

ความล้มเหลวในการรักษาภาวะปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากเชื้อ Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ด้วยยา vancomycin บนพื้นฐานของคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ธีระพงษ์ มนต์มธุรพจน์

กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

Treatment Failure of Hospital-Acquired Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Vancomycin Based on Pharmacokinetic Properties

Teerapong Monmaturapoj

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, UBon Ratchathani University, 34190, Thailand Tel/Fax 045-353626, E-mail: phteermo@gmail.com

เชื้อ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) เป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่ส่งผลให้เกิดโรคติดเชื้อที่มีความรุนแรงและกำลังเป็นปัญหาที่สำคัญของระบบสาธารณสุขในปัจจุบัน เชื้อ MRSA พบว่าเป็นสาเหตุอย่างหนึ่งของโรคปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลและสามารถก่อให้เกิดโรคติดเชื้อที่อวัยวะต่างๆ ได้หลากหลาย ยาปฏิชีวนะ vancomycin จัดเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาและเริ่มมีรายงานความล้มเหลวที่เกิดจากการรักษาเพิ่มขึ้น ตัวอย่าง เช่น พบ อัตราการดื้อของ MRSA ต่อยา vancomycin สูงขึ้นโดยค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อหรือ Minimum inhibitory concentration (MIC) ต่อ vancomycin ที่มากกว่า 1.0 mg/L พบได้มากขึ้นในทางคลินิก จึงอาจทำให้ความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่ใช้ในการรักษา (trough concentration) 15-20 mg/L ที่เกิดจากการให้ยาในขนาดมาตรฐาน 1,000 mg ทุก 12 ชั่วโมงหรือ 30 mg/kg/day ไม่เพียงพอที่จะใช้ในการฆ่าเชื้ออัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the plasma concentration versus time curve; AUC) กับค่า MIC หรือ AUC/MIC ratio ซึ่งเป็นค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้ในการทำนายประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา vancomycin ที่ควรมีค่าอย่างน้อยเท่ากับ 400 จากการให้ยาในขนาดดังกล่าวและกำหนดจุดตัดความไวเท่ากับ 2 mg/L พบว่าจะไม่มีโอกาสเกิดขึ้น นอกจากนั้นคุณสมบัติของยาที่ไม่มีเลกุลขนาดใหญ่และมีความเป็นขั้วสูง ทำให้ความเข้มข้นของยาระดับปอดโดยเฉพาะที่ epithelium lining fluid มีปริมาณน้อย ซึ่งไม่เพียงพอที่จะกำจัดเชื้อได้ รวมทั้งเป็นยาที่มีความหลากหลายของค่าพารามิเตอร์ทาง

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become the most common gram-positive bacterial species associated with serious hospital-acquired infections and significant health-care costs. Hospital-acquired pneumonia caused by MRSA are common. Until recently, vancomycin is the primary treatment option for infections caused by MRSA for many years. Association between an increasing of vancomycin use, there is growing concern that vancomycin has diminished activity for MRSA infections. High rates of vancomycin failure in MRSA infections have been increasingly reported over time. Traditionally, a dose of 1 gram every 12 hours to achieve serum trough concentrations of 15 to 20 mg/L may not be sufficient when empirically or definitely covering MRSA infection with MIC more than 1 mg/L. Based on many study results, an AUC/MIC ratio of 400 has been advocated as a target to achieve clinical effectiveness with vancomycin. Therefore, probability of achieving target AUC/MIC is zero if vancomycin MIC 2 mg/L with low or high-dose vancomycin. Vancomycin has large molecule and high polarity resulting of poor penetration to epithelium lining fluid of lung. Several studies have suggested that vancomycin may not be adequate serum concentration for treatment of pneumonia attributed to MRSA. It also has a variability of pharmacokinetic data. As all mentioned, vancomycin has

เภสัชจลนศาสตร์ จากเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้พบความล้มเหลวในการรักษาปอดอักเสบติดเชื้อที่เกิดจาก MRSA ด้วยยา vancomycin มากขึ้น ในปัจจุบันจึงมียาชนิดอื่นที่เป็นทางเลือกใหม่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการใช้ vancomycin ข้อมูลจากบทฟื้นฟูวิชาการนี้ จึงมีประโยชน์อย่างยิ่ง สำหรับบุคลากรทางการแพทย์เพื่อให้การใช้ยาปฏิชีวนะ vancomycin เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด และลดความล้มเหลวในการรักษา

some limitations and should be taken into consideration. This information will be useful for healthcare personals for considering of vancomycin in order to increase efficacy and decrease treatment failure.

