ปี - $CL_{cr} < 10$ ถึง 144 ml/min	CG	NA	NA	$CL(mL/min) = 0.689CL_{cr}(mL/min)+3.66$ ($r=0.88$) $V_d(L/kg)=0.72$ L/kg if $CL_{cr}>60$ mL/min $V_d(L/kg)=0.89$ L/kg if $CL_{cr}=10-60$ mL/min $V_d(L/kg)=0.90$ L/kg if $CL_{cr}<10$ mL/min	0.78
Rodvold [29] (prospective)	37 ราย (11-13) (M 26 ราย F 11 ราย) -อายุ 26-87 ปี - CL_{cr} 10 ถึง > 70 ml/min	Urine 12 hr Urine 24 hr	-ไม่มีประวัติแพ้ยา	NA	$CL(mL/min) = 0.79CL_{cr}(mL/min)+15.7$ ($r=0.77$) $V_{ss}(L/kg)=0.5$ if $CL_{cr}>70$ mL/min $V_{ss}(L/kg)=0.59$ if $CL_{cr}=40-70$ mL/min $V_{ss}(L/kg)=0.64$ if $CL_{cr}=10-39$ mL/min	0.59
Bauer [10, 35] (prospective)	17 ราย (4-7) -อายุ 12-78 ปี -SCr 0.4-1.5 mg/dL	CG	NA	NA	$CL(mL/min/kg) = 0.695$ $CL_{cr}(mL/min/kg)+0.05$ ($r=0.88$) $V_d(L/kg)=0.7$	0.77
Ambrose [9, 23] (retrospective)	90 ราย (2) -อายุ ≥ 18 ปี	CG	-steady state peak and trough -medical/surgical patient	NA	$V_d(L)=0.17age+0.22BW+15$ $CL(mL/min)=CL_{cr} (mL/min)$	NA

NA ไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดในการศึกษา

II. ค่าพารามิเตอร์ทางด้านเภสัชจลนพลศาสตร์ของแวนโคมัยซินและผลทางคลินิก

1. ประสิทธิภาพในการรักษา

มีหลายการศึกษาที่นำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของแวนโคมัยซิน ซึ่งได้แก่ ร้อยละของระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดอยู่เหนือค่า MIC ($\%T > MIC$) อัตราส่วนของระดับยาในเลือดสูงสุดต่อค่า MIC (C_{max}/MIC) และค่าอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลาที่อยู่เหนือค่า MIC (AUC/MIC) พบว่า AUC/MIC เป็นค่าพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดในการแสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน [5, 6, 51-53] จากการรวบรวมข้อมูลของ Rybak และคณะ เมื่อประเมินประสิทธิภาพของยาแวนโคมัยซินโดยการศึกษาในหลอดทดลองและศึกษาในสัตว์ทดลองเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยาและความสามารถในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย พบว่าการเพิ่มระดับความเข้มข้นของยาไม่มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย [5, 6] เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ebert ที่หาความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ *S. aureus* ของแวนโคมัยซินและค่าตัวแปรทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ต่าง ๆ กันในหนูทดลองซึ่งได้แก่ C_{max}/MIC , $\%T > MIC$ และ AUC/MIC พบว่า AUC/MIC เป็นตัวแปรทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ดีที่สุดในการทำนายประสิทธิภาพของแวนโคมัยซินในการลดจำนวนเชื้อแบคทีเรียภายใน 24 ชั่วโมง [6, 52]

การศึกษาเกี่ยวกับค่าตัวแปรทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของแวนโคมัยซินในคนยังมีข้อมูลจำกัด อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Moise-Broder และคณะพบว่าค่า AUC_{24}/MIC เป็นตัวแปรทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่แสดงถึงของประสิทธิภาพในการรักษาด้วยแวนโคมัยซินดีที่สุด โดยพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA ที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างที่มีค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$ ใช้เวลาเฉลี่ยในการกำจัดเชื้อประมาณ 10 วัน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่า $AUC_{24}/MIC < 400$ ที่ใช้เวลาเฉลี่ยมากกว่า 30 วัน ($P=0.04$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า $AUC_{24}/MIC \geq 350$ มีผลต่อการตอบสนองการรักษาทางคลินิก คือ หายจากอาการแสดงและอาการของโรคตีมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย AUC_{24}/MIC น้อยกว่า 350 ประมาณ 7 เท่า ในการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดมีค่า $\%T/MIC$ เท่ากับร้อยละ 100 จากผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างระหว่างการรักษาล้มเหลวหรือการรักษาที่ได้ผล แสดงให้เห็นว่า $\%T/MIC$ ไม่ใช่ตัวแปรทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ดีในการทำนายประสิทธิภาพการรักษาด้วยแวนโคมัยซิน [53] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wysocki และคณะในผู้ป่วยจำนวน 160 ราย ที่มีการติดเชื้อ *S. aureus* โดยมีการให้ยาแบบเป็นครั้งๆ และการให้ยาแบบต่อเนื่องเพื่อให้ $\%T > MIC$ เท่ากับ 100 จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีผลการตอบสนองทางคลินิกไม่แตกต่างกัน [54]

