

## การใช้ยาฟอสโฟมัยซินชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยวิกฤต

### The use of intravenous fosfomycin in critically ill patients

#### บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1001-1-000-003-06-2566

วันที่รับรอง

วันที่หมดอายุ

ภก. ปริญญา เพิ่มลาภ<sup>1</sup>, รศ.ภญ.ดร. ณัฐธิดา อารีเปี่ยม<sup>2</sup>

<sup>1</sup> เภสัชกรประจำบ้าน สาขาผู้ป่วยภาวะวิกฤต สังกัดจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<sup>2</sup> อาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากศึกษาบทความนี้จบแล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปของยาฟอสโฟมัยซินในผู้ป่วยวิกฤต
2. กำหนดขนาดยาฟอสโฟมัยซินในผู้ป่วยวิกฤตได้เหมาะสมตามข้อบ่งใช้และสภาวะผู้ป่วย

#### บทคัดย่อ

ยาฟอสโฟมัยซิน (fosfomycin) ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ อยู่ในรูปของเกลือ disodium เป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ และครอบคลุมเชื้อกว้าง รวมถึงแบคทีเรียที่ดื้อยา นอกจากนี้มีการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง ให้ข้อมูลว่าหากใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นสามารถลดการดื้อยาได้ จากปัญหาเชื้อดื้อยาที่เพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน จึงทำให้เป็นยาทางเลือกที่น่าสนใจ ยามีกลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นเอกลักษณ์ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งตั้งแต่ขั้นตอนแรกของกระบวนการสังเคราะห์ peptidoglycan ซึ่งแตกต่างจากยาต้านจุลชีพกลุ่ม  $\beta$ -lactams และ vancomycin จึงไม่เกิดการดื้อยาข้ามกลุ่มกับยาดังกล่าว ยามีคุณสมบัติขบน้ำ มีขนาดโมเลกุลต่ำ กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี และถูกขจัดออกทางไตเป็นหลัก มีข้อมูลการศึกษาแสดงประสิทธิภาพของยา fosfomycin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในการรักษาภาวะติดเชื้อที่หลากหลาย ซึ่งในผู้ป่วยวิกฤตอาจมีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ และข้อมูลขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยวิกฤตยังมีจำกัด ดังนั้นการประยุกต์ใช้ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา fosfomycin ในผู้ป่วยวิกฤต จะช่วยให้ได้แบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมสำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อดื้อยาต่าง ๆ และอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาได้

## คำสำคัญ:

fosfomycin ชนิดฉีด, เภสัชจลนศาสตร์, ผู้ป่วยวิกฤต

## บทนำ

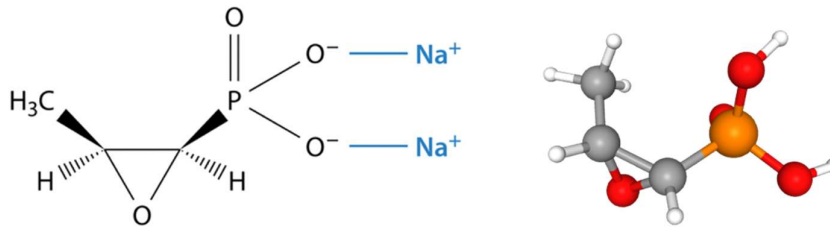
การดื้อยาต้านจุลชีพที่เพิ่มขึ้นเป็นปัญหาด้านสุขภาพที่สำคัญทั่วโลก ความชุกของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant gram negative bacteria, MDR-GNB) ที่เพิ่มขึ้นนั้นทำให้มียาต้านจุลชีพที่เป็นตัวเลือกใช้น้อยลง ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหอผู้ป่วยวิกฤต ดังนั้นการนำยาต้านจุลชีพรุ่นเก่ากลับมาใช้ใหม่ จึงเป็นอีกทางเลือกในการรักษา นอกจากนี้ยังต้องนำความรู้ทางด้านจุลชีววิทยา เภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤต เภสัชพลศาสตร์ และผลการรักษาทางคลินิกมาประยุกต์ใช้ร่วมกัน เพื่อให้เกิดความปลอดภัยและประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาเชื้อดื้อยาและป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในอนาคต

fosfomycin เดิมชื่อ phosphonomycin จัดอยู่ในกลุ่ม phosphonic acid ถูกค้นพบครั้งแรกในประเทศสเปน เมื่อปี ค.ศ. 1969 สำหรับใช้รักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ในประเทศไทยมียา 2 รูปแบบ ได้แก่ ยารับประทาน (เกลือ trometamol/tromethamine) ซึ่งมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง และรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำ (เกลือ disodium) สำหรับข้อบ่งใช้อื่น ๆ รวมถึงการรักษาการติดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล

fosfomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal activity) ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ มีรายงานการศึกษาทางคลินิกใช้รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา เช่น Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistant Enterococci (VRE), เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR *P. aeruginosa*), Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR *A. baumannii*) เป็นต้น ยามีโครงสร้างที่ไม่สัมพันธ์กับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ มีความชอบน้ำสูง และจับกับโปรตีนในเลือดเพียงเล็กน้อย จึงแทรกผ่านเข้าไปในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี รวมถึงมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อย

## คุณสมบัติทางเภสัชเคมีและเภสัชวิทยา

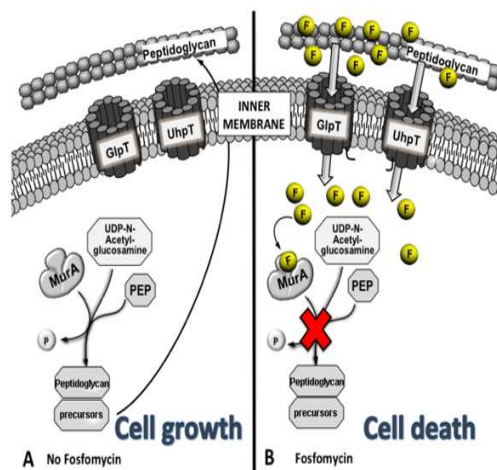
fosfomycin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ อยู่ในรูปของเกลือ disodium เป็นยาในกลุ่มอนุพันธ์ของกรดฟอสโฟนิกที่มีขั้วสูง (highly polar phosphonic acid derivative)<sup>10, 32</sup> มีสูตรโมเลกุล คือ  $C_3H_5Na_2O_4P$  (น้ำหนักโมเลกุล 182.02 ดาลตัน) และมีสูตรโครงสร้างของยา<sup>12</sup> (ดังรูปที่ 1)



