

ยาทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อ Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ในโรงพยาบาล

ธีระพงษ์ มนต์มธุรพจน์

Received: 30 June 2015

Accepted: 14 September 2015

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันเชื้อ Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) เป็นสาเหตุหนึ่งของการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีความรุนแรงและสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น ยาปฏิชีวนะ vancomycin เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกด้วยยารวมทั้ง MRSA อย่างไรก็ตามเริ่มมีรายงานจากหลายการศึกษาที่พบความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา vancomycin เพิ่มขึ้น ด้วยเหตุนี้ทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกิดจากการรักษาภาวะติดเชื้อ MRSA ด้วยยาดังกล่าวมีค่าลดลง ในปัจจุบันจึงมียาทางเลือกใหม่ที่มีการศึกษาทางคลินิกใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA เช่น linezolid, daptomycin และ tigecycline ซึ่งจะเป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยา vancomycin ได้ รวมทั้งอาจพิจารณาเป็นยาหลักสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA ที่ล้มเหลวหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย vancomycin เนื่องมาจากการติดเชื้อ vancomycin-intermediate resistant *Staphylococcus aureus* (VISA) หรือ vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) บทความปริทัศน์นี้ได้รวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ MRSA ในประเทศไทย กลไกการดื้อยา ความล้มเหลวที่เกิดจากการรักษาด้วยยา vancomycin รวมทั้งยาทางเลือกใหม่สำหรับรักษาภาวะติดเชื้อชนิดนี้ ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลต่างๆ จากหลักฐานทางคลินิก (evidence-based) ข้อมูลเหล่านี้จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับแพทย์ เภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะให้มีความเหมาะสมในการรักษาภาวะติดเชื้อ MRSA ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาและลดอัตราเชื้อดื้อยาโดยเฉพาะเชื้อ VISA และ VRSA ในอนาคต

คำสำคัญ: Daptomycin, Linezolid, MRSA, Tigecycline, Vancomycin

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2558; 11(3): 1-19

อาจารย์กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190
ติดต่อผู้พิมพ์: ธีระพงษ์ มนต์มธุรพจน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190 โทรศัพท์/โทรสาร: 045-353626 E-mail: phteermo@gmail.com

Novel Alternative Drugs for Hospital-acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection

Teerapong Monmaturapoj

Abstract

Nowadays, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a common cause of nosocomial infection and is often associated with invasive infections and high rates of mortality. Vancomycin has remained the mainstay of therapy for serious gram-positive infections including MRSA. However, therapeutic failures with vancomycin have been increasingly reported from many studies. Hence, it has been associated with suboptimal outcomes. New agents for the treatment of MRSA are required. Novel alternative drugs for MRSA infection such as linezolid, daptomycin and tigecycline which available in Thailand have been substituted with vancomycin. These new medications will be considered for patient with failure or unsatisfied response from vancomycin treatment owing to VISA or VRSA infection. The purpose of this review is to discuss the incidence of MRSA infection in Thailand, mechanism of resistance, treatment failure of vancomycin and alternative treatment for MRSA infection from several clinical studies. This information will be useful for physicians, pharmacists and healthcare personals for considering the appropriate treatment of MRSA in order to maximize efficacy and decrease resistance rate especially VISA and VRSA.

Keywords: Daptomycin, Linezolid, MRSA, Tigecycline, Vancomycin

IJPS 2015; 11(3): 1-19

Lecturer of Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Warinchamrab District, Ubon Ratchathani Province, Thailand, 34190

Corresponding Author: Teerapong Monmaturapoj Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Warinchamrab District, Ubon Ratchathani Province, Thailand, 34190, Tel/Fax 045-353626 E-mail: phteeramo@gmail.com

บทนำ

ในปัจจุบันเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกดื้อยา กำลังเป็นปัญหาที่สำคัญทั่วโลก ข้อมูลทางด้านระบาดวิทยาของประเทศไทยและแถบภูมิภาคเอเชียพบว่า เชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ก่อโรคในผู้ป่วยที่รับ วัโรรักษาในโรงพยาบาลในประเทศไทยร้อยละ 30-50 พบว่าเป็นเชื้อ MRSA (Song et al., 2011) โดยการ ติดเชื้อดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนาน ขึ้นและสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น (Cosgrove

et al., 2003) เชื้อ MRSA จัดเป็นแบคทีเรียแกรมบวก ที่มีลักษณะเป็นทรงกลมเกาะกลุ่มกันคล้ายพวงองุ่น (gram positive cocci in grape-like cluster) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่สำคัญ หลายชนิด เช่น โรคปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia; HAP) โรคปอด อักเสบติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia; VAP) โรคติดเชื้อ ที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนัง (skin and skin

structure infection; SSSI) โรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบติดเชื้อ (infective endocarditis) โรคติดเชื้อที่กระดูกและข้อ (bone and joint infection) อาการไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) รวมทั้งภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวน (catheter-related bloodstream infection; CRBSI) เป็นต้น ยาปฏิชีวนะ vancomycin ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม glycopeptides เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อ MRSA ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาเริ่มพบความล้มเหลวที่เกิดจากการรักษาด้วยยานี้มากขึ้นเรื่อยๆ (Rybak et al., 2009; Liu et al., 2011) ยาทางเลือกใหม่เช่น linezolid, daptomycin และ tigecycline จึงอาจมีบทบาทหรือใช้แทนยา vancomycin ได้อย่างไรก็ตามยาทางเลือกใหม่นี้มีข้อจำกัดในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมบวกคือยาที่เป็นสาเหตุก่อโรคชนิดต่างๆได้แตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องมาจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาที่แตกต่างกันออกไป บทความนี้จะได้รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของยาที่สำคัญ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ อาการไม่พึงประสงค์ รวมทั้งหลักฐานสนับสนุนทางคลินิกของยาทางเลือกใหม่แต่ละชนิด

กลไกการออกฤทธิ์และกลไกการดื้อยา vancomycin ของเชื้อ MRSA

ยา vancomycin มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal activity) โดยการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ โดยยาจะจับกับ c-terminal ของ D-alanyl-D-alanine ของ pentapeptide ของผนังเซลล์ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง polymerization ของ peptidoglycan จากการศึกษาพบว่าเชื้อ MRSA สามารถดื้อต่อการรักษาด้วยยา vancomycin ได้อย่างรวดเร็ว โดยเชื้อสามารถต้านยา vancomycin ที่ความเข้มข้นปานกลาง (MIC 4-8 mg/L) หรือ VISA ได้ด้วยกลไกหลักคือการสร้าง D-alanyl-D-alanine residue ให้มีจำนวนมากกว่าปกติและจะมีส่วนหนึ่งของ D-alanyl-D-