2. อาการไม่พึงประสงค์

Lodise และคณะได้ศึกษาเกี่ยวกับค่าพารามิเตอร์เภสัชพลศาสตร์ที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 166 ราย ที่ได้รับแวนโคมัยซินอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ได้รับการเจาะวัดระดับยาดำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ภายใน 96 ชั่วโมง (initial trough) และประเมินค่า AUC 0-24 ชั่วโมงโดยใช้ Bayesian model ผลการศึกษาพบว่า การมี initial trough ที่สูง และมีค่า AUC

0-24 ชั่วโมงที่สูงสัมพันธ์กับการมีโอกาสเกิดพิษต่อไตสูงเพิ่มขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า AUC 0-24 ชั่วโมงมากกว่า 1300 mg x hr/L จะมีการเกิดพิษต่อไตสูงมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า AUC 0- 24 ชั่วโมงน้อยกว่า 1300 mg x hr/L แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.05$) อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์และการเกิดพิษต่อไตแบบ multivariate โดยการใช้ logistic regression พบว่า ระดับยาต่ำสุดในเลือด (C_{trough}) เป็นดัชนีที่ดีที่สุดที่แสดงถึงความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) โดยมีค่า adjusted odd ratio เท่ากับ 1.13 (95% CI 1.05-1.21) [55]

ความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดและการตอบสนองทางคลินิก

1. ประสิทธิภาพในการรักษา

ปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดและผลการตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิกยังมีจำนวนจำกัดและให้ผลที่ขัดแย้งกัน มีหลายการศึกษาที่พบว่าระดับยาต่ำสุดในเลือดไม่สัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิก เช่น จากการศึกษาของ Rybak และคณะในผู้ป่วยจำนวน 106 รายที่มีการติดเชื้อ *S. aureus* ในกระแสเลือด และที่ลิ้นหัวใจที่มีระดับยาในเลือดต่ำสุดที่ต่างกัน 3 กลุ่ม คือ 5-10 มิลลิกรัมต่อลิตร 10-15 มิลลิกรัมต่อลิตร และ 15-25 มิลลิกรัมต่อลิตร พบว่าประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อหรือผลการรักษาทางคลินิกไม่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดที่ระดับต่ำสุดหรือสูงสุด [6] ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Hidayat และคณะโดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยจำนวน 86 รายที่มีการติดเชื้อ MRSA บริเวณปอด ในกระแสเลือด และผิวหนังเนื้อเยื่ออ่อน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตามค่าระดับยาต่ำสุดในเลือด ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ระดับยาต่ำสุดในเลือดน้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร และกลุ่มที่ 2 ระดับยาต่ำสุดในเลือดระหว่าง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ($P=0.05$) แต่เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามค่า Minimal Inhibitory Concentration (MIC) ของเชื้อ พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC เท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตรตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตรถึงร้อยละ 20 . และพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC สูง (1.5-2 มิลลิกรัมต่อลิตร) มีแนวโน้มล้มเหลวต่อการรักษามากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่มีค่า MIC ต่ำกว่า ($MIC \leq 1$ มิลลิกรัมต่อลิตร) [11] นอกจากนี้จากการศึกษาของ Hermesen และคณะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA ที่ปอด ที่ลิ้นหัวใจ และในกระดูก โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือ มีระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร และมากกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ผลการศึกษาพบว่าผลการมีระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ที่ต่างกันไม่มีผลทำให้การตอบสนองต่อการรักษา ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) [56] ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาแบบไปข้างหน้าของ Chung และคณะในผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA ในปอดจำนวน 68 ราย จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ คือ ระดับยาที่น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร 15- 20 มิลลิกรัมต่อลิตร และมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร พบว่าถึงแม้ผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือด 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรจะมีผลตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มอื่น

แต่ไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.753$) [57] อย่างไรก็ตาม Kullar และคณะได้ศึกษาผลของระดับยาต่ำสุดในเลือดและประสิทธิภาพในการรักษาของแวนโคมัยซินในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดจำนวน 320 รายโดยการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังโดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามระดับยาต่ำสุดในเลือด คือ ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่น้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร ระดับยาระหว่าง 10-14.9 มิลลิกรัมต่อลิตร และระดับยาระหว่าง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดระหว่าง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรล้มเหลวต่อการรักษาด้วยแวนโคมัยซินร้อยละ 40 ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ [58] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าระดับยาต่ำสุดในเลือดที่น้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตรสามารถก่อให้เกิดภาวะเชื้อดื้อยาแอบแฝงได้ [5]

2. การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตและต่อหู

2.1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต

หลายการศึกษาพบว่าระดับยาต่ำสุดในเลือดที่สูงเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสเกิดพิษต่อไตที่สูงเพิ่มขึ้น โดยพบรายงานการเกิดพิษต่อไตสัมพันธ์กับระดับยาต่ำสุดในเลือดตั้งแต่ระดับยาต่ำสุดที่มากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร จนถึง 20 มิลลิกรัมต่อลิตร [11, 55, 59-61] จากการศึกษาของ Hidayat และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาแวนโคมัยซินที่เท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้นร้อยละ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีระดับยาแวนโคมัยซินที่น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตร่วมด้วย ได้แก่ การได้รับยาที่มีพิษต่อไต การมีภาวะโรคไตที่เป็นอยู่เดิม การได้รับยาเป็นระยะเวลาานาน [11] สอดคล้องกับการศึกษาของ Hazlewood [59] การศึกษาของ Pritchard [60] การศึกษาของ Cano [62] และการศึกษาของ Bosso [63] ซึ่งพบว่าระดับยาต่ำสุดในเลือดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิกรัมต่อลิตรสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตที่เพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตอื่นๆ ร่วมด้วย ได้แก่ การได้รับยาที่มีความเป็นพิษต่อไตร่วมด้วย [64] เช่น การใช้แวนโคมัยซินร่วมกับยาปฏิชีวนะกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ (aminoglycosides) จะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อไตถึงร้อยละ 35 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้แวนโคมัยซินอย่างเดียวซึ่งผลในการทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไตเพียงร้อยละ 0-5 [9, 10] นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตของแวนโคมัยซินจะเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 20-30 หากมีปัจจัยดังต่อไปนี้ร่วมด้วย ได้แก่ การให้แวนโคมัยซินในขนาดยาที่สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัมต่อวัน [65] การได้รับแวนโคมัยซินเป็นระยะเวลาานมากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน [60, 65] การมี initial trough ที่สูง [55, 56]

ยังไม่มีการศึกษาใดระบุชัดเจนถึงค่าระดับยาต่ำสุดที่มีผลทำให้เกิดพิษต่อไตโดยตรง อย่างไรก็ตามเมื่อจำแนกระดับยาต่ำสุดในเลือดออกเป็น 4 กลุ่ม คือ น้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร 10-15 มิลลิกรัมต่อลิตร 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร และมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร พบว่าเมื่อผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดต่ำสุดมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตรจะมีการเกิดพิษต่อไตเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 30 และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดน้อยกว่า [55, 58, 62] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kullar และคณะ [58] และการศึกษาของ Cano และคณะ [62] พบว่าระดับยาต่ำสุดที่มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตรมีผลเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด

ความเป็นพิษต่อไตให้สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับระดับยาต่ำสุดที่อยู่ในช่วง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร ($P < 0.05$)

2.2 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อหู

มีรายงานการพบอุบัติการณ์ดังกล่าวว่าน้อยกว่าร้อยละ 2 [8, 27] โดยในปี 1958 มีรายงานการเกิดในผู้ป่วยสองรายที่มีการทำงานของไตลดลงและมีระดับยาในเลือดของแวนโคมัยซินมากกว่า 80 มิลลิกรัมต่อลิตร [9, 27] และพบรายงานการเกิดภาวะหูอื้อชั่วคราว (Temporary tinnitus) ซึ่งสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดที่ 40 มิลลิกรัมต่อลิตร [27]

ความสัมพันธ์ของการกำหนดขนาดยาเริ่มต้น (Loading dose) หรือกำหนดขนาดยาตามน้ำหนักตัว (weight based dosing) และการตอบสนองทางคลินิก

แนวทางการรักษาภาวะการติดเชื้อ MRSA ที่มีในปัจจุบันได้กำหนดให้ขนาดยาเริ่มต้นของแวนโคมัยซินมีค่า 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8-12 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินินตั้งแต่ 60 มิลลิลิตรต่อนาที และสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อที่มีอาการรุนแรงแนะนำให้ขนาดยาเริ่มต้นของแวนโคมัยซินเท่ากับ 25-30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เพื่อให้ระดับยาต่ำสุดอยู่ในช่วง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร [5] Hall และคณะพบว่าในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดที่มีค่าขจัดครีเอตินินตั้งแต่ 30 มิลลิลิตรต่อนาทีขึ้นไป เมื่อให้ยาแวนโคมัยซินขนาดตามน้ำหนักตัวไม่มีผลทำให้อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีอัตราผู้รอดชีวิตร้อยละ 33 เปรียบเทียบกับอัตราผู้เสียชีวิตร้อยละ 38 ($P=0.48$) [66] นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาตามน้ำหนักตัว (weight based dosing) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับขนาดยาตามน้ำหนักตัว พบว่าการให้แวนโคมัยซินตาม weight based dosing ไม่สัมพันธ์กับการลดอัตราการตายของผู้ป่วย ถึงแม้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเริ่มต้นตามแนวทางที่กำหนดจะมีค่า initial trough ที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับขนาดยาตามน้ำหนักตัวและมีระดับยาอยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic range) เร็วกว่า [67, 68]

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการหาพื้นที่ใต้กราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดและเวลา

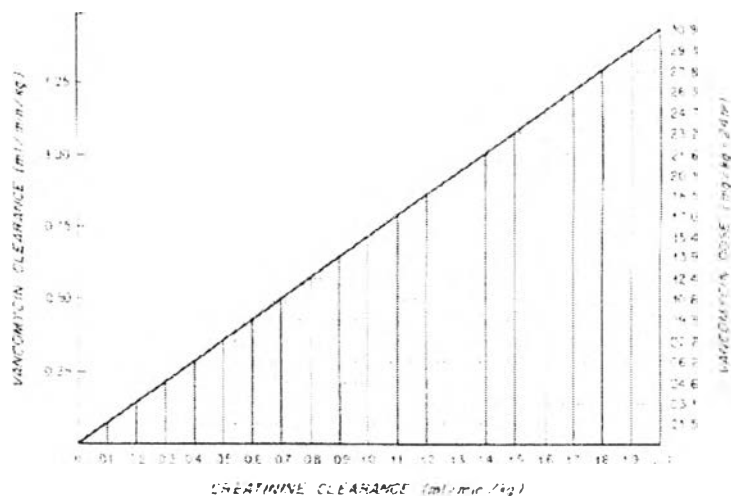
การศึกษาเกี่ยวกับการเจาะวัดระดับยาในเลือดของแวนโคมัยซินเพื่อประเมินค่าพื้นที่ใต้กราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดและเวลา (area under the curve หรือ AUC) ของแวนโคมัยซินโดยใช้จำนวนตัวอย่างน้อย (Limited-sampling strategies) มีจำนวนจำกัด โดยพบเพียงหนึ่งการศึกษาที่มีหลักฐานน่าเชื่อถือรายงานเกี่ยวกับการหาค่า AUC ของแวนโคมัยซินโดยเจาะระดับยาในเลือด 5 ตำแหน่งต่อการให้ยาหนึ่งครั้ง [69] เนื่องจากการเจาะวัดระดับยาในเลือดหลายตำแหน่งทำได้ยากและไม่สะดวกในทางคลินิก Moise-Broder และคณะจึงเสนอวิธีเกี่ยวกับการคำนวณหาค่า AUC ของแวนโคมัยซินโดยประเมินค่า AUC 24 ชั่วโมงจากสัดส่วนขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับใน 24 ชั่วโมงต่อค่าขจัดยาของแวนโคมัยซินของกลุ่มประชากรตามสมการ [53]

$$AUC_{24} = \frac{\text{dose in 24 hrs}}{CL_{\text{vanco}}}$$

III. การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาโนโมแกรมของแวนโคมัยซิน

จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการใช้โนโมแกรมของแวนโคมัยซินในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อมีรายละเอียดดังนี้

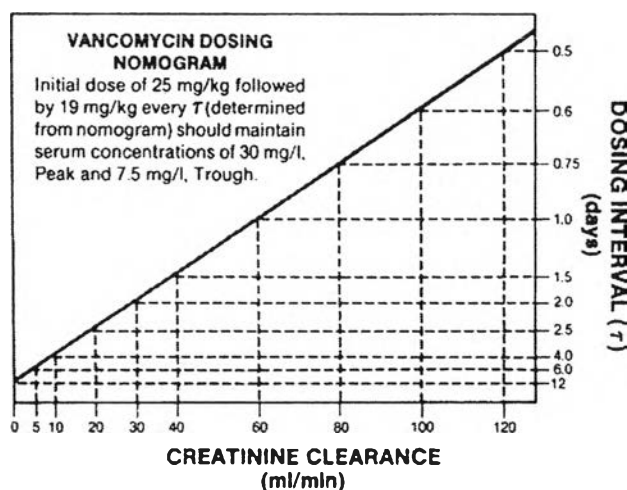
Moellering และคณะ [13] ได้พัฒนาโนโมแกรมแวนโคมัยซินจากผู้ป่วยจำนวน 22 รายที่มีการทำงานของไตที่แตกต่างกัน ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตผ่านทางเลือด 4 ราย และได้รับการฟอกไตผ่านทางช่องท้อง 3 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฟอกไตจะมีการขจัดยาสัมพันธ์กับการขจัดครีเอตินินร้อยละ 92 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงจะมีค่าครึ่งชีวิตของยาคงเพิ่มขึ้นโดยค่าครึ่งชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษานี้อยู่ในช่วง 4.2-139 ชั่วโมง ส่วนปริมาตรการกระจายตัวยามีค่าอยู่ในช่วง 0.22-1.34 ลิตรต่อกิโลกรัม ดังนั้นจึงกำหนดขนาดยาในโนโมแกรมตามการทำงานของไตซึ่งประมาณค่าขจัดครีเอตินินจากสมการของ Cockcroft-Gault โดยกำหนดให้มีระดับยาในเลือดที่ภาวะคงที่เท่ากับ 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งขนาดยาตามโนโมแกรมจะได้ดังภาพที่ 2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตพบว่าขนาดยาที่เหมาะสมต่อวันมีค่าเท่ากับ 1.9 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม การให้ loading dose ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมจะทำให้ได้รับระดับยาตามเป้าหมายได้เร็วเพิ่มขึ้น สำหรับการให้ยาตามโนโมแกรมนี้จะมีค่าเฉลี่ยระดับยาสูงสุดเท่ากับ 24 มิลลิกรัมต่อลิตร และมีค่าเฉลี่ยของระดับยาค่ำสุดเท่ากับ 12 มิลลิกรัมต่อลิตร