Keywords: MRSA, Pharmacokinetic, Pneumonia, Treatment failure, Vancomycin

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (4): 403-410. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (4): 403-410.

บทนำ

ในปัจจุบันเชื้อแบคทีเรียที่เรื้อรังต่อยาด้านจุลชีพกำลังเป็นปัญหาสำคัญของโรคติดเชื้อ ทั้งที่เป็นการติดเชื้อจากชุมชน (community-acquired infection) และการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired infection) โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกคือยา เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่สำคัญในปัจจุบันและกำลังเป็นปัญหาที่สำคัญทั่วโลกได้แก่ Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) และ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ข้อมูลทางด้านระบาดวิทยาในประเทศไทยพบว่าเชื้อ MRSA เป็นสาเหตุสำคัญอันดับต้นๆ ของการเกิดโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล เช่น โรคปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia) โรคปอดอักเสบติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia) โรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเยื่อเมือก (skin and soft tissue infection) โรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบติดเชื้อ (infective endocarditis) รวมทั้งภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวน (catheter-related bloodstream infection) เป็นต้น¹ หากผู้ป่วยมีการติดเชื้อชนิดนี้จะส่งผลทำให้ต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้นและมีอัตราการตายที่สูงขึ้น² ยาปฏิชีวนะ vancomycin เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อ MRSA โดยมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal activity) อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาได้พบความล้มเหลวที่เกิดจากการรักษาด้วยยานี้มากขึ้นเรื่อยๆ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ที่ไวกับยา vancomycin ทั้งนี้แสดงให้เห็นว่ายา vancomycin อาจมีข้อจำกัดบางอย่างในการใช้รักษาภาวะติดเชื้อชนิดนี้³

เท่าของค่า MIC และความสามารถในการฆ่าเชื้อยังแปรผันตรงกับระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับยา (time dependent bactericidal activity) อีกด้วย อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin ต่อโรคติดเชื้อมีจำกัด การศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์พบว่าอัตราส่วนระหว่าง AUC/MIC สามารถทำนายประสิทธิภาพของการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยา vancomycin ได้ดีที่สุด ดังนั้นค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้ในการคำนวณขนาดยา หาขนาดยาที่เหมาะสมในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหรือใช้ทำนายประสิทธิภาพในการรักษาของยา vancomycin ในปัจจุบันจึงใช้ค่า AUC/MIC ratio⁴⁻⁷

โรคปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากเชื้อ MRSA และการใช้ vancomycin ในทางคลินิก

ปัญหาของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่พบบ่อยที่สุดคือโรคปอดอักเสบติดเชื้อ ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลประมาณ 21.8 ต่อ 1,000 ครั้งของการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (admission) และความชุกของโรคปอดอักเสบติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจพบได้ร้อยละ 28.3 ของผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยโรคปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาล หมายถึงผู้ป่วยที่เกิดปัญหาปอดอักเสบหลังจากเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า 48 ชั่วโมง รวมถึงผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทยที่ทำให้เกิดสาเหตุดังกล่าวได้แก่ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, Extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae และ MRSA คิดเป็นร้อยละ 28.2, 17.8, 7.7 และ 7.6 ตามลำดับ⁸

เชื้อ MRSA พบว่าเป็นสาเหตุหลักอย่างหนึ่งของการติดเชื้อในโรงพยาบาลและพบได้บ่อยขึ้นในทางคลินิก หากย้อมสีแกรมจากสิ่งส่งตรวจจะพบเชื้อมีลักษณะเป็นแกรมบวก

คุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยา vancomycin

ยา vancomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาและระยะเวลาที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับยา โดยความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแปรผันตรงกับความเข้มข้น (concentration dependent bactericidal activity) จนถึงจุดอิ่มตัวที่ความเข้มข้นเป็น 4-5