รูปที่ 1 โครงสร้างยา fosfomycin disodium<sup>3, 12</sup>

## เภสัชพลศาสตร์

### 1. กลไกการออกฤทธิ์ของยา<sup>7, 10, 12, 24, 33, 34, 44</sup>



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา FOSFOMYCIN<sup>9</sup>

fosfomycin เป็นยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรีย (bactericidal antibiotic) ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ เป็นเอกลักษณ์ โดยการยับยั้งขั้นตอนแรกของกระบวนการสังเคราะห์ peptidoglycan ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญของผนังเซลล์ ยาจะออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้เมื่อเข้าสู่ไซโตพลาสซึมของเชื้อแบคทีเรียผ่านทางระบบ active transporter ได้ 2 ทาง คือ *uhpT* (hexose-monophosphate transport system) และ *glpT* (L- $\alpha$ -glycerophosphate transport system) โดยถูกเหนี่ยวนำมาจาก glucose-6-phosphate (G-6-P) และ glyceraldehyde-3-phosphate (G-3-P) ตามลำดับ

เมื่อเข้าสู่ภายในเซลล์ ยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ UDP-GlcNAc enolpyruvyl transferase (MurA) แบบถาวร โดยกระทำตัวเป็นอนุพันธ์ของ phosphoenolpyruvate (PEP) ทำให้ไม่สามารถสร้าง N-Acetylmuramic acid (NAM) ซึ่งเป็นสารสำคัญในการสร้าง peptidoglycan ได้ เมื่อกระบวนการสร้างผนังเซลล์มีความบกพร่อง เซลล์จะแตกและเชื้อแบคทีเรียจะเสียชีวิต (ดังรูปที่ 2)

การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ของยา fosfomycin หลาย ๆ การศึกษา ให้ผลที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งพบว่ายามีลักษณะของการฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้นของยา (concentration-dependent) ต่อเชื้อ *Escherichia coli* และ *Proteus mirabilis* ในหลอดทดลอง (in vitro) รวมถึง *Streptococcus pneumoniae* จากการศึกษา in vivo และมีลักษณะการฆ่าเชื้อขึ้นกับเวลา (time-dependent) ต่อเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Pseudomonas aeruginosa*<sup>33, 34</sup>

การศึกษา in vivo ของ Alexander และคณะ<sup>24</sup> ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา fosfomycin รูปแบบฉีด ในโมเดล Neutropenic murine thigh infection ต่อเชื้อ *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *P. aeruginosa* รวมถึง ESBL-producing/CRE stains พบว่า AUC<sub>0-24</sub>/MIC ratio เป็นพารามิเตอร์ที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยามากที่สุด โดยควรมีค่ามากกว่า 24, 21 และ 15 ตามลำดับ

## 2. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา<sup>34</sup>

นอกจากฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแล้ว การศึกษา *in vitro* และ *in vivo* ยังพบว่ายาามีฤทธิ์ในการปกป้องไตจากยาที่มีพิษต่อไต (nephrotoxic drugs) เช่น glycopeptide, gentamicin, cisplatin, และ colistin จากการยับยั้งไม่ให้ยาที่เป็นพิษผ่านเข้าสู่ epithelium cells ของท่อไตและทำให้ lysosomal membrane มีความคงตัว ซึ่งกลไกนี้ยังอธิบายผลที่ fosfomycin ช่วยป้องกันความเป็นพิษต่อหู (ototoxicity) จากการให้ยากลุ่ม aminoglycosides ได้อีกด้วย รวมถึงยังมีฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory effects) โดยปรับเปลี่ยนการทำงานของ lymphocyte, monocyte และ neutrophil เช่น ยับยั้งการสร้าง IL-2 จาก T-cells เป็นต้น

## 3. ขอบเขตในการออกฤทธิ์ต้านจุลชีพ<sup>26, 32, 44</sup>

fosfomycin เป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้าง โดยออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบที่ใช้ ออกซิเจน (ดังตารางที่ 1) ยาครอบคลุมเชื้อแกรมบวก ได้แก่ *Staphylococcus aureus* ทั้งชนิดที่ไวและดื้อต่อยา methicillin (MSSA, MRSA), *Staphylococcus epidermidis* ทั้งชนิดที่ไวและดื้อต่อยา methicillin (MSSE, MRSE), รวมถึง *Streptococcus* spp. ทั้งชนิดที่ไวและดื้อต่อ penicillin (PSSP, PRSP) และเชื้อกลุ่ม *Enterococcus* spp. ทั้งชนิดที่ไว และดื้อต่อ vancomycin (VRE)

สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ยาครอบคลุมเชื้อกลุ่ม Enterobacterales ออกฤทธิ์ได้ดี และมีค่า Minimum inhibitory concentration (MIC) ต่ำต่อเชื้อ *E. coli* และมี MIC สูงขึ้นต่อเชื้ออื่น ๆ ในกลุ่ม เช่น *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., และ *Proteus* spp. เป็นต้น รวมถึงยังมีฤทธิ์ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* แต่ MIC ค่อนข้างสูง สำหรับการศึกษานในประเทศไทยพบว่า *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* มีค่า MIC ที่สูงใกล้เคียงกับความไวต่อยา หรือดื้อยา ส่วนเชื้อ *Acinetobacter baumannii* มักดื้อต่อยา

ตารางที่ 1 ค่า MIC<sub>90</sub> ของเชื้อแบคทีเรียต่อยา fosfomycin

ชนิดของแบคทีเรีย	การศึกษาในต่างประเทศ <sup>32</sup> (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	การศึกษาในประเทศไทย <sup>4, 8, 16, 17, 23, 41</sup> (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8-64	>1,024 (MRSA) <sup>17</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	32-64*	ไม่มีข้อมูล
Group A <i>Streptococcus</i>	≥ 64	ไม่มีข้อมูล
Group B <i>Streptococcus</i>	≥ 64	ไม่มีข้อมูล
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8-16*	ไม่มีข้อมูล
<i>Enterococcus faecalis</i>	64	ไม่มีข้อมูล
<i>Escherichia coli</i>	≤ 64	1.8 (ESBL) <sup>41</sup>
<i>Klebsiella</i> spp.	32-128	32 (ESBL) <sup>41</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ไม่มีข้อมูล	> 1024 <sup>23</sup>