alanine residue ที่จับกับยาทำให้ยาไม่สามารถเข้าไปภายในเซลล์ได้ เชื้อ VISA จึงสามารถต้านยา vancomycin ที่ระดับความเข้มข้นของยาปานกลางเท่านั้นเนื่องจากเมื่อปริมาณหรือความเข้มข้นของยาเพิ่มขึ้นมากเกินไป D-alanyl-D-alanine residue ของเชื้อที่สร้างขึ้นมา จะทำให้มีบางส่วนที่หลุดเข้าไปภายในเซลล์ได้ จึงทำให้ VISA ไม่สามารถต้านยา vancomycin ที่ความเข้มข้นสูงได้ (Appelbaum, 2007) ดังนั้นการเพิ่มขนาดยาหรือความเข้มข้นของ vancomycin ในเลือดให้สูงขึ้นจึงอาจจะมีประโยชน์ในการรักษาการติดเชื้อ VISA ได้ ส่วนเชื้อ VRSA ที่สามารถต้านยา vancomycin ที่ความเข้มข้นสูง (MIC > 16 mg/L) โดยมีกลไกการดื้อยาหลักของ VRSA คือการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาคือส่วน D-alanyl-D-alanine residue ให้กลายเป็น D-alanyl-D-lactate ทำให้ยาไม่สามารถจับกับโมเลกุลเป้าหมายได้ทั้งหมดและเต็มที่ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพของยา vancomycin ลดลงได้ถึง 1,000 เท่า ดังนั้นการเพิ่มขนาดหรือความเข้มข้นของยา vancomycin ให้มากขึ้นจึงไม่สามารถใช้ในการรักษาการติดเชื้อ VRSA ได้ (Tenover, 2006)

ปัจจัยและความล้มเหลวของการรักษาด้วยยา vancomycin ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA

เชื้อ MRSA พบว่าเป็นสาเหตุหลักอย่างหนึ่งของการติดเชื้อในโรงพยาบาล จากการรวบรวมข้อมูลความไวของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ต่อยาชนิดต่างๆ โดยเป็นเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่เป็นเครือข่ายของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติในประเทศไทยจำนวน 28 แห่ง ระหว่างปี พ.ศ. 2548 ถึง พ.ศ. 2549 พบว่าในแต่ละปีพบเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยา methicillin โดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 26 ของเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลทั้งหมด (Tishyadhigama et al., 2009) ข้อมูลนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Song และคณะ (Song et al., 2011) ซึ่งพบว่าเชื้อ *Staphylococcus aureus*

ที่ก่อโรคในผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลในประเทศไทยร้อยละ 30 พบว่าเป็นเชื้อ MRSA อย่างไรก็ดีตาม ข้อมูลปัจจุบันซึ่งรายงานโดยศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติในประเทศไทย (National antimicrobial resistance surveillance center, Thailand; NARST) ในปี พ.ศ. 2557 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลจำนวน 50 แห่งพบว่าเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยา methicillin พบเฉลี่ยประมาณร้อยละ 17.1 ของเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลทั้งหมด (2,718/15,923) ซึ่งอาจแสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์ในการติดเชื้อ MRSA ในประเทศไทยมีแนวโน้มที่ลดลงซึ่งเป็นผลจากการควบคุมการติดเชื้อได้ดีขึ้น ความสำคัญของการติดเชื้อนี้จากการศึกษาของ Cosgrove และคณะ (Cosgrove et al., 2003) ซึ่งรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 31 การศึกษาและทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ meta-analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA ที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin ในขนาด 15-20 mg/kg/dose หรือ 30 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง มีอัตราการตายสูงกว่าการติดเชื้อ Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา anti-staphylococcal penicillin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Odd ratio (OR) 1.93, p-value < 0.001) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Chuamuangphan และคณะที่เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *S. aureus* bacteremia ในโรงพยาบาลมาราธิปไตย ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MSSA ในกระแสเลือด โดยคิดเป็นร้อยละ 26.9 และ 12.5 ตามลำดับและแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p-value น้อยกว่า 0.05 (Chuamuangphan et al., 2014)

ยาปฏิชีวนะหลักในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA คือ vancomycin ตามแนวทางการรักษาโดยสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 2011 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) (Liu et al., 2011; Rybak et al., 2009) แต่ในปัจจุบัน

พบความล้มเหลวที่เกิดจากการรักษาด้วยยานี้มากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากพบอัตราการดื้อของ MRSA ต่อยา vancomycin สูงขึ้นโดยค่า MIC ต่ovancomycin ที่มากกว่า 1.0 mg/L พบได้บ่อยขึ้นในทางคลินิก จึงอาจทำให้ความเข้มข้นของยาดำสุดในเลือด (trough concentration) ที่ใช้ในการรักษาในปัจจุบันซึ่งมีค่าประมาณ 15-20 mg/L ไม่เพียงพอที่จะใช้ในการฆ่าเชื้อ (Sakoulas et al., 2004; Jeffres et al., 2006; Lodise et al., 2008) โดยเฉพาะหากเป็นการติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC ที่มากกว่า 1 mg/L จากการศึกษาของ Moore และคณะ (Moore et al., 2011) พบว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ heterogenous vancomycin-intermediate *S. aureus* (hVISA) ซึ่งลักษณะของเชื้อนี้หากหาค่า MIC ต่อยา vancomycin จะยังคงมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/L ซึ่งอยู่ในช่วงที่เชื้อยังไวต่อยาตามข้อกำหนดของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ที่ระบุว่าจุดตัดความไวของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ต่อยา vancomycin คือน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/L (CLSI, 2006) แต่อย่างไรก็ตามถึงแม้จะไวต่อยา vancomycin หากพบว่าการติดเชื้อ hVISA จะพบความล้มเหลวในการรักษาด้วยยา vancomycin ในขนาด 1,000 mg ทุก 12 ชั่วโมงหรือ 30 mg/kg/day ได้สูงมากและแตกต่างจากกลุ่มที่ประสบผลสำเร็จในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p-value เท่ากับ 0.012 ทั้งนี้เนื่องจากพบว่าในกรณีที่เชื้อมีค่า MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.0 mg/L จะมีสัดส่วนของ hVISA ที่มีค่า MIC ระหว่าง 1.5-2.0 mg/L ปะปนอยู่กับ MRSA คิดเป็นร้อยละ 22-32 (Howden et al., 2010) ดังนั้นหากพบว่าเชื้อมีค่า MIC ที่มากกว่า 1 mg/L ควรระวังการใช้ยา vancomycin นอกจากนั้น คุณสมบัติของยาที่มีค่าปริมาตรการกระจายตัวต่ำ มีโมเลกุลขนาดใหญ่และมีความเป็นขั้ว ทำให้ความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งหรืออวัยวะที่มีการติดเชื้อมีค่าน้อยลง ยา vancomycin เป็นยาที่มีความหลากหลายของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเนื่องจากยามีการขับออก

ทางไตเป็นหลัก รวมทั้งเป็นยาที่มีผลข้างเคียงต่อไตสูง (Hidayat et al., 2006; Rybak et al., 2009) จากเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้พบความล้มเหลวที่เกิดจากการรักษาด้วยยานี้มากขึ้น

ยาทางเลือกใหม่ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA ในโรงพยาบาลและหลักฐานสนับสนุนทางคลินิก