รูปกลมเกาะกลุ่มกันลักษณะคล้ายพวงองุ่น (gram positive cocci in grape-like cluster) Graffunder และคณะได้ทำการเก็บข้อมูลในรูปแบบ case-control study เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ MRSA พบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อนี้ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะมาก่อนโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะในกลุ่ม quinolones เช่น levofloxacin รักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน มีประวัติทำหัตถการรวมถึงการผ่าตัดผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ต้องฟอกเลือด ผู้ป่วยที่มีการใส่สายสวน (catheter) ชนิดต่างๆ เช่น การให้สารน้ำหรือสารอาหารทางหลอดเลือดดำ เป็นต้น⁹ เชื้อ MRSA นอกจากจะเป็นสาเหตุหนึ่งของปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลแล้ว ยังสามารถก่อให้เกิดโรคได้หลายชนิด เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนโรคเยื่อหุ้มไขสันหลังอักเสบติดเชื้อ รวมถึงโรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเยื่อ^{1,3,10} การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Cosgrove และคณะ ซึ่งรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 31 การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MSSA และ MRSA ในกระแสเลือดพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA มีอัตราการตายสูงกว่าการติดเชื้อ MSSA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odd ratio เท่ากับ 1.93 ($p < 0.001$) ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA จึงจำเป็นต้องรีบหาสาเหตุของการติดเชื้อและรีบให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม โดยอาจพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงข้างต้นสำหรับการให้ยาปฏิชีวนะก่อนทราบผลเพาะเชื้อ (empirical therapy) และปรับเปลี่ยนยา ตามผลเพาะเชื้ออีกครั้ง²

สำหรับแนวทางการรักษาปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลและปอดอักเสบติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจโดย The American Thoracic Society (ATS) ร่วมกับ Infectious Diseases Society of America (IDSA) ปี ค.ศ. 2005 ได้ให้คำแนะนำว่าในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ให้เริ่มให้การรักษาแบบ empirical therapy ด้วยยาปฏิชีวนะหลายชนิดร่วมกัน (combination therapy) ซึ่งได้แก่ antipseudomonal cephalosporin หรือ penicillin หรือ carbapenem อย่างไม่อย่างหนึ่งร่วมกับ antipseudomonal fluoroquinolone หรือ aminoglycoside ส่วนการให้ยา vancomycin เพื่อครอบคลุมเชื้อ MRSA จะพิจารณาในกรณีที่ย้อมพบเชื้อจากเสมหะเป็น gram-positive cocci in cluster โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ เบาหวานได้รับอุบัติเหตุทางสมอง (head trauma) และอยู่ในหอผู้ป่วยระยะวิกฤต^{8,11} สำหรับแนวทางการรักษาของประเทศไทยปี พ.ศ. 2549 แนะนำการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาลำบากกับ IDSA ในปี ค.ศ. 2005 สำหรับการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อครอบคลุม *Staphylococcus aureus* ให้อาศัยข้อมูลจากการย้อมสีแกรมจากเสมหะเช่นเดียวกัน การเลือก

ให้การรักษาด้วย cloxacillin หรือ glycopeptides (vancomycin) ขึ้นกับโรงพยาบาลแต่ละแห่งว่ามีอุบัติการณ์หรือความชุกของ MRSA ในอัตราสูงหรือต่ำ¹²

ยา vancomycin ถือเป็นยาปฏิชีวนะหลักหรือ first line drug ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ตามแนวทางการรักษาของ IDSA ปี ค.ศ. 2011 โดยขนาดยาที่พิจารณาใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติคือ 15-20 mg/kg/dose หรือ 30 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง โดยใช้น้ำหนักตัวจริงของผู้ป่วย (actual body weight) ในการคำนวณขนาดยา และขนาดยาสูงสุดคือ 2,000 mg/dose หรือ 4,000 mg/day¹ วิธีการเตรียมและบริหารยาทำโดยละลาย vancomycin 1,000 mg แล้วผสมในสารละลาย normal saline หรือ dextrose in water ปริมาณ 200 ml (ความเข้มข้นหลังผสมแล้วไม่ควรเกิน 5 mg/ml) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยหยดยาช้าๆ (intermittent continuous infusion) เป็นเวลานานประมาณ 2 ชั่วโมง (อัตราเร็วไม่เกิน 10-15 mg/min) ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ red man syndrome ซึ่งผู้ป่วยจะมีลักษณะเป็นผื่นชนิด maculopapular ในลำตัวช่วงด้านบนมีอาการคัน บางรายอาจพบภาวะความดันโลหิตต่ำลงโดยเกิดจากการหลั่งของฮิสตามีนจาก mast cell ซึ่งจะมีโอกาสเกิดได้สูงเมื่อให้ยาในความเข้มข้นและหยดยาในอัตราเร็วที่เกินกำหนด ความเข้มข้นต่ำสุดที่อยู่ในช่วงการรักษา (trough concentration) คือ 15-20 mg/L ซึ่งเป็นความเข้มข้นของยาในเลือดเมื่อถึงสภาวะคงที่ (steady state) และเจาะเมื่อเวลา ก่อนให้ยาครั้งถัดไปประมาณ 30 นาที ในผู้ป่วยบางรายที่มีการติดเชื้อรุนแรงอาจต้องได้รับ vancomycin แบบ loading dose ในขนาด 25-30 mg/kg เช่น มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) หรือในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) ตามข้อแนะนำแนวทางการรักษาของ IDSA ในปี ค.ศ. 2011^{1,10}