ชนิดของแบคทีเรีย	การศึกษาในต่างประเทศ <sup>32</sup> (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	การศึกษาในประเทศไทย <sup>4, 8, 16, 17, 23, 41</sup> (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)
<i>Enterobacter</i> spp.	128	ไม่มีข้อมูล
<i>Proteus mirabilis</i>	≥ 128	ไม่มีข้อมูล
<i>Proteus</i> spp.	128	ไม่มีข้อมูล
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	128	non MDR-PA <sup>16</sup> : 128; MDR-PA: >1024 (mono), 1024 (combined with Carbapenems) <sup>4</sup>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ไม่มีข้อมูล	2048 <sup>8</sup>

\*Older studies, MIC<sub>90</sub> คือ ความเข้มข้นน้อยสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 90 จากเชื้อทั้งหมด

#### - ข้อมูลความไว

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) กำหนดจุดตัดความไวของเชื้อ *E. coli* และ *E. faecalis* ต่อ fosfomycin มีค่า MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (มคก./มล.) สำหรับการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะเท่านั้น สำหรับ The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) กำหนดจุดตัดความไวของเชื้อในกลุ่ม Enterobacterales และ *Staphylococcus* spp. ต่อ fosfomycin มีค่า MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 มคก./มล.

สำหรับเชื้ออื่น ๆ ยังไม่ข้อมูลจุดตัดความไว สำหรับเชื้อ *P. aeruginosa* ค่า MIC 128 มคก./มล. จัดอยู่ในกลุ่ม wild-type ตาม Epidemiological cut-off values (ECOFF) ของ EUCAST (ดังตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ค่าจุดตัดความไว (MIC Breakpoints) ของเชื้อต่อยา fosfomycin IV<sup>9, 42</sup>

	CLSI 2021 (มคก./มล.) <sup>☆</sup>			EUCAST 2021 (มคก./มล.) <sup>☆</sup>		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacterales <sup>†</sup>	≤ 64	128	≥ 256	≤ 32	-	> 32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	128 <sup>†</sup>	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	-	-	-	≤ 32	-	> 32
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>‡</sup>	≤ 64	128	≥ 256	-	-	-

<sup>☆</sup> Agar dilution is the reference method. MICs must be determined in the presence of glucose-6-phosphate (25 mg/L in the medium).

<sup>†</sup> CLSI apply only to *E. coli* urinary tract isolates <sup>‡</sup>CLSI apply only to *E. faecalis* urinary tract isolates <sup>†</sup>Epidemiological cut-off values (ECOFF): wild-type isolations

#### - การศึกษาการเสริมฤทธิ์ของ fosfomycin

ผลเสริมฤทธิ์กันระหว่างยา fosfomycin และยาในกลุ่ม  $\beta$ -lactams คาดว่าเกิดขึ้นจากการยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ผนังเซลล์ ในขั้นตอนแรกโดย fosfomycin และขั้นตอนสุดท้ายโดย  $\beta$ -lactams

การใช้ยาฟอสโฟไมซินชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยวิกฤต The use of intravenous fosfomycin in critically ill patients

นอกจากนี้ fosfomycin อาจปรับเปลี่ยน penicillin-binding proteins activity ซึ่งอาจอธิบายถึงผลเสริมฤทธิ์กันระหว่างยา fosfomycin และ  $\beta$ -lactams<sup>10</sup>

จากการศึกษาในหลอดทดลองหลายการศึกษาพบว่า fosfomycin เสริมฤทธิ์ (synergistic effect) ในการต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ เช่น เมื่อให้ร่วมกับยา cefamandole, cephazolin, ceftriaxone, ciprofloxacin, imipenem, หรือ rifampicin สามารถเสริมฤทธิ์กัน ต่อเชื้อ MRSA และ เมื่อให้ร่วมกับ gentamicin, amikacin, ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin, levofloxacin, หรือ aztreonam สามารถเสริมฤทธิ์กัน ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* เป็นต้น<sup>20</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการเสริมฤทธิ์กันระหว่างยา fosfomycin และยาต้านจุลชีพอื่นๆ ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ทบทวนวรรณกรรมสำหรับข้อมูลการเสริมฤทธิ์กันระหว่างยา fosfomycin และยาต้านจุลชีพอื่น ๆ ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา

การศึกษา	ชนิดของเชื้อที่แยกได้ในการศึกษา	วิธีทางห้องปฏิบัติการ	นิยามของ synergy	ผลการศึกษา
<b>ESBL-producing Enterobaterales</b>				
Samonis และคณะ (ค.ศ. 2012) <sup>37</sup>	Clinical specimens - <i>K. pneumoniae</i> 14 isolates - <i>E. coli</i> 20 isolates	Etest method	FICI $\leq$ 0.5	ผลต่อเชื้อ ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> - เสริมฤทธิ์กันร้อยละ 78.6 เมื่อให้ร่วมกับยา imipenem, ร้อยละ 42.9 ต่อยา meropenem, ร้อยละ 42.9 ต่อยา doripenem, ร้อยละ 7.1 ต่อยา colistin, ร้อยละ 42.9 ต่อยา netilmicin และร้อยละ 21.4 ต่อยา tigecycline ผลต่อเชื้อ ESBL-producing <i>E. coli</i> - เสริมฤทธิ์กันร้อยละ 55 เมื่อให้ร่วมกับยา imipenem, ร้อยละ 25 ต่อยา meropenem, ร้อยละ 30 ต่อยา doripenem, ร้อยละ 15 ต่อยา colistin, ร้อยละ 25 ต่อยา netilmicin และร้อยละ 25 ต่อยา tigecycline
<b>MDR <i>P. aeruginosa</i></b>				
Tessier และคณะ (ค.ศ. 1997) <sup>40</sup>	Clinical specimens จำนวน 40 isolates	Agar plate checkerboard method	FICI $\leq$ 0.5	fosfomycin มีประสิทธิภาพสูงสุดเมื่อให้ร่วมกับยา ciprofloxacin (synergy ร้อยละ 15, addition ร้อยละ 80) รองลงมาคือ amikacin (synergy ร้อยละ 7.5, ร้อยละ 52.5) สำหรับ imipenem และ ceftazidime ให้ผลเฉพาะ addition* ร้อยละ 37 และ 20 ตามลำดับ