จากข้อจำกัดของยา vancomycin ที่กล่าวมาข้างต้น จึงมีผู้สนใจที่จะเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ด้วยการประยุกต์ใช้ความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา vancomycin โดยวิธีการต่างๆ เช่น การเปลี่ยนวิธีการในการบริหารยาจากวิธีเดิมคือการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ เป็นระยะเวลาประมาณ 2 ชั่วโมง (intermittent infusion) เป็นการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion) จากการศึกษาของ Wysocki และคณะได้ทำการศึกษากายวิภาคแบบสุ่มในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ methicillin resistant staphylococcal จำนวน 119 ราย โดยได้สุ่มการรักษาออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin แบบ intermittent infusion และ continuous infusion จำนวนกลุ่มละ 58 และ 61 ราย ตามลำดับ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพ (microbiological eradication และ clinical outcome) และความปลอดภัยในการรักษา ผลการศึกษาพบว่า microbiological eradication และ clinical outcome (mortality) ในวันที่ 5 วันที่ 10 และวันที่สิ้นสุดการรักษาไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม รวมทั้งการเกิด nephrotoxicity ของทั้งสองวิธีก็ไม่พบความแตกต่างกันด้วย อย่างไรก็ตามข้อดีของวิธีการให้ยาแบบ continuous infusion จากการศึกษาพบเพียงว่าสามารถทำให้ระดับยาถึงช่วงของการรักษาได้เร็วกว่าและจำนวนผู้ป่วยที่ต้องติดตามระดับยาในเลือดน้อยกว่าเท่านั้น (Wysocki et al., 2001) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Cataldo และคณะ (Cataldo et al., 2012) ที่ทำการการศึกษา

แบบ meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบการให้ยา vancomycin แบบ intermittent infusion และ continuous infusion ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ gram positive cocci โดยรวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องได้จำนวน 6 การศึกษา ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตายโดยรวม (overall mortality rate) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.03; 95%CI 0.68-1.57) แต่พบว่าการให้แบบ continuous infusion ช่วยลดโอกาสการเกิด nephrotoxicity ได้มากกว่าวิธี intermittent infusion อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.63; 95%CI 0.43-0.94) จากทั้งสองการศึกษาจึงสรุปได้ว่าการบริหารยา vancomycin แบบ continuous infusion ไม่ได้ช่วยลดอัตราการตาย นอกจากนั้นการบริหารยาโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำตลอด 24 ชั่วโมง อาจไม่สะดวกในการบริหารยาและในทางปฏิบัติรวมทั้งอาจสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด CRBSI ได้มากขึ้นด้วย สำหรับการเพิ่มขนาดยา vancomycin ให้สูงขึ้นเพื่อให้อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the plasma concentration versus time curve; AUC) กับค่า MIC หรือ AUC/MIC ratio ซึ่งเป็นค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้ในการทำนายประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา vancomycin ที่ควรมีค่าอย่างน้อยเท่ากับ 400 ก็ได้มีการศึกษาทางคลินิกกันอย่างกว้างขวาง ในกรณีนี้พบว่าค่า MIC เท่ากับ 2.0 mg/L ต้องใช้ขนาดยาเพื่อให้ได้ AUC เท่ากับ 800 mcg/hr/mL ซึ่งต้องใช้ vancomycin ในขนาดสูงถึงวันละ 4,500 mg หรือขนาด 32 mg/kg ทุก 12 hr ปัจจุบันจึงมีคำแนะนำว่าไม่ควรใช้ vancomycin ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/L ขึ้นไป เนื่องจากขนาด vancomycin ที่ใช้ยาสำหรับ MIC มากกว่า 2 mg/L ต้องใช้ขนาดยาสูงถึงวันละ 4,500 mg ซึ่งถือว่าเป็นขนาดการใช้ยาที่สูงในประเทศไทยรวมทั้งเกินขนาดสูงสุดที่แนวทางการรักษาโดย IDSA คศ. 2011 ได้แนะนำไว้และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด

พิษต่อไต (nephrotoxicity) ที่สูงขึ้น (Hidayat et al., 2006; Liu et al., 2011) สำหรับวิธีการอื่นๆ เช่นการใช้ vancomycin ร่วมกับยาชนิดอื่นเช่นยา aminoglycoside, rifampicin หรือ fusidic acid ซึ่งก็ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าสามารถเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาได้ การศึกษาของ Bennett และคณะ (Bennett et al., 2008) ได้รายงานผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดซึ่งเริ่มให้การรักษาด้วยยา vancomycin และมีการเพิ่มยารifampicin เข้าไปในระหว่างการรักษาที่ยังพบเชื้อในกระแสเลือด ต่อมาจึงเปลี่ยนการรักษาเป็น daptomycin ร่วมกับ gentamicin แต่ก็ยังไม่สามารถกำจัดเชื้อได้และนอกจากนั้นยังพบว่าเชื้อมีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบความไวต่อยาโดยดื้อต่อยาที่เคยให้ทั้งหมด จากข้อมูลข้างต้นจึงพบว่าการให้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นร่วมกับยา vancomycin ยังไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนในการรักษา และยังเป็น การเพิ่มความเสี่ยงในการดื้อยามากขึ้น ยาทางเลือกใหม่ที่มีฤทธิ์ต่อ MRSA จึงมีบทบาทในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ยาชนิดใหม่ได้แก่ linezolid, tigecycline, daptomycin, dalbavancin, telavancin, ceftobiprole โดย linezolid, daptomycin และ tigecycline มีจำหน่ายแล้วในประเทศไทยและมีข้อมูลหรือหลักฐานทางคลินิกเพียงพอในการใช้รักษาโรคติดเชื้อ MRSA ผู้เขียนจึงขอทบทวนและนำเสนอข้อมูลการวิจัยทางคลินิกของยาทั้งสามชนิด ส่วนยาที่เหลืออยู่ในระหว่าง การวิจัยและพัฒนาหรือรอขึ้นทะเบียนยา

Linezolid และหลักฐานสนับสนุนทางคลินิก

Linezolid เป็นยาสังเคราะห์ในกลุ่ม oxazolidinone มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และเป็นยาต้านแบคทีเรียกลุ่มใหม่ตัวแรกเพื่อใช้รักษาการติดเชื้อ *Enterococcus faecium* ที่ดื้อ vancomycin (vancomycin-resistant enterococci; VRE) รวมทั้งในรายที่ติดเชื้อในกระแสเลือดด้วย โดยได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ให้ใช้ในการรักษา complicated SSSIs และ HAP นอกจากนี้ linezolid ยังมีคุณสมบัติรักษาการติดเชื้อ

ที่เกิดจากเชื้อแกรมบวกที่ดื้อต่อยาอื่นรวมทั้ง MRSA ที่ดื้อต่อ vancomycin เช่น VISA เป็นต้น (Stevens et al., 2002; Lentino et al., 2008)

ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา linezolid พบว่ายาในรูปแบบรับประทานมีค่าชีวสมมูล (bioavailability) เท่ากับร้อยละ 100 โดยสามารถดูดซึมได้ทั้งหมดและอย่างสมบูรณ์ จึงสามารถเปลี่ยนจากชนิดฉีดเป็นแบบรับประทานได้ในขนาดที่เท่ากัน และยามีทั้งรูปแบบฉีดและรับประทาน จึงสะดวกสำหรับการรักษาต่อเนื่องโดยผู้ป่วยไม่ต้องอยู่ในโรงพยาบาล ขนาดยาที่ใช้คือ 600 mg รับประทานทุก 12 hr หรือ 600 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 hr ยาจับกับโปรตีนในเลือดเพียงร้อยละ 31 เท่านั้น จึงทำให้ยากระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี ยาถูกกำจัดออกทางไตเพียงร้อยละ 35 จึงทำให้ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ (Dryden, 2011)

อาการไม่พึงประสงค์ของยาที่พบคือ เกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวต่ำลงชั่วคราวซึ่งมักพบเมื่อใช้ยานานกว่า 2 สัปดาห์ จึงควรตรวจติดตาม complete blood count สัปดาห์ละครั้ง และเนื่องจากยามีคุณสมบัติสามารถยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase (MAO) ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยา linezolid ร่วมกับยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor และยาในกลุ่ม MAO inhibitors รวมถึงยาอื่นที่มีผลเพิ่มระดับสารสื่อ serotonin เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะ serotonin syndrome (Taylor et al., 2006)

ข้อมูลทางคลินิกของยา linezolid ในการรักษาโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจาก MRSA โดย Wunderink และคณะ (Wunderink et al., 2012) ได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม (Randomized controlled trial; RCT) ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ MRSA จำนวน 448 ราย โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อสิ้นสุดการรักษา (clinical success at the end of treatment) เปรียบเทียบระหว่างยา vancomycin ขนาด 15 mg/kg ทุก 12 hr และมีการปรับขนาดยา

ตาม trough concentration เทียบกับยา linezolid ขนาด 600 mg ทุก 12 hr ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา linezolid มีผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อสิ้นสุดการรักษาสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin คิดเป็นร้อยละ 57.6 และ 46.6 ตามลำดับ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI 0.5–21.6, p-value เท่ากับ 0.042) นอกจากนั้นเมื่อศึกษาถึงอัตราการตายใน 60 วันเมื่อสิ้นสุดการรักษา (60-day mortality) ก็ไม่มีความแตกต่างกัน จึงนำมาสู่การศึกษาของ Kalil และคณะ (Kalil et al., 2013) ได้ทำการศึกษาระบบ meta-analysis โดยรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องจำนวน 9 การศึกษาที่เป็น RCT ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อ MRSA รวมจำนวนผู้ป่วย 4,026 ราย เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิก อัตราการตายและความสามารถในการกำจัดเชื้อระหว่างยา linezolid ในขนาด 600 mg ทุก 12 hr และยา vancomycin ในขนาด 15 mg/kg ทุก 12 hr ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตาย อัตราการตอบสนองทางคลินิกรวมทั้งอัตราการกำจัดเชื้อของยา linezolid แตกต่างจากยา vancomycin อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการรักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อที่มีสาเหตุจาก MRSA ที่ p-value เท่ากับ 0.992, 0.409 และ 0.230 ตามลำดับ จึงอาจสรุปได้ว่ายา linezolid ไม่ได้มีประสิทธิภาพที่ต่ำกว่า vancomycin ในการรักษาภาวะปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ MRSA ดังนั้นอาจใช้เป็นยาทางเลือกหนึ่งในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้หรือมีข้อจำกัดในการใช้ vancomycin เช่น ในผู้ป่วยโรคไตวายหรือเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการให้ vancomycin เป็นต้น

Daptomycin และหลักฐานสนับสนุนทางคลินิก

Daptomycin เป็นยาในกลุ่ม cyclic lipopeptide โดยออกฤทธิ์ที่ plasma membrane ของแบคทีเรียแกรมบวก มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวกโดยเฉพาะ *Staphylococcus aureus* รวมทั้ง MRSA และ VISA

มีใช้ในเฉพาะรูปแบบยานีดเข้าหลอดเลือดดำ ข้อบ่งใช้แรกของยาที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา คือ complicated SSSIs (Jeu et al., 2004) จากนั้น Fowler และคณะ (Fowler et al., 2006) ได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา daptomycin ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ bacteremia และ right-sided endocarditis ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ MSSA หรือ MRSA โดยเทียบกับการให้ยามาตรฐาน ได้แก่ gentamicin ร่วมกับ anti-staphylococcus penicillin หรือ gentamicin ร่วมกับ vancomycin ผลการศึกษาพบว่าอัตราการประสบความสำเร็จในการรักษาของยา daptomycin และยามาตรฐานเมื่อสิ้นสุดการรักษามีค่าเท่ากับร้อยละ 44.2 และ 41.7 ตามลำดับ โดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI -10.2 to 15.1) ผู้วิจัยจึงสรุปว่ายา daptomycin มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ bacteremia และ right-sided endocarditis ไม่ด้อย (non-inferiority) ไปกว่ายามาตรฐาน จึงทำให้ยานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาให้ใช้ในการรักษา Staphylococcal bacteremia รวมทั้ง right-sided endocarditis ด้วย

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาพบว่ายาสามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงถึงร้อยละ 92 และมีปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 0.1 L/kg จากคุณสมบัติทั้งสองนี้ทำให้ยากระจายตัวและมีระดับยาในเนื้อเยื่อต่างๆ น้อยมาก (Vilhena et al., 2012) ซึ่งไม่สามารถใช้รักษาภาวะปอดอักเสบติดเชื้อได้ เนื่องจากระดับยาในปอดต่ำมาก อีกทั้งยาสามารถถูกทำลายด้วยสาร surfactant ที่ปอด คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยาในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกขึ้นกับความเข้มข้น (concentration dependent bactericidal activity) และสามารถฆ่าเชื้อได้อย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับยา vancomycin (Carpenter et al., 2004) โดยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ใช้ในการทำนายประสิทธิภาพของยารวมทั้งหาขนาดยาที่เหมาะสมของยา daptomycin จากการอาศัยข้อมูลแบบจำลอง

ในหลอดทดลองและสัตว์คือค่าอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดหรือ maximum concentration (C_{max}) กับค่า MIC หรือ C_{max}/MIC ratio (Safdar et al., 2004) ขนาดยามาตรฐานของ daptomycin คือ 4-6 mg/kg หยดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้ง ยานี้สามารถบริหารยาได้วันละครั้งเนื่องมาจากเป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตนานเฉลี่ย 8 ชั่วโมง รวมทั้งคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยาดังที่กล่าวข้างต้น