ข้อจำกัดและความล้มเหลวของการรักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจาก MRSA ด้วยยา vancomycin

ถึงแม้ว่า vancomycin จะเป็นยาหลักในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA อย่างไรก็ตามยังพบความล้มเหลวที่เกิดจากการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ที่ไวกับยา vancomycin เช่น ระยะเวลาที่ยังคงมีเชื้อในกระแสเลือดนานขึ้นและอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงขึ้น ข้อจำกัดและความล้มเหลวของการรักษาด้วยยา vancomycin ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA สามารถอธิบายด้วยสาเหตุของอัตราการดื้อยา รวมทั้งคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา ดังนี้

1. เชื้อ MRSA มีค่า MIC ต่อ vancomycin สูงขึ้น การรักษาการติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ต่อยา vancomycin

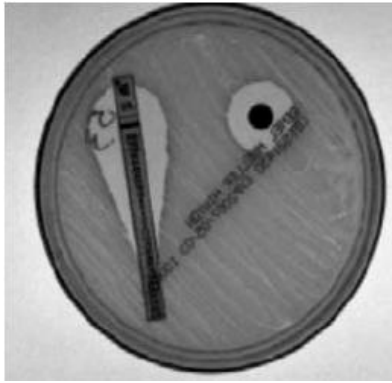
เฉลี่ยประมาณ 0.5 mg/L จะพบอัตราความล้มเหลวของการรักษาได้ประมาณร้อยละ 20 จากการศึกษาของ Mohr และคณะโดยใช้ Monte-Carlo simulation ในการคำนวณหาโอกาสที่จะได้ค่า AUC/MIC ratio (probability of achieving target AUC/MIC) เป็น 400 จากการให้ยาในขนาด 1,000 mg ทุก 12 ชั่วโมงหรือ 30 mg/kg/day และกำหนดจุดตัดความไว (susceptibility breakpoint) เท่ากับ 2 mg/L พบว่าจะไม่มีโอกาสเกิดขึ้น ซึ่งส่งผลให้มีโอกาสพบความล้มเหลวที่เกิดจากการรักษาได้มากขึ้นหรือสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกที่ไม่ดี³ ข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่าค่า AUC/MIC ratio ของ vancomycin ที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการรักษาที่ดี (clinical outcome) ควรมีค่าอย่างน้อยประมาณ 400 โดยพบว่าหากค่า AUC/MIC ratio ที่น้อยกว่า 400 จะพบอัตราความล้มเหลวในการรักษาได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในทุกการศึกษา^{4,7,14,15} ทำให้ The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ได้ปรับลดค่า MIC breakpoint ของ vancomycin ที่ระบุว่าเป็นเชื้อ Staphylococcus aureus ที่ไวต่อ vancomycin จากเดิมคือน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 mg/L เหลือน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/L ในปี ค.ศ. 2006¹⁶ อย่างไรก็ตามจากข้อมูลข้างต้นจึงทำให้มีแนวโน้มที่จะมีการปรับลดค่า MIC breakpoint ได้อีกในอนาคต

ในการติดเชื้อชนิดรุนแรงจาก MRSA เช่นการติดเชื้อในกระแสเลือดหรือปอดอักเสบติดเชื้อ กำหนดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำสุด (trough concentration) ของ vancomycin ที่เหมาะสมคือ 15-20 mg/L ซึ่ง trough concentration นี้เหมาะสมกับเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ต่อ vancomycin ไม่เกิน 1 mg/L เท่านั้น^{1,2,5,7,10} เนื่องจากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ vancomycin พบว่า AUC/MIC ratio ของ vancomycin ควรมีค่าอย่างน้อยประมาณ 400 เท่า จึงจะมีประสิทธิภาพสูงสุดในการฆ่าเชื้อดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น จากการศึกษาของ Jeffres และคณะในการให้ vancomycin ขนาด 1,000 mg หยดยานาน 2 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งได้ trough concentration ประมาณ 20.4 mg/L จะให้ค่า AUC เฉลี่ยประมาณ 418 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$ ¹⁷ ดังนั้นในกรณีที่ค่า MIC มากกว่า 1 mg/L ระดับ trough concentration อาจต้องใช้มากกว่า 15-20 mg/L ตัวอย่าง เช่นหากค่า MIC 2.0 mg/L ต้องใช้ขนาดยาเพื่อให้ได้ AUC เท่ากับ 800 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$ ซึ่งต้องใช้ vancomycin ในขนาดสูงถึงวันละ 4,500 mg หรือขนาด 32 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง⁷ ปัจจุบันจึงมีคำแนะนำว่าไม่ควรใช้ vancomycin ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/L ขึ้นไป เนื่องจากขนาด vancomycin ที่ใช้ยาสำหรับ MIC มากกว่า 2 mg/L ต้องใช้ขนาดยาสูงถึงวันละ 4,500 mg ซึ่งถือว่าเป็น