การศึกษา	ชนิดของเชื้อที่แยกได้ในการศึกษา	วิธีทางห้องปฏิบัติการ	นิยามของ synergy	ผลการศึกษา
Samonis และคณะ (ค.ศ. 2012) <sup>37</sup>	Clinical specimens จำนวน 15 isolates	Etest method	FICI $\leq$ 0.5	ให้ผลเสริมฤทธิ์กันร้อยละ 46.7 เมื่อให้ร่วมกับ ยา imipenem, ร้อยละ 53.3 ต่อ ยา meropenem, ร้อยละ 73.3 ต่อ ยา doripenem, ร้อยละ 13.3 ต่อ ยา colistin, ร้อยละ 13.3 ต่อ ยา netilmicin และ ร้อยละ 13.3 ต่อ ยา tigecycline
Okazaki และคณะ (ค.ศ. 2002) <sup>28</sup>	Clinical specimens จำนวน 30 isolates	Efficacy time index (ETI) assay	ETI $\geq$ 1 to $<$ 8 good, $\geq$ 8 excellent	การให้ยา fosfomycin ร่วมกับ cefepime (excellent ร้อยละ 26.7, good ร้อยละ 50) หรือ aztreonam (excellent ร้อยละ 20, good ร้อยละ 56.7) ให้ประสิทธิภาพในการเสริมฤทธิ์กันมากที่สุด
<b>Carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i></b>				
Chomnawang และคณะ (ค.ศ. 2016) <sup>8</sup>	Clinical specimens จากโรงพยาบาล 3 แห่งตามภูมิภาคต่าง ๆ ของประเทศไทย จำนวน 99 isolates	Broth microdilution checkerboard	FICI $\leq$ 0.5	ให้ผลเสริมฤทธิ์กันร้อยละ 34.18 เมื่อให้ร่วมกับ ยา biapenem, ร้อยละ 29.11 ต่อ ยา imipenem, ร้อยละ 27.43 ต่อ ยา meropenem และ ร้อยละ 23.63 ต่อ ยา doripenem
Leelasupasri และคณะ (ค.ศ. 2018) <sup>22</sup>	Clinical specimens จากโรงพยาบาล 2 แห่ง จำนวน 15 isolates	Broth microdilution checkerboard	FICI $\leq$ 0.5	เมื่อให้ยา fosfomycin ร่วมกับ ยา colistin ให้ผลทั้ง synergy และ addition* ร้อยละ 26.7 และ ร้อยละ 46.7 ตามลำดับ
Saelim และคณะ (ค.ศ. 2021) <sup>36</sup>	Clinical specimens จากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จำนวน 55 isolates	Broth microdilution checkerboard	FICI $\leq$ 0.5	เมื่อให้ยา fosfomycin ร่วมกับ ยา colistin ให้ผลทั้ง synergy และ addition* ร้อยละ 22 และ ร้อยละ 66 ตามลำดับ
Nwabor และคณะ (ค.ศ. 2021) <sup>27</sup>	Clinical specimens จากโรงพยาบาลในภาคใต้ของประเทศไทย จำนวน 193 isolates	Broth microdilution checkerboard	FICI $\leq$ 0.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การให้ยา fosfomycin ร่วมกับ ยากลุ่ม carbapenems (imipenem, doripenem, และ meropenem) ส่วนใหญ่ให้ผลการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อเป็นแบบ addition* ยกเว้น doripenem ที่ให้ผลแบบ synergy โดยมีค่า FICI อยู่ในช่วง 0.31-0.50</li> <li>- การให้ยา fosfomycin ร่วมกับ ยากลุ่ม aminoglycosides (gentamicin, amikacin, และ tobramycin) ให้ผลแบบ synergy โดยมีค่า FICI อยู่ในช่วง 0.25-0.50</li> <li>- การให้ยา fosfomycin ร่วมกับ ยา glycylicycline (tigecycline หรือ minocycline) ให้ผลแบบ synergy โดยมีค่า</li> </ul>

การศึกษา	ชนิดของเชื้อที่แยกได้ในการศึกษา	วิธีทางห้องปฏิบัติการ	นิยามของ synergy	ผลการศึกษา
				FICI อยู่ในช่วง 0.14-0.50 และ 0.25-0.50 ตามลำดับ - การให้ยา fosfomycin ร่วมกับยาในกลุ่ม fluoroquinolone (ciprofloxacin หรือ levofloxacin) ให้ผลแบบ synergy โดยมีค่า FICI อยู่ในช่วง 0.31-0.50 และ 0.25-0.50 ตามลำดับ - การให้ยา fosfomycin ร่วมกับยา colistin ให้ผลแบบ synergy โดยมีค่า FICI อยู่ในช่วง 0.25-0.50 ในขณะที่เมื่อให้ร่วมกับ trimethoprim/sulfamethoxazole ไม่มี synergistic effect

FICI = (MIC of fosfomycin in combination/MIC of fosfomycin alone) + (MIC of the other antibiotic in combination/MIC of the other antibiotic alone) \*Addition (ให้ผลร่วมกัน) เมื่อ FICI >0.5 แต่ ≤1

ETI = (serum concentration 3h after administration of antimicrobial agent A alone)/ (MIC of antimicrobial agent A in combination) + (serum concentration 3h after administration of antimicrobial agent B alone)/ (MIC of antimicrobial agent B in combination)

#### 4. กลไกการดื้อยา<sup>10, 26, 32, 44</sup>

การดื้อยา fosfomycin ผ่าน 3 กลไกที่สำคัญ โดย 2 กลไกแรกเป็นการทำลายพันธะของยีนบน chromosome ของแบคทีเรีย ส่วนอีกกลไกเป็นการทำลายพันธะของยีนผ่าน plasmid