อาการไม่พึงประสงค์ของยาที่พบบ่อยคือ การเกิด myopathy และระดับเอนไซม์จากกล้ามเนื้อ (creatinine kinase) เพิ่มขึ้น ดังนั้นในระหว่างการใช้ยานี้ต้องระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อกล้ามเนื้อเช่นยาลดไขมันในกลุ่ม statin ด้วย (Carpenter et al., 2004; Jeu et al., 2004; Vilhena et al., 2012) ข้อมูลทางคลินิกของยา daptomycin จากการศึกษาของ Moore และคณะ (Moore et al., 2012) ได้ทำการศึกษาแบบ retrospective case control เปรียบเทียบผู้ป่วยที่รักษาด้วย daptomycin จำนวน 59 ราย กับ vancomycin จำนวน 118 ราย ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือด (blood stream infection) ที่มีค่า MIC ของยา vancomycin มากกว่า 1.0 mg/L ผลการศึกษาพบว่าอัตราการล้มเหลวในการรักษารวม (treatment failure, death, microbiologic failure และ infection recurrence) จากยา daptomycin คิดเป็นร้อยละ 17 ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ vancomycin ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 31 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value เท่ากับ 0.084) อย่างไรก็ตามเมื่อแยกทำการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วย daptomycin มีอัตราการเสียชีวิตที่ 60 วัน (60-day mortality) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วย vancomycin คิดเป็นร้อยละ 8 และร้อยละ 20 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value เท่ากับ 0.046 ผลการศึกษานี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Murray และคณะ (Murray et al., 2013) ซึ่งทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study เปรียบเทียบผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา daptomycin ขนาดเฉลี่ย 8.4 mg/kg/day ซึ่งเป็นขนาดยาที่สูงกว่า

แนะนำ (จำนวน 85 ราย) กับยา vancomycin ขนาด 1 g ทุก 12 hr ซึ่งมีค่า trough concentration ในเลือดเฉลี่ย 17.6 mg/L (จำนวน 85 ราย) ที่มีการติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดและมีค่า MIC ของยา vancomycin มากกว่า 1.0 mg/L ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตายที่ 30 วัน (30-day mortality) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา daptomycin มีค่าต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin คิดเป็นร้อยละ 3.5 และ 12.9 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p-value เท่ากับ 0.046 นอกจากนั้นยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา daptomycin สามารถลดระยะเวลาหรือโอกาสในการติดเชื้อในกระแสเลือด (persistent bacteremia) ได้ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (p-value เท่ากับ 0.001) ผู้วิจัยได้สรุปว่าการค้นพบนี้สนับสนุนแนวทางที่แนะนำการใช้ยาต้านจุลชีพตัวอื่นเมื่อเชื้อ MRSA มีค่า MIC ต่อยา vancomycin ที่มากกว่า 1.0 mg/L หรือเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาและการใช้ยา daptomycin จะลดความเสี่ยงในการเกิดความล้มเหลวในการรักษารวมทั้งลดอัตราการตายที่ 30 วันและ 60 วัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดที่มี MIC ต่อยา vancomycin มากกว่า 1.0 mg/L (McDanel et al., 2013) อย่างไรก็ตามจากข้อจำกัดของยาที่พบว่ายามีปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 0.1 L/kg ซึ่งส่งผลทำให้ระดับยาในปอดต่ำมาก จึงทำให้ daptomycin ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะใช้รักษาภาวะปอดอักเสบติดเชื้อได้ จากการศึกษาของ Pertel และคณะ (Pertel et al., 2008) ได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มในผู้ป่วยที่มีภาวะ community-acquired pneumonia (CAP) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา daptomycin ขนาด 4 mg/kg กับกลุ่มที่ได้รับยา ceftriaxone ในขนาดเฉลี่ย 2 g/day เป็นระยะเวลา 5-14 วัน โดยในกรณีที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบร่วมด้วยสามารถใช้ยา aztreonam ร่วมในสูตรการรักษาได้ ผลการศึกษาพบว่าอัตราการประสพผลสำเร็จในทางคลินิกในกลุ่มที่ได้รับยา daptomycin

มีค่าเท่ากับร้อยละ 70.9 ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ceftriaxone ซึ่งมีค่าเท่ากับร้อยละ 77.4 และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI; -12.4 to -0.6) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ daptomycin ในการรักษาภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ

Tigecycline และหลักฐานสนับสนุนทางคลินิก

Tigecycline เป็นยาในกลุ่ม glycyclines ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ minocycline มีใช้ในเฉพาะรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีฤทธิ์กว้างต่อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบรวมทั้งเชื้อที่ดื้อยาเช่น MRSA รวมทั้ง VRE และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่เช่น *Acinetobacter baumannii* ยกเว้น *Proteus* species และ *Pseudomonas aeruginosa* และยังสามารถครอบคลุมเชื้อที่เป็น anaerobe เช่น *Bacteroides fragilis* (Anthony et al., 2008) การทดสอบความไวของ MRSA ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลศิริราชจำนวน 51 สายพันธุ์โดย Trakulsomboon และคณะ (Trakulsomboon et al., 2006) พบว่า MRSA ทุกสายพันธุ์ไวต่อ tigecycline ด้วยวิธีการทดสอบโดย disk diffusion method และ E-test ข้อบ่งใช้ของยานี้ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา คือ complicated SSSIs และ complicated intra-abdominal infections (IAIs)

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่ายาสามารถกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี โดยมีปริมาตรการกระจายตัวประมาณ 500-700 L (7-9 L/kg) ซึ่งทำให้ยามีความเข้มข้นที่สูงมากในเนื้อเยื่อต่างๆ ได้แก่ น้ำดี ลำไส้ และบริเวณ alveolar cell ของปอด (Breedt et al., 2005; Babinchak et al., 2005; Meagher et al., 2005) ส่วนข้อบ่งใช้อื่นของยา tigecycline ที่มีหลักฐานทางคลินิกสนับสนุนได้แก่ severe CAP ขนาดยามาตรฐานของ tigecycline คือเริ่มด้วยขนาดยา 100 mg หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30-60 min ในครั้งแรก (loading dose) แล้วต่อด้วย 50 mg หยดเข้าหลอดเลือดดำใน

30-60 min ทุก 12 hr ยานี้ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตที่ผิดปกติ ส่วนผู้ป่วยที่มีปัญหาตับทำงานผิดปกติ จำเป็นต้องปรับขนาดยาโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับที่มีความรุนแรงตามการแบ่งแบบ child-pugh classification เท่ากับ C อย่างไรก็ตาม tigecycline ยังมีข้อจำกัดในการใช้ทางคลินิก เช่น คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ที่พบว่ายาไม่คุณสมบัติเพียงสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (bacteriostatic activity) เท่านั้น รวมทั้งระดับยาในเลือดต่ำมากภายหลังจากหยดยาเสร็จอันเนื่องมาจากยามีปริมาตรการกระจายตัวที่สูง โดยพบว่าหลังจากที่มีการให้ยาในขนาดเริ่มต้น 100 mg แล้วตามด้วยขนาด 50 mg ทุก 12 hr ไปจำนวนหลายครั้ง (multiple dosing) จะได้ค่า AUC ประมาณ 3.07 mcg/hr/mL และมีความเข้มข้นของยาเฉลี่ยในเลือดเพียง 0.6-0.8 mg/L เท่านั้น ซึ่งเป็นระดับยาที่ต่ำมาก (Meagher et al., 2005) ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดถึงแม้ว่าเชื้อมีความไวต่อยา tigecycline ก็ตาม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Parsonage และคณะ (Parsonage et al., 2010) ได้รายงานการเกิดภาวะ breakthrough bacteremia ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Enterococcus faecalis* ที่ได้รับการรักษาด้วยยา tigecycline ซึ่งเชื้อมีความไวต่อยาโดยเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) ในการรักษาภาวะ bacteremia พบว่ายังสามารถตรวจพบเชื้อในกระแสเลือดได้เมื่อส่งเลือดไปทำการเพาะเชื้ออีกหลายครั้ง (persistent bacteremia)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยา tigecycline คือความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร เช่น ภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ทั้งนี้เนื่องจากยา tigecycline ได้พัฒนาสูตรโครงสร้างมาจากยาในกลุ่ม glycyclines จึงสามารถพบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้คล้ายคลึงกัน รวมทั้งมีรายงานว่ายาสามารถทำให้เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (acute pancreatitis) ได้ (Hung et al., 2009)