ขนาดการใช้ยาที่สูงในประเทศไทยรวมทั้งเกินขนาดสูงสุดที่แนวทางการรักษาโดย IDSA ค.ศ. 2011 ได้ แนะนำไว้ และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ที่สูงขึ้น^{3,18-20} จึงควรพิจารณาเลือกใช้ยากุ่มอื่นนอกเหนือจาก vancomycin เช่น linezolid, daptomycin หรือ tigecycline

2. การทดสอบความไวของเชื้อด้วยวิธี disk diffusion method ไม่สามารถที่จะใช้ในการประเมินความไวของเชื้อต่อยา vancomycin ได้เนื่องจาก CLSI ระบุให้สามารถใช้วิธีนี้ได้เฉพาะเชื้อ Enterococcus spp. และ Streptococcus spp. อื่นๆที่ไม่ใช่ Streptococcus pneumoniae ดังนั้น ในกรณีเชื้อ Staphylococcus spp. จึงจำเป็นต้องทดสอบความไวด้วยการหาค่า MIC เท่านั้น ในโรงพยาบาลที่ทดสอบความไวของเชื้อ Staphylococcus spp. โดยใช้วิธี disk diffusion method จึงไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าเชื้อมีความไวต่อยาจริงและไม่สามารถเทียบว่า clear zone diameter 17 mm เท่ากับ MIC 2 mg/L (รูปที่ 1)^{3,16}

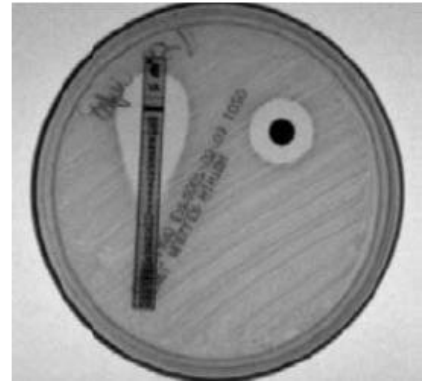
3. ความหลากหลายของคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ตัวอย่างเช่น ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) มีค่าเท่ากับ 0.7 L/Kg ซึ่งยาสามารถกระจายตัวไปยังน้ำในส่วนต่างๆของร่างกาย แต่ไม่สามารถกระจายตัวไปที่เนื้อเยื่อไขมันได้ ยา vancomycin จับกับโปรตีนในเลือด (protein binding affinity) ประมาณร้อยละ 50 ซึ่งจะทำให้ส่วนของยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้นั้นคือส่วนที่เป็นอิสระ (free fraction) ได้เพียงร้อยละ 50¹⁰ จากปัจจัยดังกล่าวจึงทำให้ความเข้มข้นของยา vancomycin มีค่าน้อยมากในอวัยวะต่างๆที่มีการติดเชื้อ ตัวอย่างเช่นภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ จากการศึกษาของ Jeffres และคณะได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ซึ่งได้แก่ค่า trough concentration และค่า AUC กับอัตราการตายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากเชื้อ MRSA จำนวน 102 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 32 ราย (ร้อยละ 31.4) ที่เสียชีวิตนั้นมีค่า trough concentration และ AUC เฉลี่ยเท่ากับ 13.9 mg/L และ 354 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$ ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่รอดชีวิตที่มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 13.6 mg/L และ 351 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$ ตามลำดับ จากการศึกษาจึงสามารถสรุปได้ว่าถึงแม้ว่าระดับยา vancomycin จะอยู่ใกล้เคียงกับช่วงของการรักษา แต่ก็ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อ MRSA¹⁷ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญคือไม่มีกรวัดค่า MIC ของ MRSA ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อ รวมทั้งผู้ป่วยมีค่า trough concentration ที่ต่ำกว่า 15 mg/L ซึ่งต่ำกว่าช่วงการรักษา