##### - การทำลายพันธะที่ chromosome ของแบคทีเรีย

เชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา fosfomycin อาจเกิดจากการทำลายพันธะของยีนที่ควบคุม Transport system ได้แก่ *glpT* และ/หรือ *uhpT* ซึ่งมีหน้าที่นำ fosfomycin เข้าสู่เซลล์ หรือเกิดจากการทำลายพันธะของยีนในตำแหน่ง binding site ของเอนไซม์ *MurA* ซึ่งเป็นเอนไซม์เป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา (target enzyme)

##### - การทำลายพันธะผ่าน plasmid

การดื้อผ่านกลไกนี้จะมียีนที่สร้างเอนไซม์มาทำลายยา (fosfomycin-modifying enzyme) โดยทำให้เกิดการแตกของวง epoxide (เช่น FosA, FosB และ FosX) หรือ เกิดกระบวนการ phosphorylation ที่ phosphonate group (FomA, FomB) ของโครงสร้างยา ทำให้ยาไม่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

เนื่องจากตำแหน่งยับยั้งการสร้างผนังเซลล์แตกต่างจากยาต้านจุลชีพกลุ่ม  $\beta$ -lactams และ vancomycin จึงไม่เกิดการดื้อยาข้ามกลุ่ม (cross resistance) กับยาดังกล่าว

#### เภสัชจลนศาสตร์ของยา fosfomycin ชนิดฉีด

ยา fosfomycin ชนิดฉีด มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ดังตารางที่ 4 หลังจากเริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำจะให้ระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 0.5-1.5 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในเลือดน้อยมาก จึงมีการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ และ extracellular space fluid ได้มาก ถูกขับออกทางไต (glomerular filtration) ในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงเป็นหลัก ประมาณร้อยละ 90 มีค่าครึ่งชีวิต 1.5-2 ชั่วโมง และมีค่ายาวนานขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อ creatinine clearance (CrCl) < 40



ml/min อาจจะต้องพิจารณาปรับขนาดยา ยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและไม่เกิด enterohepatic circulation จึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ

ตารางที่ 4 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา fosfomycin<sup>10, 14, 18, 21, 26, 30, 32, 44</sup>

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	ข้อมูล
การกระจายตัวของยา	<ul style="list-style-type: none"> <li>ยาจับกับโปรตีนในเลือด (protein binding) ได้น้อยมาก</li> <li>ปริมาตรการกระจายยา 22 ลิตร (~ 0.3 L/kg) ในอาสาสมัครสุขภาพดี</li> <li>ยากระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี ระดับในเลือด ไต ผังกระดูก ปัสสาวะ ต่อมลูกหมาก ปอด เนื้อเยื่อที่อักเสบ กระดูก น้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (CSF)หนอง (abscess fluid) และลิ้นหัวใจ เพียงพอในการรักษาทางคลินิก</li> <li>เมื่อให้ขนาด 4 กรัม และ 8 กรัม หายทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที<sup>14</sup>ในอาสาสมัครสุขภาพดี ให้ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (<math>C_{max}</math>) เท่ากับ <math>202 \pm 20</math>, <math>395 \pm 46</math> mg/L ตามลำดับ และ ให้ค่า <math>AUC_{0-8}</math> เท่ากับ <math>443.3 \pm 41.7</math>, <math>886.7 \pm 70</math> mg·h/L ตามลำดับ</li> <li>ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (<math>T_{max}</math>) ~0.5-1.5 ชั่วโมง<sup>18, 30</sup></li> </ul>
การเปลี่ยนแปลงยา	<ul style="list-style-type: none"> <li>ไม่พบการเปลี่ยนแปลงยา</li> </ul>
การขจัดยา	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serum clearance = <math>120 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2</math></li> <li>Renal clearance = <math>110 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2</math> (ประมาณร้อยละ 90 ของ CrCl)</li> <li>ขจัดยาออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged form) เป็นหลัก <ul style="list-style-type: none"> <li>การขจัดยาออกทางไตประมาณร้อยละ 90 ของขนาดยา ขจัดผ่าน glomerular filtration ใน 24 ชั่วโมง ซึ่งร้อยละ 50-60 เกิดขึ้นใน 3-4 ชั่วโมงแรก</li> <li>ไม่มีรายงานการขจัดยาผ่าน tubular secretion</li> </ul> </li> <li>ค่าครึ่งชีวิต (<math>t_{1/2}</math>) 1.5-2 ชั่วโมง และอาจยาวนานขึ้นในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน <math>\text{CrCl} &lt; 40 \text{ mL/min}</math></li> </ul>

$C_{max}$ : ความเข้มข้นสูงสุดในเลือด, AUC: พื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา

### เภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปของยา fosfomycin ในผู้ป่วยวิกฤต<sup>6, 29, 39, 43</sup>

ผลของการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาในผู้ป่วยวิกฤตต่อเภสัชจลนศาสตร์สามารถอธิบายได้จากการเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (PK parameters) โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อการขจัดยา (clearance; CL) และปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution;  $V_d$ ) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวส่งผลต่อระดับความเข้มข้นยา fosfomycin ที่ตำแหน่งติดเชื้อ อาจนำไปสู่ความสามารถในการฆ่าเชื้อที่ลดลง

#### 1. การขจัดยา (Clearance)

การขจัดยาที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยวิกฤตส่งผลต่อยาปฏิชีวนะที่ชอบน้ำ (hydrophilic) เช่น ยากลุ่ม  $\beta$ -lactams, glycopeptides และ aminoglycosides เป็นต้น ซึ่งขจัดออกทางไตเป็นหลัก โดยการขจัดยาอาจเพิ่มขึ้นหรือลดลงขึ้นอยู่กับการทำงานของไต ซึ่งอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดในผู้ป่วยวิกฤต การขจัดยาที่เพิ่มขึ้นอาจเกิดจาก augmented renal clearance ( $>130 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ) ซึ่งเป็นผลมาจากการได้รับสารน้ำ, ยา vasopressor, การเพิ่มขึ้นของ cardiac output (CO) และ renal blood flow หรือการขจัดยาเพิ่มขึ้นจากการได้รับบำบัดทดแทนไต ในขณะที่การขจัดยาลดลงพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

fosfomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่ชอบน้ำ (hydrophilic) และจับกับโปรตีนในเลือดเพียงเล็กน้อย ทำให้การขจัดยาเกือบทั้งหมดผ่านการกรองที่ไต ทำให้การขจัดยา fosfomycin ทั้งหมด (total clearance) มีความสัมพันธ์อย่างมากกับอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate) ซึ่งวัดได้จาก CrCl