ข้อมูลทางคลินิกของยา tigecycline โดย Florescu และคณะ (Florescu et al., 2008) ได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มในผู้ป่วยที่มีภาวะ complicated SSSIs, complicated IAls, pneumonia และ bacteremia ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ MRSA จำนวน 117 ราย เปรียบเทียบอัตราการตอบสนองทางคลินิก (clinical cure rate) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ขนาด 1 g ทุก 12 hr (จำนวน 31 ราย) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline ขนาดเริ่มต้น (loading dose) 100 mg ตามด้วยขนาด 50 mg ทุก 12 hr (จำนวน 86 ราย) ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tigecycline คิดเป็นร้อยละ 81.4 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ร้อยละ 83.9 ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้เมื่อแยกทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ subgroup analysis พบว่าอัตราการตายโดยรวมของยา tigecycline (all-cause mortality) มีค่า OR เท่ากับ 1.0 (95%CI; 0.19-5.17) ซึ่งไม่แตกต่างจากยา vancomycin เช่นเดียวกัน ภายหลังเมื่อเริ่มมีข้อมูลการศึกษาของ tigecycline ที่เป็น RCT มากขึ้น Cai และคณะ (Cai et al., 2011) จึงได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis โดยได้รวบรวมการศึกษาที่เป็น RCT จำนวน 8 การศึกษา เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tigecycline ในผู้ป่วยทั้งหมด 4,651 รายที่มีการติดเชื้อ MRSA และ VRE ที่เป็นสาเหตุของโรค complicated SSSIs, complicated IAls และ CAP การศึกษาพบว่าอัตราการตายที่สัมพันธ์กับสาเหตุทั้งหมด (all-cause mortality) และอัตราการตายที่สัมพันธ์กับยา tigecycline (drug-related mortality) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา tigecycline ขนาดเริ่มต้น (loading dose) 100 mg ตามด้วยขนาด 50 mg ทุก 12 hr พบว่ามีค่าสูงกว่า comparator (vancomycin) ซึ่งมีค่า OR เท่ากับ 1.47 และ 2.06 ตามลำดับ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.08 และ 0.54) เมื่อศึกษาข้อมูลทางด้านความปลอดภัยพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา tigecycline

(total adverse effect) พบได้สูงกว่ากลุ่ม comparator โดยมีค่า OR เท่ากับ 1.33 (95% CI; 1.17-1.52) และพบนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value น้อยกว่า 0.0001 โดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร จากนั้นมีการศึกษาที่เป็น meta-analysis ขนาดใหญ่ขึ้นโดย Yahav และคณะ (Yahav et al., 2011) ซึ่งได้รวบรวมการศึกษาที่เป็น RCT จำนวนถึง 17 การศึกษาเพื่อศึกษาอัตราการตายที่ 30 วัน (30-day mortality) ของยา tigecycline ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อซึ่งส่วนใหญ่เป็น complicated SSSIs, complicated IAls, CAP และ HAP จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 7,654 ราย ผลการศึกษาพบว่ายา tigecycline เพิ่มอัตราการตายสูงกว่ายาอื่นที่นำมาใช้ศึกษาเปรียบเทียบ (adjusted risk difference of death) เท่ากับร้อยละ 0.6 (95% CI; 0.1 to 1.2) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ tigecycline เพื่อรักษาโรคปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยเฉพาะอย่างยิ่งปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจจะมีความเสี่ยงของการเสียชีวิตสูงขึ้น ทั้งนี้อาจมีเหตุผลเนื่องมาจากยา tigecycline ถึงแม้ว่ายาจะมีปริมาณการกระจายของยาสูงและความเข้มข้นของยาที่บริเวณ alveolar cell ที่ปอดสูงก็ตาม แต่ความเข้มข้นของยาที่บริเวณ epithelium lining fluid พบว่ามีปริมาณน้อยมาก ซึ่งโดยปกติแล้วการติดเชื้อที่บริเวณปอด ส่วนใหญ่เชื้อจะอยู่บริเวณ epithelium lining fluid ภายใน alveolar cell ซึ่งยาจะต้องผ่านเนื้อเยื่อสองชั้นของ alveolar endothelial membrane จึงจะไปถึงยังตำแหน่งของบริเวณที่ติดเชื้อได้ จากการศึกษาของ Conte และคณะ (Conte et al., 2005) เมื่อให้ยา tigecycline ทางหลอดเลือดดำขนาดยาเริ่มต้น 100 mg ตามด้วยขนาด 50 mg ทุก 12 hr ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 30 ราย แล้ววัดระดับยาที่สภาวะคงที่ (steady state) พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยา tigecycline ที่บริเวณ epithelium lining fluid มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.37 mg/L เท่านั้น จากคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ในการกำจัดเชื้อของยา tigecycline ที่พบว่าขึ้นกับความเข้มข้นของยา (concentration

dependent activity) ซึ่งค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวคือค่า C_{max}/MIC ratio ดังนั้นเมื่อกำหนดจุดตัดความไว (MIC breakpoint) ของเชื้อแบคทีเรียต่อยา tigecycline เท่ากับ 0.5 mg/L จะทำให้ได้ค่า C_{max}/MIC ratio มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 1 ซึ่งไม่เพียงพอที่จะใช้ในการกำจัดเชื้อได้ จากเหตุผลนี้ทำให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA, 2010) ได้ออกคำเตือน (boxed warning) เมื่อวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2553 ว่าการใช้ยา tigecycline มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการตายเมื่อเทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ดังนั้นการใช้ยา tigecycline แบบยาเดี่ยวในการรักษาโรคติดเชื้อโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรงอาจสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการตายและอาการไม่พึงประสงค์ที่มากขึ้น รวมทั้งยังอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่มากขึ้น จึงควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังและเลือกใช้เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ยาหลักไม่ได้ผล รวมทั้งหลีกเลี่ยงการใช้ tigecycline ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดถึงแม้ว่าเชื้อจะมีความไวต่อยา tigecycline ก็ตาม ในระยะหลังได้มีการศึกษาโดยการเพิ่มขนาดยา tigecycline ให้สูงขึ้นในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลเพื่อหวังผลให้ความเข้มข้นยาที่บริเวณปอดมีปริมาณสูงขึ้น Ramirez และคณะ (Ramirez et al., 2013) ได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม (RCT) ในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลรวมทั้งผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อที่

เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องช่วยหายใจจำนวน 108 ราย โดยแบ่งการศึกษาออกเป็นสามกลุ่มคือกลุ่มที่หนึ่งได้รับยา tigecycline ขนาดเริ่มต้น 150 mg ตามด้วยขนาด 75 mg ทุก 12 hr กลุ่มที่สองได้รับยา tigecycline ขนาดเริ่มต้น 200 mg ตามด้วยขนาด 100 mg ทุก 12 hr และกลุ่มที่สามได้รับยา imipenem/cilastatin ขนาด 1,000 mg ทุก 8 hr ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองทางคลินิก (clinical cure rate) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 มีค่าเท่ากับร้อยละ 69.6, 85.0 และ 75.0 ตามลำดับ และเมื่อศึกษาถึงอัตราการกำจัดเชื้อ (microbiological cure rate) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 พบว่ามีค่าเท่ากับร้อยละ 69.2, 80.0 และ 80.0 ตามลำดับ จากการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าการใช้ยา tigecycline ในขนาด 100 mg จะมีอัตราการตอบสนองทางคลินิกและอัตราการกำจัดเชื้อที่สูงกว่าการใช้ยา tigecycline ในขนาด 75 mg อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยโดยเฉลี่ยเพียงกลุ่มละ 30 ราย ดังนั้นการใช้ยา tigecycline ในขนาดที่สูงขึ้นนี้อาจเป็นทางเลือกหนึ่งซึ่งยังคงต้องยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยด้วยการศึกษาต่อไป

สำหรับข้อมูลยา linezolid, daptomycin และ tigecycline ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยาทั้งสามชนิด ทั้งรูปแบบการศึกษา กลุ่มตัวอย่างรวมทั้งผลการศึกษา ผู้เขียนได้สรุปไว้ในตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้อ่านหรือผู้สนใจสามารถนำข้อมูลไปใช้ในการปฏิบัติงานหรือในการดูแลผู้ป่วยได้สะดวกและรวดเร็วมากขึ้น

ตารางที่ 1 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา

Drug	Absorption	Distribution	Metabolism	Excretion
Linezolid	● Bioavailability 100% ● Tmax - Oral 1.03-1.12 hr - IV 0.5 hr ● Cmax - Oral 21.2 mg/L - IV 15.1 mg/L	● Protein binding 30% ● Vd 0.7 L/Kg (40-50 L)	● Hepatic: major via oxidation, not involve CYP isoenzymes	● Elimination T_{1/2} 4.7-5.4 hr ● Renal 35% ● Feces 9%
Daptomycin	● Tmax IV 0.5-0.8 hr ● Cmax (4 & 6 mg/kg) 58 & 94 mg/L	● Protein binding 92% ● Vd 0.1 L/Kg	● Not metabolized by CYP isoenzymes	● Elimination T_{1/2} 7.7-8.3 hr ● Renal 78% ● Feces 6%
Tigecycline	● Tmax IV 0.5-0.8 hr ● Cmax 0.87 mg/L	● Protein binding 70-90% ● Vd 7-9 L/Kg (500-700 L)	● Not extensively metabolized	● Elimination T_{1/2} 42 hr ● Renal 33% ● Feces 59%

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา

Author/Year	Study design	Sample		Outcome
		Control group	Intervention group	
Linezolid				
Wunderink et al (2012)	- RCT - MRSA hospital-acquired pneumonia - Sample size 448	Vancomycin 15 mg/kg every 12 hr and dose adjusted by trough concentration	Linezolid 600 mg every 12 hr	● Clinical response at the end of study of linezolid 57.6% and vancomycin 46.6% (95%CI; 0.5 to 21.6%, P=0.042) ● All cause 60-day mortality of linezolid 15.7% and vancomycin 17.0%
Kalil et al (2013)	- Meta-analysis (9 RCTs) - MRSA hospital-acquired pneumonia - Total sample size 4,026	Vancomycin 15 mg/kg every 12 hr and dose adjusted by trough concentration	Linezolid 600 mg every 12 hr	● The adjusted absolute mortality risk difference of linezolid and vancomycin 0.01% (95%CI; -2.1% to 2.1%,P=0.992)
Daptomycin				
Pertel et al (2008)	- RCT - Community-acquired pneumonia - Sample size 834	Ceftriaxone 2 g every 24 hr	Daptomycin 4 mg/kg every 24 hr	● Clinical cure of daptomycin 70.9% and ceftriaxone 77.4% (95%CI; -12.4% to -0.6%)
Moore et al (2012)	- Retrospective case control - MRSA bloodstream infection with MIC > 1.0 mg/L - Total sample size 177	Vancomycin 15 mg/kg every 12 hr (median trough concentration 18.0 mg/L)	Daptomycin 6 mg/kg every 24 hr	● Clinical failure (composite outcomes) of daptomycin 17% and vancomycin 31% (P=0.084) ● 60-day mortality of daptomycin 8% and vancomycin 20% (P=0.046)
Murray et al (2013)	- Retrospective cohort study - MRSA bloodstream infection with MIC > 1.0 mg/L - Total sample size 170	Vancomycin 15 mg/kg every 12 hr (median trough concentration 17.6 mg/L)	Daptomycin 8.4 mg/kg every 24 hr	● 30-day mortality with daptomycin 3.5% and vancomycin 12.9% (P=0.047) ● Reduced persistent bacteremia with daptomycin 18.8% and vancomycin 42.4% (P=0.001)

Author/Year	Study design	Sample		Outcome
		Control group	Intervention group	
Tigecycline				
Florescu et al (2008)	- RCT, Multi-center - Complicated skin and skin structure infections, complicated intra-abdominal infections, pneumonia and bacteremia caused by MRSA - Sample size 117	Vancomycin 1 g every 12 hr	Tigecycline 100 mg then 50 mg every 12 hr	● Clinical cure rates of tigecycline 81.4% and vancomycin 83.9% ● Subgroup analysis of all-cause mortality of tigecycline (OR 1.0, 95%CI;0.19 to 5.17)
Cai et al (2011)	- Meta-analysis (8 RCTs) - Complicated skin and skin structure infections, complicated intra-abdominal infections, community-acquired pneumonia and other infections caused by MRSA or VRE - Total sample size 4,651	Comparator (usually vancomycin)	Tigecycline 100 mg then 50 mg every 12 hr	● All-cause mortality of tigecycline (OR 1.47, 95%CI;0.96 to 2.27, P=0.08) ● Drug related mortality of tigecycline (OR 2.06, 95%CI;0.20 to 20.85, P= 0.54)
Yahav et al (2011)	- Meta-analysis (17 RCTs) - Complicated skin and skin structure infections, complicated intra-abdominal infections, community-acquired pneumonia and other infections caused by MRSA or VRE - Total sample size 7,654	Comparators	Tigecycline 100 mg then 50 mg every 12 hr	● Death among patients receiving tigecycline 4.0% (150/3,788) compared to other antibacterial drugs 3.0% (110/3,646) ● The adjusted risk difference for death 0.6% (95%CI;0.1 to 1.2)