Vancomycin MIC 0.5 mg/L
Clear zone diameter 17 mm



Vancomycin MIC 2 mg/L
Clear zone diameter 17 mm



Vancomycin MIC 8 mg/L
Clear zone diameter 17 mm

รูปที่ 1 ค่า clear zone diameter ของยา vancomycin สำหรับเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ที่แตกต่างกัน³

สำหรับผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อ ทั้งนี้เนื่องจาก vancomycin ซึ่งมีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่รวมทั้งมีความเป็นขั้วสูงจึงสามารถกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อปอดได้น้อยรวมทั้งเชื้อ MRSA ที่บริเวณปอดส่วนใหญ่จะอยู่บริเวณ epithelium lining fluid ภายใน alveolar ซึ่งยา vancomycin จะต้องผ่านเนื้อเยื่อสองชั้นของ alveolar endothelial membrane จึงจะไปถึงยังตำแหน่งของบริเวณที่ติดเชื้อได้ยา vancomycin กระจายตัวไปยังบริเวณ epithelium lining fluid ได้เพียงร้อยละ 6-12 ของปริมาณยาทั้งหมดในกระแสเลือดจึงไม่เพียงพอที่จะกำจัดเชื้อได้^{14,17,21-23}

4. ยา vancomycin ถูกกำจัดยาออกทางไตโดยขบวนการ glomerular filtration เป็นหลักร้อยละ 85 ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ดังนั้นผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของไตที่ผิดปกติหรือโรคไตวายเรื้อรังจึงจำเป็นต้องมีการปรับขนาดการใช้ยาให้เหมาะสม โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease) จะมีค่าครึ่งชีวิตของยา vancomycin ยาวนานถึง 160 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติซึ่งจะมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยเพียง 6-8 ชั่วโมงเท่านั้น^{10,24,25} จากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีการติดเชื้อ MRSA ควรได้รับการให้ vancomycin แบบ loading dose ในขนาด 25-30 mg/kg ก่อนให้ maintenance dose^{1,10,26} เพื่อให้ความเข้มข้นของยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้นถึงช่วงการรักษา เนื่องจากความเข้มข้นของยาจะเข้าสู่สภาวะคงที่อาจต้องใช้เวลายาวนานถึง 4-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตนั้นคือประมาณ 640-800 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีภาวะบวมหน้ามากจะส่งผลให้ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยามีค่าสูงขึ้นมากกว่า 0.7 L/Kg บางรายอาจมีค่าปริมาตรการกระจายตัวสูงถึง 1 L/Kg และทำให้ได้ trough concentration ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและไม่มีภาวะบวมหน้า ตัวอย่างเช่น

การให้ยา vancomycin ในขนาด 1,000 mg หยดยาเป็นระยะเวลา 2 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance เฉลี่ยประมาณ 80 ml/min น้ำหนัก 60 กิโลกรัม และไม่มีภาวะบวมหน้า เมื่อทำการ predicted trough concentration ของยาที่สภาวะคงที่ ซึ่งคำนวณโดยใช้สมการทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ short infusion model จะมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 20.31 mg/L ซึ่งเทียบกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (creatinine clearance 10 ml/min) และมีภาวะบวมหน้าโดยให้ยาในขนาด 1,000 mg เท่ากัน หยดยาเป็นระยะเวลา 2 ชั่วโมง ทุก 96 ชั่วโมง และทำการ predicted trough concentration ก่อนให้ยาได้สที่สอง โดยใช้สมการทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ bolus model จะมีค่าเฉลี่ยเพียง 10.35 mg/L ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังและมีภาวะบวมหน้าจะทำให้ predicted trough concentration ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและไม่มีภาวะบวมหน้า ซึ่งส่งผลให้ค่า AUC/MIC ratio มีค่าต่ำกว่า 400 เหตุผลดังกล่าวทำให้เกิดความยุ่งยากในทางคลินิกเมื่อจำเป็นต้องทำนายระดับยาในเลือดและวางแผนการรักษาต่อไป^{1,24,25}

5. การใช้ vancomycin ในขนาดต่ำมาเป็นระยะเวลานานในประชากรชาวไทยซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่อาจส่งผลให้เชื้อ MRSA มีค่า MIC ต่อยา vancomycin สูงขึ้น โดยเฉพาะในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถทำการตรวจวัดความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดได้ (therapeutic drug monitoring) Sitthananon และคณะทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังในปี ค.ศ. 2010 ถึง 2013 ณ โรงพยาบาลศิริราชในผู้ป่วยจำนวน 160 รายที่มีการติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือด พบค่า MIC ของเชื้อ MRSA ต่อยา vancomycin ที่มีค่ามากกว่า 1.0 mg/L ในผู้ป่วยจำนวน 111 ราย (ร้อยละ 69.38)²⁷ ข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้โดย Tishyadhigama และคณะทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังในปี ค.ศ. 2000 ถึง 2005 พบว่าเชื้อ MRSA ที่รวบรวมได้