การขจัดยา fosfomycin ที่เพิ่มขึ้นทำให้แนวโน้มระดับยาในเลือดลดลง จึงอาจทำให้มีความเสี่ยงในการรักษาล้มเหลวได้ สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับอัตราการขจัดยา fosfomycin ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีการทำงานของไตบกพร่องยังมีข้อมูลจำกัด (ดังตารางที่ 5) จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อให้มีแนวทางในการปรับขนาดยาอย่างมีเหตุผลตามหลักฐานวิชาการ (evidence-based dosing)

## 2. ปริมาตรการกระจายยา (Volume of distribution; $V_d$ )

fosfomycin มีปริมาตรการกระจายยาที่สอดคล้องกับปริมาตรน้ำนอกเซลล์ของร่างกาย (ประมาณ 0.3 L/kg) ในอาสาสมัครสุขภาพดี เช่นเดียวกับยาปฏิชีวนะที่ชอบน้ำส่วนใหญ่ เช่น aminoglycosides และ  $\beta$ -lactams มีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยวิกฤต (มากถึง 50%) ซึ่งอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของยาสูงสุด ( $C_{max}$ ) ลดลงได้ ดังแสดงในตารางที่ 3 ค่า  $C_{max}$  สามารถลดลงได้มากถึง 35% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่วิกฤต<sup>14, 30</sup> ดังนั้นอาจจำเป็นต้องพิจารณาการให้ขนาดยาโถม (Loading dose) สำหรับ  $V_d$  ที่เพิ่มขึ้น เพื่อให้แน่ใจว่าความเข้มข้นที่เป้าหมายเพียงพอ

การเพิ่มขึ้นของ  $V_d$  ในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และ ภาวะช็อกจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock) อาจเกิดจากพยาธิกำเนิดของการติดเชื้อแบคทีเรียและส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหลอดเลือดซึ่งทำให้ความสามารถในการซึมผ่านของเส้นเลือดฝอย (capillary leak syndrome) เพิ่มขึ้น รวมถึงการได้รับสารน้ำปริมาณมากในขณะกู้ชีพ (fluid resuscitation) นอกจากนี้ อาจเกิดจากการได้รับหัตถการบางอย่าง เช่น การใส่เครื่องช่วยหายใจ extra-corporal circuits (เช่น cardiopulmonary bypass หรือ plasma exchange) และ การระบายน้ำเหลืองหรือของเสียหลังการผ่าตัด

## 3. การซึมผ่านเนื้อเยื่อ (Tissue penetration)

ยา fosfomycin มีความสามารถในการแทรกซึมไปยังเนื้อเยื่อประเภทต่าง ๆ ได้ดี รวมทั้งน้ำระหว่างเซลล์ (interstitial fluid) ของกล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อปอดที่ติดเชื้อ หนอง ลิ้นหัวใจ ผนังกระเพาะปัสสาวะ ต่อมลูกหมาก และน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF)

การศึกษาของ Joukhadar และคณะ ใช้เทคนิคไมโครไดอะไลซิส (microdialysis technique) เพื่อเปรียบเทียบความเข้มข้นของยา fosfomycin ในน้ำระหว่างเซลล์ของกล้ามเนื้อกับความเข้มข้นของยาในเลือดในผู้ป่วยวิกฤต 9 ราย พบว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของ fosfomycin ในเลือดมีความคล้ายคลึงกับที่พบในการศึกษาในผู้ป่วยที่มีสุขภาพดี (357 mg/L และ 395 mg/L ตามลำดับ) ความเข้มข้นของยาในกล้ามเนื้อของผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis สูงกว่าที่พบในอาสาสมัครสุขภาพดี (247 mg/L เปรียบเทียบกับ 156 mg/L) ซึ่งบ่งชี้ว่าภาวะติดเชื้ออาจไม่ส่งผลต่อการแทรกซึมของยา fosfomycin<sup>18</sup> ดังที่พบในยาปฏิชีวนะอื่น ๆ (เช่น piperacillin, meropenem) แม้ว่ายังไม่มีการค้นคว้าวิจัยถึงผลของความล้มเหลวของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular failure) ต่อการซึมผ่านเนื้อเยื่อของ fosfomycin นอกจากนี้ การศึกษายังพบว่าความเข้มข้นของยาในกล้ามเนื้อเข้าสู่สมดุลกับในเลือดอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยวิกฤต (ภายใน 80 นาที) ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากน้ำระหว่างเซลล์ (interstitial fluid) ของเนื้อเยื่อมักจะเป็นบริเวณที่มีการติดเชื้อมากที่สุด

การศึกษาของ Matzi และคณะ ใช้เทคนิคไมโครไดอะไลซิส เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้า ทดสอบความสามารถของ fosfomycin ในการซึมผ่านเนื้อเยื่อปอดที่ติดเชื้อและเนื้อเยื่อปอดที่ไม่ติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis ซึ่งการศึกษาพบว่าภาวะการอักเสบของปอดที่รุนแรงในระหว่างเป็นโรคปอดบวมจากเชื้อแบคทีเรียไม่ได้ลดการซึมผ่านของ fosfomycin เข้าสู่ปอด จึงสนับสนุนการใช้ยา fosfomycin เพื่อให้ได้ความเข้มข้นของยาเพียงพอสำหรับรักษาการติดเชื้อที่ปอดชนิดรุนแรง<sup>25</sup>