ภาพที่ 2 Moellering's nomogram

Matzke และคณะ [14] ได้พัฒนาโนโมแกรมจากผู้ป่วยจำนวน 56 รายที่มีการทำงานของไตที่ต่างๆ กันซึ่งแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามการทำงานของไต พบว่าการขจัดยาสัมพันธ์กับการขจัดครีเอตินินร้อยละ 70 โดยผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินินที่น้อยกว่า 10-60 มิลลิตรต่อนาทีจะมีการขจัดยาช่วง 4.87-28.8 มิลลิตรต่อนาที และในผู้ป่วยที่มีค่าขจัดครีเอตินินที่มากกว่า 60 มิลลิตรต่อนาทีจะมีการขจัดยาเท่ากับ 62.7 มิลลิตรต่อนาที ดังนั้นจึงกำหนดโนโมแกรมโดยยึดระยะเวลาการให้ยาตามการทำงานของไตซึ่งประมาณค่าขจัดครีเอตินินจากสมการ Cockcroft-Gault ดังภาพที่ 3 พบว่าการให้ยาขนาดเริ่มต้นที่ 25 มิลลิกรัมต่อลิตรแล้วตามด้วย 19 มิลลิกรัมต่อลิตรจะมี

ระดับสูงสุดที่ภาวะคงที่เท่ากับ 30 มิลลิกรัมต่อลิตร และมีระดับยาต่ำสุดที่ภาวะคงที่เท่ากับ 7.5 มิลลิกรัมต่อลิตร



ภาพที่ 3 Matzke's nomogram

Karam และคณะ [15] ได้พัฒนาโนโมแกรมแวนโคไมซินโดยอาศัยสมการของค่าตัวแปรทางเภสัชจลนพลศาสตร์ ได้แก่ ค่าคงที่ของการขจัดยา (k) และปริมาตรการกระจายตัว (V_d) จากผู้ป่วยจำนวน 704 ราย ซึ่งกำหนดขนาดยาตามน้ำหนักตัวจริง และการทำงานของไตซึ่งประมาณค่าขจัดครีเอตินินจากสมการ Cockcroft-Gault โดยกำหนดขนาดยาต่ำสุดตามเป้าหมายที่ 5-20 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งขนาดยาและช่วงระยะเวลาในการให้ยา (dosing interval) ที่นำมาพัฒนาโนโมแกรม คือ ขนาด 500 หรือ 1000 มิลลิกรัมทุก 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมงจะได้โนโมแกรมตามภาพที่ 4 นอกจากนี้ยังมีการประเมินผลรักษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาตามโนโมแกรมเปรียบเทียบกับวิธีการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือด ผลการศึกษาพบว่า การให้ขนาดยาตามโนโมแกรมมีผู้ป่วยที่ได้รับระดับยาต่ำสุดตามเป้าหมายร้อยละ 94 อีกทั้งยังไม่พบความแตกต่างระหว่างจำนวนวันในการรักษา ในกลุ่มที่ได้ยาขนาดยาตามโนโมแกรม (9 วัน) และกลุ่มที่ได้รับการตรวจวัดระดับยาในเลือด (8 วัน) ($P=0.2$) การเกิดผลการรักษาล้มเหลว ($P=0.7$) และอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การเกิดพิษต่อไต ($P=0.9$) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่า การนำโนโมแกรมมาใช้จะลดค่าใช้จ่ายในการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดอีกด้วย

Weight (kg) Cl _r (ml/min)	30	40	50	60	70	80	90	100	≥ 110
50	500 q24h	500 q24h	500 q12h	500 q12h	500 q12h	500 q12h	500 q12h	500 q8h	500 q8h
55	500 q24h	500 q24h	500 q12h	500 q12h	500 q12h	500 q12h	500 q12h	500 q8h	500 q8h
60	500 q24h	500 q24h	500 q12h	500 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	500 q8h	500 q8h
65	1000 q24h	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h
70	1000 q24h	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h	1000 q8h
75	1000 q24h	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h	1000 q8h
80	1000 q24h	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h	1000 q8h
85	1000 q24h	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h
90	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h
95	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h
100	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h
105	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h
≥ 110	1000 q24h	1000 q24h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q12h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h	1000 q8h

ภาพที่ 4 Karam's nomogram

Thomson และคณะ [16] พัฒนาโนโมแกรมจากการใช้ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ ประชากร ซึ่งกำหนดขนาดยาโดยให้มีระดับยาต่ำสุดที่ 10-15 มิลลิกรัมต่อลิตร และกำหนดให้มีค่า AUC₂₄/MIC ที่มากกว่า 400 โดยกำหนดให้มีการให้ยา loading dose และ Maintenance dose ซึ่งปรับช่วงระยะเวลาในการให้ยาตามการทำงานของไตซึ่งประมาณค่าขจัดครีเอตินินจากสมการ Cockcroft-Gault โนโมแกรมของ Thomson และคณะ [22] ตามภาพที่ 5