จากโรงพยาบาล 28 แห่งในประเทศไทยคือต่อยา vancomycin คิดเป็นร้อยละ 0.1 ถึง 0.8 อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้นี้เป็นข้อมูลที่กำหนด MIC breakpoint โดย CLSI ในปี ค.ศ. 2005 ซึ่งอาจไม่สามารถเปรียบเทียบข้อมูลกันได้โดยตรง²⁸ ข้อมูลการศึกษาของ Gatta และคณะเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมของยา vancomycin ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต ที่ค่า creatinine clearance ต่างๆ และหาอัตราการตอบสนองสะสมต่อยา vancomycin (cumulative fraction of response; CFR) โดยใช้ Monte-Carlo simulation พบว่าขนาดยา vancomycin 2,000 mg/day ซึ่งเป็นขนาดยามาตรฐาน จะได้ค่า CFR เพียงร้อยละ 50 และ 30 ที่ค่า creatinine clearance เท่ากับ 60-120 และมากกว่า 120 ml/min ตามลำดับ แต่หากต้องการค่า CFR มากกว่าร้อยละ 80 ในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance 60-120 ml/min ต้องใช้ขนาดยา vancomycin สูงถึง 3,000 mg/day²⁹ จึงมีการแนะนำให้ใช้ vancomycin ในขนาดที่สูงขึ้นเช่น 1,000 mg ทุก 8 ชั่วโมงหรือ 1,500 mg ทุก 12 ชั่วโมง เป็นต้น โดยขนาดยานี้จะทำให้ค่า AUC/MIC ratio มีค่ามากกว่า 400 (สำหรับ MRSA ที่มีค่า MIC ของ vancomycin ไม่เกิน 1 mg/L) และจะทำให้ความเข้มข้นของยาในตำแหน่งที่ติดเชื้อสูงขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาปอดอักเสบติดเชื้อ การใช้ vancomycin ในขนาดสูงขึ้นนี้อาจทำให้ผลการรักษาดีกว่าการรักษาด้วย vancomycin ในขนาดปกติ^{14,21} อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาเช่น พิษต่อไตก็พบบ่อยขึ้น จากการศึกษาของ Spapen และคณะพบว่าพิษต่อไตจากยา vancomycin สัมพันธ์กับ trough concentration หาก trough concentration ของ vancomycin เป็น 25-30 และมากกว่า 30 mg/L จะมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ได้สูงถึง ร้อยละ 30 และ 70 ตามลำดับ¹⁹ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา ของ Kullar และคณะพบว่า trough concentration ที่มากกว่า 20.0 mg/L จะมีโอกาสเกิด nephrotoxicity ได้มากกว่า trough concentration ที่มีค่า 15-20 mg/L ร้อยละ 27.4 และ 13.0 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.032)²⁹ ดังนั้นหากใช้ยาในขนาดดังกล่าวนี้ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจวัดความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดด้วย

การประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin ในการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

จากข้อมูลดังกล่าวมาข้างต้น จึงมีผู้สนใจที่จะเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ด้วยการประยุกต์ใช้ความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin โดยวิธีการต่างๆ เช่น การหยุดเข้าหลอดเลือดอย่างต่อเนื่อง

(continuous intravenous infusion) หรือการใช้ vancomycin ร่วมกับยาชนิดอื่นเช่นยา aminoglycoside, rifampicin, fusidic acid ผลการศึกษาพบว่าไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าสามารถเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาได้^{1,10,14} การศึกษาของ Cataldo และคณะทำการศึกษา meta-analysis ในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งเปรียบเทียบการให้ยา vancomycin แบบ intermittent infusion และ continuous infusion ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ gram positive cocci โดยรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องได้จำนวน 6 การศึกษา ผลการศึกษาพบว่า อัตราการเสียชีวิตโดยรวม (overall mortality rate) ในผู้ป่วย ทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.03; 95%CI 0.68-1.57)³⁰ สำหรับวิธีอื่นๆ เช่นการเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้นก็จะสัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อไตที่สูงมากขึ้นอีกด้วยดังนั้นยาทางเลือกใหม่ที่มีฤทธิ์ต่อ MRSA จึงมีบทบาทในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA มากขึ้น ยาชนิดใหม่ได้แก่ linezolid, tigecycline, daptomycin, dalbavancin, telavancin และ ceftobiprole โดย linezolid, daptomycin และ tigecycline เป็นยาที่มีใช้ในประเทศไทยและมีข้อมูลหรือหลักฐานทางคลินิกเพียงพอในการใช้รักษาโรคติดเชื้อ MRSA ส่วนยา dalbavancin, ceftobiprole อยู่ในระหว่างการศึกษาและพัฒนาทั้งรอขึ้นทะเบียนยา