การศึกษาของ Pfeifer และคณะ ถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา fosfomycin ในผู้ป่วย 39 รายที่ได้รับการผ่าตัดระบบประสาท ซึ่งมีการระบาย CSF ผลการศึกษาพบว่า การซึมผ่านของยา fosfomycin เข้าสู่ CSF ในผู้ป่วยเหล่านี้เพียงพอสำหรับการรักษาภาวะการติดเชื้อที่เวตต่อยา นอกจากนี้ยังพบว่าการซึมผ่านของยาเข้าสู่ CSF ที่เพิ่มขึ้นเมื่อมีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมอง<sup>31</sup> ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Pfausler และคณะ<sup>30</sup>

การศึกษาเหล่านี้สนับสนุนว่า fosfomycin มีการซึมผ่านที่ดี เข้าไปในบริเวณเนื้อเยื่อที่มีการซึมผ่านได้ยาก ดังนั้นยาจึงมีศักยภาพในการนำไปใช้รักษาตำแหน่งติดเชื้อที่รักษาได้ยากอย่างมากมาย

ตารางที่ 5 ทบทวนวรรณกรรมสำหรับข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยา fosfomycin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 29)

การศึกษา	ประชากร, อายุ, เพศ, อื่นๆ	ขนาดยา fosfomycin	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (PK parameter)						
			Vd (L)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (mg•h/L)	
Bergan และคณะ (ค.ศ. 1993) <sup>5</sup>	อาสาสมัครสุขภาพดี 12 คน อายุ 26.5±5.7 ปี เพศชาย/ เพศหญิง: 6/6	3 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว	20.6 <sup>a</sup>	2.1 ± 0.1	6.8 <sup>b</sup>	370.6 ± 92	0.02±0	AUC <sub>0-inf</sub> : 443.6 ± 48.9	
Frossard และคณะ (ค.ศ. 2000) <sup>14</sup>	อาสาสมัครสุขภาพดี 6 คน อายุ 23-29 ปี เพศชาย	4 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ครั้งเดียว	nd	nd	9.0 <sup>b</sup> (serum)	97 ± 13 (muscle) 144 ± 1 (subcutis) 202 ± 20 (serum)		AUC <sub>0-8</sub> : 201.7 ± 56.7 (muscle), 313.3 ± 43.3 (subcutis), 443.3 ± 41.7 (serum)	
		8 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ครั้งเดียว	nd	nd	9.0 <sup>b</sup> (serum)	156 ± 16 (muscle) 209 ± 30 (subcutis) 395 ± 46 (serum)		AUC <sub>0-8</sub> : 460 ± 40 (muscle), 596.7 ± 48.3 (subcutis) 886.7 ± 70 (serum)	
Joukhadar และคณะ (ค.ศ. 2003) <sup>18</sup>	ผู้ป่วย Sepsis 9 ราย ที่จำเป็นต้องได้รับ sedation และ MV อายุ 67±3 ปี APACHE II score 23±3	8 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 20 นาที ครั้งเดียว	31.5 ± 4.5	3.9 ± 0.9 4.1 ± 0.6 (muscle)	7.2 ± 1.3	357 ± 28 (plasma) 247 ± 38 (muscle)	0.4 ± 0.1 (plasma) 1.2 ± 0.2 (muscle)	AUC <sub>0-4</sub> : 721 ± 66 (plasma) AUC <sub>0-4</sub> : 501 ± 69 (muscle)	
Matzi และคณะ (ค.ศ. 2003) <sup>25</sup>	ผู้ป่วย Sepsis 7 ราย อายุ 26 - 80 ปี	4 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ครั้งเดียว	31.7 <sup>a</sup>	2.5 ± 0.5 (plasma)	8.8 <sup>b</sup>	243.3 ± 58.5 (plasma)	0.33 ± 0 (plasma)	AUC <sub>0-4</sub> : 453.0 ± 113.4 (plasma)	
			n = 7 healthy lungs	nd	2.2 ± 0.8 <sup>d</sup>	nd	131.6 ± 110.6 <sup>d</sup>	1.1 ± 0.4 <sup>d</sup>	AUC <sub>0-4</sub> : 242.4 ± 101.6 <sup>d</sup>
			n = 5 infected lungs	nd	2.7 ± 1.5 <sup>e</sup>	nd	107.5 ± 60.2 <sup>e</sup>	1.4 ± 0.5 <sup>e</sup>	AUC <sub>0-4</sub> : 203.5 ± 118.4 <sup>e</sup>
Pfeifer และคณะ (ค.ศ. 1985) <sup>31</sup>	ผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทระหว่างผ่าตัด 39 ราย	5 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ครั้งเดียว	15.4	2	7.2	253 ± 108 9-10 (CSF)	0.25 3-6		
		10 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ครั้งเดียว	nd	nd	nd	14-17 (CSF)	2-6		
		5 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที วันละ 3 ครั้ง	nd	nd	nd	32 (CSF)	Between 2 days and 5 days		
Pfausle และคณะ (ค.ศ. 2004) <sup>30</sup>	ผู้ป่วย ventriculostomy-associated ventriculitis 6 ราย ในหอผู้ป่วยวิกฤตทางระบบประสาท	8 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาทีครั้งเดียว	30.8 ± 10.2	3.0 ± 1.0	7.4 ± 2.3	260 ± 85 (plasma) 43 ± 20 (CSF)	1.2 ± 0.4 (plasma) 3.8 ± 1.8 (CSF)	AUC <sub>0-8</sub> : 929 ± 280 (plasma), 225 ± 131 (CSF)	
		8 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที วันละ 3 ครั้ง	26.3 ± 9.7	4.0 ± 0.5	5.0 ± 2.0	307 ± 101 (plasma) 62 ± 38 (CSF)	1.5 ± 1.2 (plasma) 4.5 ± 2.7 (CSF)	AUC <sub>0-8</sub> : 1035 ± 383 (plasma), 295 ± 179 (CSF)	
Gattringer และคณะ (ค.ศ. 2006) <sup>15</sup>	ผู้ป่วย anuric ในหอผู้ป่วยวิกฤต 12 ราย (ชาย 10, หญิง 2 ราย) อายุ 68±8 ปี ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วย CVVH	8 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ครั้งเดียว	33.7 ± 12.7	12.1 ± 5.2	6.4 ± 7.6 (total) 1.1 ± 0.2 (HF) <sup>c</sup>	442.8 ± 124.0	0.4 ± 0.1	AUC <sub>0-12</sub> : 2159.4 ± 609.8	