New vancomycin loading dose guidelines based on the final population model

	Weight (kg)		
	<60	60-90	>90
Loading dose (mg)	1000	1500	2000

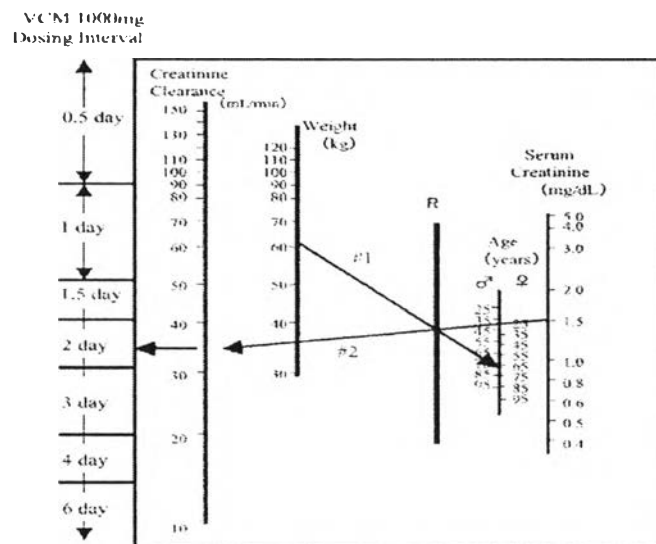
New vancomycin maintenance dose guidelines based on the final population model

Cl _{CR} (ml/min)	Dose (mg)	Interval (h)
<20	500	48
20-29	500	24
30-39	750	24
40-54	500	12
55-74	750	12
75-89	1000	12
90-110	1250	12
>110	1500	12

ภาพที่ 5 Thomson's nomogram

สำหรับการศึกษาในเอเชียพบว่าการนำโนโมแกรมมาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ MRSA โนโมแกรมที่นำมาใช้ คือ Maeda's nomogram [17] ซึ่งมีการพัฒนาโนโมแกรมจากค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของชาวญี่ปุ่น โดยกำหนดให้มีขนาด

ยาโนโมแกรมที่ 1000 มิลลิกรัมและมีการปรับช่วงขนาดของการให้ยาตามการทำงานของไตซึ่งประมาณจากค่าซัดครีเอตินินที่คำนวณจากเพศ อายุ และค่าซีรัมครีเอตินินของผู้ป่วย โดยให้มีความเข้มข้นสูงสุดในเลือดที่เท่ากับ 25-40 มิลลิกรัมต่อลิตรและมีระดับยาต่ำสุดในเลือดที่น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ขนาดยาตามโนโมแกรมดังภาพที่ 6 เมื่อมีการให้ขนาดยาตามโนโมแกรมพบว่า ได้ผลดีในการตอบสนองต่อการรักษา ($P=0.027$) และไม่พบความแตกต่างของการเกิดพิษต่อไตเมื่อมีการให้ขนาดยาโดยวิธีมาตรฐานเปรียบเทียบกับให้ยาตามโนโมแกรม ($P=0.086$)



ภาพที่ 6 Maeda's nomogram

โนโมแกรมที่มีอยู่เดิมส่วนใหญ่เป็นการกำหนดขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ 5-15 มิลลิกรัมต่อลิตร [13-17] จากสถานการณ์ปัจจุบันซึ่งพบว่าเชื้อ MRSA มีอัตราการดื้อยาต่อแวนโคมัยซินเพิ่มสูงขึ้น การให้แวนโคมัยซินตามโนโมแกรมเดิมอาจเสี่ยงต่อการรักษาล้มเหลวหรือการเกิดเชื้อดื้อยา จึงมีการพัฒนาโนโมแกรมให้ได้ระดับยาต่ำสุดในเลือดเท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อหวังผลให้มีค่า AUC_{24}/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 400 [18, 19] โนโมแกรมอันแรกคือ Pea's nomogram [18] เป็นการพัฒนาโนโมแกรมในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตซึ่งประเมินการทำงานของไตจากการประมาณค่าซัดครีเอตินินจากสมการ Cockcroft-Gault โดยกำหนดให้ได้ระดับยาต่ำสุดในเลือดเท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรเป้าหมายของระดับยาในเลือดที่ภาวะคงที่เท่ากับ 15 มิลลิกรัมต่อลิตรและ 20 มิลลิกรัมต่อลิตร โนโมแกรมนี้กำหนดการบริหารยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องภายใน 24 ชั่วโมง (continuous infusion) หลังจากให้ยา loading dose ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ภายใน 2 ชั่วโมง สำหรับโนโมแกรมอันที่สองคือ Kullar's nomogram [19] พัฒนาจากสมการค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแวนโคมัยซินโดยมีการใช้น้ำหนักตัว และการประมาณค่าซัดครีเอตินินซึ่งคำนวณจากสมการของ Cockcroft-Gault กำหนดขนาดยาในโนโมแกรมสำหรับผู้ป่วยที่มีค่าซัดครีเอตินินตั้งแต่ 40 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป โดยกำหนดเป้าหมายให้ได้ระดับยาต่ำสุดในเลือดเท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรเพื่อหวังผลให้มีค่า AUC_{24}/MIC เท่ากับ