Author/Year	Study design	Sample		Outcome
		Control group	Intervention group	
Ramirez et al (2013)	- RCT phase 2, Multi-center - Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia - Sample size 108	Imipenem/cilastatin 1,000 mg every 8 hr	1. Tigecycline 150 mg then 75 mg every 12 hr 2. Tigecycline 200 mg then 100 mg every 12 hr	● Clinical cure rates of tigecycline 75 mg, tigecycline 100 mg and imipenem were 69.6, 85.0 and 75.0, respectively ● Microbiological cure rates of tigecycline 75 mg, tigecycline 100 mg and imipenem were 69.2, 80.0 and 80.0, respectively

สรุป

โรคติดเชื้อแบคทีเรียที่มีสาเหตุมาจากเชื้อดื้อยา MRSA กำลังเป็นปัญหาสำคัญในทางคลินิก เนื่องจากการติดเชื้อดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้นและสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น ส่งผลให้การรักษาในปัจจุบันมีความยุ่งยากและซับซ้อนขึ้น ยา vancomycin ที่ใช้เป็นยาหลักในการรักษาเริ่มมีรายงานความล้มเหลวที่เกิดจากการใช้ยาเพิ่มขึ้น อันเนื่องมาจากสาเหตุหลักคืออัตราการดื้อของ MRSA ต่อยา vancomycin สูงขึ้น โดยเฉพาะค่า MIC ต่อ vancomycin ที่มากกว่า 1.0 mg/L พบได้บ่อยขึ้นในทางคลินิก จึงอาจทำให้ระดับยาค่ำสุดที่ใช้ในการรักษาในปัจจุบันคือ 15-20 mg/L อาจไม่เพียงพอที่จะใช้ในการฆ่าเชื้อ รวมทั้งยาที่มีความหลากหลายของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ยาทางเลือกใหม่ที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่มีใช้ในประเทศไทยและมีการศึกษาทางคลินิกรองรับได้แก่ linezolid, daptomycin และ tigecycline สำหรับยา daptomycin พบว่าสามารถลดอัตราการตายและให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีเมื่อเทียบกับ vancomycin โดยเฉพาะใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดและมีค่า MIC มากกว่า 1.0 mg/L ซึ่งขนาดยาจากการศึกษาอาจต้องใช้สูงถึง 8.4 mg/kg/day ซึ่งเป็นขนาดยาที่สูงกว่าที่แนะนำไว้ ส่วนยา linezolid ถึงแม้ว่าจะให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีแต่ประสิทธิภาพไม่ได้แตกต่างจากยา vancomycin จึงอาจใช้เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ vancomycin ได้ เช่นเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการใช้ vancomycin สำหรับยา tigecycline ให้ใช้ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากมีรายงานว่าสามารถเพิ่มอัตราการตายได้ โดยเฉพาะในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบติดเชื้อหรือมีการติดเชื้อที่รุนแรง จึงควรเลือกใช้ tigecycline เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ยาหลักไม่ได้ผล อย่างไรก็ตามวิธีการที่ดีที่สุดที่จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อและป้องกันเชื้อดื้อยาในอนาคตได้คือการจำกัดการใช้และใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล

References

- Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, et al. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008; 46:567–70.
- Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:398-408.
- Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005; 41:354–67.
- Bennett JW, Murray CK, Holmes RL, et al. Diminished vancomycin and daptomycin susceptibility during prolonged bacteremia with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60:437-40.
- Breedt J, Teras J, Gardovskis J, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4658–66.
- Cai Y, Wang R, Liang B, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness and Safety of Tigecycline for Treatment of Infectious Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1162-72.
- Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 38:994-1000.
- Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, et al. 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.
- Chuamuangphan T, Chongtrakool P, Sungkanuparph S. Predicting Factors of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia among Hospitalized Patients in a Tertiary-care Hospital: A Case-control Study. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2014; 31:79-89.
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Wayne:CLSI; 2006. 16th Informational Supplement, M100-S16.
- Conte Jr. JE, Golden JA, Kelly MG, et al. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:523-9.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:53-9.
- Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:7-15.
- FDA Drug Safety Communication. Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. 2010. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>. Accessed date September 2, 2015. Florescu I, Beuran M, Dimov R, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:17-28.
- Fowler VG, Boucher HW, Corey R, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355:653-65.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High dose vancomycin therapy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166:2138-44.
- Howden BP, Davies JK, Johnson PD, et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(1):99-139.
- Hung WY, Kogelman L, Volpe G, et al. Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(5):486-9.
- Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, 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.
- Jeu L, Fung HB. Daptomycin: a cyclic lipopeptide antimicrobial agent. *Clin Ther* 2004; 26:1728-57.
- Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, et al. Treatment of hospital-acquired pneumonia with

- linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3: 1-10.
- Lentino JR, Narita M, Yu YL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:3-15.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. 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.
- Lodise TP, Graves J, Evans A, 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.
- Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1330-6.
- McDanel PM, Spooner LM, Mohr JF, et al. Use of daptomycin to treat infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates having vancomycin minimum inhibitory concentrations of 1.5 to 2 ug/mL. *Ann Pharmacother* 2013; 47:1654-65.
- Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005; 41:333-40.
- Moore CL, Lu M, Cheema F, et al. Prediction of Failure in Vancomycin-Treated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection: a Clinically Useful Risk Stratification Tool. *Antimicrobial Agents Chemother* 2011; 55:4581-8.
- Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, et al. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:51-8.
- Murray KP, Zhao J, Davis SL, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin MIC>1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1562-9.
- National Antimicrobial Resistance Surveillance Center of Thailand (NARST). Available at <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibio-grams/12m/Jan-Dec2014-All.pdf>. Accessed date September 2, 2015.
- Parsonage M, Shah S, Moss P, et al. Break-through bacteraemia with a susceptible *Enterococcus faecalis* during tigecycline monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:370-4.
- Pertel PE, Bernardo P, Fogarty C, et al. Effects of Prior Effective Therapy on the Efficacy of Daptomycin and Ceftriaxone for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1142–51.
- Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized Phase 2 Trial To Evaluate the Clinical Efficacy of Two High-Dosage

- Tigecycline Regimens versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(4): 1756-62.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, 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.
- Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:63-8.
- Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, et al. 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.
- Song JH, Hsueh PR, Chung DR, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1061-9.
- Stevens DL, Herr D, Lampiris H, et al. versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1481-90.
- Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43:180-7.
- Tenover FC. Mechanism of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006; 119:3-10.
- 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.
- Trakulsomboon S, Thamlikitkul V. In Vitro activity of Tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from the patients at Siriraj hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2006; 23:1-4.
- See comment in PubMed Commons below Vilhena C, Bettencourt A. Daptomycin: a review of properties, clinical use, drug delivery and resistance. *Mini Rev Med Chem* 2012; 12:202-9.
- Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:621-9.
- Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study. *Antimicrob Agent Chemother* 2001; 45(9):2460-7.
- Yahav D, Lador A, Paul M, et al. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(9):1963-71.