สรุป

โรคติดเชื้อแบคทีเรียที่มีสาเหตุมาจากเชื้อคือยา MRSA กำลังเป็นปัญหาสำคัญในทางคลินิก เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อดังกล่าวจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น ส่งผลให้การรักษาในปัจจุบันมีความยุ่งยากและซับซ้อนขึ้น ยา vancomycin ที่ใช้เป็นยาหลักในการรักษาเริ่มมีรายงานความล้มเหลวที่เกิดจากการใช้ยาเพิ่มขึ้น อันเนื่องมาจากสาเหตุหลักคือการพบเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ต่อ vancomycin ที่มากกว่า 1 mg/L พบได้บ่อยขึ้นในทางคลินิก จึงอาจทำให้ความเข้มข้นของยาดำสุดในเลือดที่ใช้ในการรักษาในปัจจุบันคือ 15-20 mg/L อาจไม่เพียงพอที่จะใช้ในการฆ่าเชื้อ รวมทั้งยาที่มีความหลากหลายของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ การหยุดยาเข้าหลอดเลือดอย่างต่อเนื่องหรือการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าสามารถเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาได้ รวมทั้งการเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้นก็อาจสัมพันธ์กับพิษต่อไตที่มากขึ้น ดังนั้นการทดสอบความไวของเชื้อ MRSA ด้วยค่า MIC และการประยุกต์ใช้ความรู้ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ด้วยการให้ขนาดยาที่เหมาะสมที่ทำให้อัตราส่วนของค่า AUC/MIC มากกว่า 400 จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันเชื้อดื้อยาในอนาคตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 51: 1-38.
2. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A Meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36: 53-9.
3. Mohr JF, Murray BE. Point: Vancomycin Is Not Obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007; 44: 536-42.
4. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol 2004; 42: 2398-402.
5. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3315-20.
6. Gatta M, Buelga DS, Navarro AS, Dominguez-Gil A, Garcia MJ. Vancomycin dosage optimization in patients with malignant haematological disease by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. Clin Pharmacokinetic 2009; 48: 273-80.
7. Giuliano C, Haase K, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic–pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8: 95-106.
8. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. Am J Infect Control 2008; 36: 93-100.
9. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. J Antimicrobial Chemother 2002; 49: 999-1005.
10. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, 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.
11. The American Thoracic Society and the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
12. Thai Clinical practice guidelines for management and prevention of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. The Thai Society of Critical Care Medicine Bulletin Vol 15 No.1 January-February 2007.
13. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1545-9.
14. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinetic 2004; 43: 925-42.
15. Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. Clin Infect Dis 2004; 39: 539-45.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne:CLSI; 2006. 16th Informational Supplement, M100-S16.
17. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. Chest 2006; 130: 947-55.
18. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006; 166: 2138-44.

19. Spapen HD, Doorn KJ, Diltoer M, Verbrugghe W, Jacobs R, Dobbeleir N, et al. Retrospective evaluation of possible renal toxicity associated with continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011; 1(26): 1-8.
20. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1330-6.
21. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 865-9.
22. Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37(2): 281-6.
23. Georges H, Leroy O, Alfandari S, Guery B, Roussel-Delvallez M, Dhennain C, et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16: 385-8.
24. Winter ME, editors. *Basic clinical pharmacokinetics*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
25. Rowland M, Tozer TN, editors. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
26. Mohammadi I, Descloux E, Argaud L, Le Scanff J, Robert D. Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 259-62.
27. Sitthananun C, Keratisin P, Tongchai S, Koomanachai P. Association between the MIC level of vancomycin and outcome of the patient with MRSA septicemia (Abstract). *J Infect Dis Antimicrob* 2014; 31: 133.
28. Tishyadhigama P, Dejsirilert S, Thongmali O. Antimicrobial resistance among clinical Isolates of staphylococcus aureus in Thailand from 2000 to 2005. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 8-18.
29. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested target. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 975-81.
30. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of gram positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 17-24.