400 (MIC เท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร) ในการศึกษานี้ได้ทดสอบความถูกต้องของโนโมแกรมโดยนำไปใช้จริงในผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาตามโนโมแกรมมีระดับยาตามเป้าหมายร้อยละ 58 โดยค่าเฉลี่ยของระดับยาค่ำสุดในเลือดเท่ากับ 17.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ผู้ป่วยร้อยละ 80 มีระดับยาค่ำสุดในเลือดอยู่ในช่วง 13-22 มิลลิกรัมต่อลิตร นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 77 ได้ระดับยาตามเป้าหมายภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากที่มีการให้ยาตามโนโมแกรม ใน การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 4.5) เกิดพิษต่อไตหลังได้รับแวนโคไมซิน 8 วันซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยระดับยาค่ำสุดในเลือดเท่ากับ 18.5 มิลลิกรัมต่อลิตร แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวน 6 รายจาก 9 รายได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย

	Creatinine Clearance (ml/minute)						
	30-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	≥ 100
50-54	500 mg q12h	750 mg q12h	1000 mg q12h	750 mg q8h	1000 mg q8h	1000 mg q8h	1250 mg q8h
55-59	750 mg q12h	1000 mg q12h	1250 mg q12h	750 mg q8h	1000 mg q8h	1000 mg q8h	1250 mg q8h
60-64	750 mg q12h	1000 mg q12h	1250 mg q12h	750 mg q8h	1000 mg q8h	1250 mg q8h	1500 mg q8h
65-69	750 mg q12h	1000 mg q12h	1250 mg q12h	1000 mg q8h	1000 mg q8h	1250 mg q8h	1500 mg q8h
70-74	750 mg q12h	1250 mg q12h	750 mg q8h	1000 mg q8h	1250 mg q8h	1500 mg q8h	1500 mg q8h
75-79	1000 mg q12h	1250 mg q12h	750 mg q8h	1000 mg q8h	1250 mg q8h	1500 mg q8h	1750 mg q8h
80-84	1000 mg q12h	1250 mg q12h	1000 mg q8h	1250 mg q8h	1250 mg q8h	1500 mg q8h	1750 mg q8h
85-89	1000 mg q12h	1250 mg q12h	1000 mg q8h	1250 mg q8h	1500 mg q8h	1750 mg q8h	2000 mg q8h
90-94	1000 mg q12h	1500 mg q12h	1000 mg q8h	1250 mg q8h	1500 mg q8h	1750 mg q8h	2000 mg q8h
95-99	1250 mg q12h	1500 mg q12h	1000 mg q8h	1250 mg q8h	1500 mg q8h	1750 mg q8h	2000 mg q8h
100-104	1250 mg q12h	1500 mg q12h	1250 mg q8h	1500 mg q8h	1750 mg q8h	2000 mg q8h	2000 mg q8h
105-109	1250 mg q12h	1500 mg q12h	1250 mg q8h	1500 mg q8h	1750 mg q8h	2000 mg q8h	2250 mg q8h
≥ 110	1250 mg q12h	1500 mg q12h	1250 mg q8h	1500 mg q8h	1750 mg q8h	2000 mg q8h	2250 mg q8h

Vancomycin dosing nomogram. Doses ≥ 2 g should be infused over 2 hours; doses of 1.5 g should be infused over 90 minutes. Weight refer to total weight. Creatinine clearance was calculated by using the Cockcroft-Gault equation.

ภาพที่ 7 Kullar's nomogram

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับโนโมแกรมในเอเชียที่กำหนดให้มีระดับยาค่ำสุดในเลือดเท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร พบว่ามีเพียงหนึ่งการศึกษา คือ การศึกษาของ Leu และคณะ [20] สร้างโนโมแกรมแวนโคไมซินสำหรับผู้ป่วยชาวไต้หวัน โดยกำหนดให้โนโมแกรมมีเป้าหมายของการรักษาเพื่อให้ได้ระดับยาค่ำสุดในเลือด 2 ช่วง คือ โนโมแกรมที่มีระดับยาค่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่เท่ากับ 5-15 มิลลิกรัมต่อลิตร และโนโมแกรมที่มีระดับยาค่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่เท่ากับ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งโนโมแกรมดังกล่าวถูกสร้างขึ้นมาโดยอาศัยสมการค่าเภสัชจลนศาสตร์ของวิธี Ambrose ซึ่งให้ผลในการทำนาย bias และ precision ดีที่สุดจากค่าคาดการณ์ของระดับยาค่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่เพียง 1 ตำแหน่งเปรียบเทียบกับระดับยาที่วัดได้จริงของผู้ป่วย เมื่อให้แวนโคไมซินขนาดยาตามโนโมแกรมพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยหายจากอาการแสดงจำนวนมากกว่า และมีอัตราการเกิดพิษต่อไตจำนวนน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ขนาดยาแวนโคไมซินแบบเดิม

(A)

wt	C _{trough}	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	>100
30-39	500mg q24h	500mg Q12H	500mg Q12H	500mg Q12H	500mg Q12H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H
40-49	500mg q24h	500mg Q12H	500mg Q12H	500mg Q12H	500mg Q12H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H
50-59	500mg q24h	500mg Q12H	500mg Q12H	500mg Q12H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H	1000mg Q12H
60-69	500mg q24h	500mg Q12H	500mg Q12H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H	1000mg Q12H
70-79	500mg q24h	500mg Q12H	500mg Q8H	500mg Q8H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q12H
80-89	500mg q24h	500mg Q12H	500mg Q8H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q12H
90-99	750mg q24h	500mg Q12H	500mg Q8H	500mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q8H
>100	750mg q24h	500mg Q12H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H

(B)

wt	C _{trough}	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	>100
30-39	500mg Q12H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H
40-49	500mg Q12H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H
50-59	500mg Q12H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H
60-69	500mg Q12H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H
70-79	500mg Q12H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H
80-89	500mg Q12H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H
90-99	500mg Q12H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q12H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H
>100	500mg Q12H	500mg Q8H	1000mg Q12H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H	1000mg Q8H

ภาพที่ 8 Leu's nomogram

A) เป้าหมาย C_{trough} 5-15 mg/L, B) เป้าหมาย C_{trough} 15-20 mg/L

ในปัจจุบันพบว่ามียาหนึ่งการศึกษา คือ การศึกษาของ Brown และคณะเสนอโนโมแกรม แวนโคมัยซินเพื่อให้ได้เป้าหมายที่มีค่า AUC₂₄/MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 400 (MIC มีค่าเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร) โดยพัฒนาโนโมแกรมจากการใช้สมการค่าขจัดยาแวนโคมัยซินจากวิธีของ Matzke ซึ่งมีการกำหนดขนาดยาแวนโคมัยซินจากค่าขจัดครีเอตินินที่คำนวณสมการ Cockcroft-Gault [21] ดังภาพที่ 9

Vancomycin AUC Dosing Chart to Initiate Therapy*				
CrCl _{min} †	Complicated Infection‡, Target: AUC ₂₄ /MIC ≥ 400§, C _{1max} q8h: 15–20 mg/L		Mild-Moderate Infection‡, Target: AUC ₂₄ /MIC ≥ 300§, C _{1max} q8h: 10–15 mg/L	
	High-Dose Regimen	Projected AUC ₂₄ /MIC¶	Moderate-Dose Regimen	Projected AUC ₂₄ /MIC¶
≥ 175	1250 mg q6h	< 671	1000 mg q6h	< 537
135–174	1000 mg q6h	539–670	750 mg q6h	404–517
100–134	750 mg q6h	520–690	750 mg q8h	390–517
85–99	750 mg q8h	522–603	500 mg q8h	348–492
65–84	500 mg q6h	542–690	500 mg q8h	406–517
45–64	500 mg q8h	524–721	500 mg q12h	350–481
30–44	500 mg q12h	495–685	750 mg q24h	369–514

This chart is intended to determine a starting empiric dosing regimen based on vancomycin population parameters and an AUC₂₄/MIC in the range of 525–675, assuming a MIC of 1. A lower dose option targets an AUC₂₄/MIC of 350–500. Guidelines for monitoring therapy and adjusting the dosing regimen according to C_{1max} measurements should be followed.¹

*This chart is for determining a vancomycin dosing regimen to start therapy. After therapy is initiated, dosing should be adjusted based on C_{1max} monitoring. A loading dose of 25–30 mg/kg (high dose) or 20–25 mg/kg (moderate dose) should be considered.

†CrCl is estimated in mL/minute using the Cockcroft-Gault equation. For obese patients, consider calculating 2 CrCl values (using IBW and ABW), then apply both values to the chart and determine the best regimen for the patient from those 2 options.

‡Complicated infections include MRSA pneumonia, endocarditis, osteomyelitis, and meningitis.

§A MIC of 1 mg/L is assumed. If MIC = 2, doses in the high-dosing regimen would need to be doubled to achieve the target AUC₂₄/MIC or alternate therapy considered.

¶AUC₂₄/MIC is estimated assuming a MIC of 1 and the following equation for AUC₂₄: daily dose (0.41 × CrCl) ÷ 0.22.

ภาพที่ 9 Brown's nomogram

จากการทบทวนวรรณกรรมสำหรับประเทศไทย ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการพัฒนาโนโมแกรมของแวนโคมัยซินมาใช้ในผู้ป่วยจริง หากมีการนำค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษาในประชากรผู้ป่วยไทยมาใช้ในการพัฒนาโนโมแกรมอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่มีความเหมาะสมมากกว่าการให้ขนาดยาโดยใช้โนโมแกรมของชาวต่างชาติ จากเหตุผลและความสำคัญดังกล่าวจึงเป็นที่มาในการทำการศึกษาวิจัยเรื่องนี้ เพื่อหาสมการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแวนโคมัยซินที่มีความแม่นยำที่สุด และนำสมการดังกล่าวไปสร้างเป็นโนโมแกรมของยาแวนโคมัยซินเพื่อให้ได้ระดับยาตามเป้าหมายที่มีค่า $AUC_{24}/MIC \geq 400$ และให้มีระดับยาต่ำสุดในเลือดที่ภาวะคงที่ระหว่าง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อป้องกันการล้มเหลวจากการรักษาและป้องกันการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแวนโคมัยซิน ทั้งยังช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมอีกด้วย