Vd, volume of distribution; t<sub>1/2</sub>, terminal elimination half-life; CL, clearance; C<sub>max</sub>, maximum concentration; T<sub>max</sub>, time to reach C<sub>max</sub>; AUC, area under the concentration-time curve; nd, not described; AUC<sub>0-x</sub>, AUC from time 0-x h; CWH, continuous venovenous haemofiltration; HF, haemofiltration; CSF, cerebral spinal fluid. <sup>a</sup> Calculated based on the approximation that k<sub>e</sub> = 0.693/t<sub>1/2</sub> = CL/Vd <sup>b</sup> Calculated based on the approximation CL = dose/AUC <sup>c</sup> The clearance of haemofiltration (CL<sub>HF</sub>) was calculated with the formula CL<sub>HF</sub> = (UFR × C<sub>UF</sub>)/C<sub>A</sub>, where UFR refers to the ultrafiltration rate and C<sub>UF</sub> and C<sub>A</sub> refer to the ultrafiltrate and arterial (dialyzer inlet) serum fosfomycin concentrations, respectively. <sup>d</sup> Healthy lung <sup>e</sup> Infected lung

## ข้อบ่งใช้และขนาดยา fosfomycin ชนิดฉีด<sup>2, 11, 12, 26, 29</sup>

มีข้อมูลการศึกษาแสดงประสิทธิภาพของยา fosfomycin ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำในการรักษาภาวะติดเชื้อที่ระบบหรืออวัยวะต่าง ๆ เช่น โรคปอดอักเสบ (pneumonia) หรือ การติดเชื้อทางระบบหายใจอื่น ๆ การติดเชื้อที่กระดูก (osteomyelitis) หรือข้อ (septic arthritis) การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมอง (meningitis) หรือเนื้อสมอง (encephalitis) การติดเชื้อที่หู จมูก และ คอ การติดเชื้อทางสูติศาสตร์และนรีเวช การติดเชื้อในกระแสเลือด หรือลิ้นหัวใจ (endocarditis) เยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis) ต่อม้ำเหลืองที่คออักเสบ (cervical lymphadenitis) การติดเชื้อที่ตา การติดเชื้อแผลเบาหวานที่เท้า และไข้ไทฟอยด์ (typhoid fever)

ขนาดและแบบแผนการให้ยาที่แนะนำคือ 12-16 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง สำหรับการติดเชื้อที่รุนแรง เชื้อดื้อยา หรือการติดเชื้อในอวัยวะที่ยาเข้าถึงยาก เช่น การติดเชื้อในระบบประสาท อาจเพิ่มขนาดยาเป็น 20-24 กรัมต่อวัน (ขนาดยาสูงสุด 24 กรัมต่อวัน) และควรพิจารณาปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl < 40 mL/min

สำหรับในผู้ป่วยวิกฤต ที่มีภาวะ septic shock หรือมีการติดเชื้อในโรงพยาบาล เช่น MRSA, VRE และการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนาน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง carbapenem-resistant *K. pneumoniae* ควรใช้ fosfomycin ร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น ๆ เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาอื่น รวมถึงยังมีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา aminoglycosides หรือ colistin

ในบริบทของประเทศไทย ที่มีอัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบค่อนข้างสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหอผู้ป่วยวิกฤต ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงมักนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อ MDR/XDR Enterobacterales, *P. aeruginosa* หรือ *A. baumannii* โดยให้ร่วมกับยาอื่น เช่น colistin, carbapenems เป็นต้น โดยมีขนาดยาแตกต่างกันไปตามชนิดของเชื้อ ค่า MIC ของเชื้อ อวัยวะที่ติดเชื้อ และการทำงานของไต ซึ่งในผู้ป่วยวิกฤต อาจจะต้องคำนึงถึงเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปร่วมด้วย ดังนั้นการประยุกต์ใช้ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์มาพิจารณาแบบแผนการให้ยาอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาได้

## การประยุกต์ใช้ยาทางคลินิกในผู้ป่วยวิกฤต

### 1. Multidrug-resistant Enterobacterales

การศึกษาของ พรธณี ลีลาวัตมณชัย และคณะ<sup>23</sup> ถึงแบบแผนการให้ยา fosfomycin ในผู้ป่วยวิกฤต สำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacterales ที่ดื้อต่อยา carbapenems ด้วยวิธีจำลองมอนติคาร์โล (Monte Carlo Simulation) โดยใช้พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาก่อนหน้า ในผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 12 ราย แนะนำแบบแผนการให้ยาตามการทำงานของไต เพื่อให้ได้ Probability of target attainment (PTA)  $\geq 90\%$  ของเป้าหมาย  $AUC_{0-24}/MIC \geq 21.5$  พบว่าขนาดยาที่เหมาะสมแสดงดังตารางที่ 6 และ 7

ตารางที่ 6 ขนาดยา fosfomycin ชนิดฉีดที่แนะนำสำหรับการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 50 กิโลกรัม

การทำงานของไต	MIC 64 (มก./มล.)	MIC 96 (มก./มล.)	MIC 128 (มก./มล.)
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 12 กรัม/วัน 4 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.) 6 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 4 ชม.) 8 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	≥ 18 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.) 8 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	24 กรัม/วัน 8 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)
CrCl 50 - <80 ml/min	≥ 12 กรัม/วัน 4 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1-4 ชม.) 6 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1-4 ชม.)	≥ 12 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.) 8 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 4 ชม.)	≥ 18 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.) 8 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)
CrCl 30 - <50 ml/min	≥ 6 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 24 ชม. (ให้ยานาน 4 ชม.) 4 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	≥ 12 กรัม/วัน 4 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.) 6 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	16 กรัม/วัน 8 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)
CrCl 15 - <30 ml/min	≥ 6 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 24 ชม. (ให้ยานาน 1-4 ชม.) 4 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	12 กรัม/วัน 4 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	-
CrCl < 15 ml/min	≥ 4 กรัม/วัน 4 กรัม ทุก 24 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	6 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 24 ชม. (ให้ยานาน 1-4 ชม.)	-

ตารางที่ 7 ขนาดยา fosfomycin ชนิดฉีดที่แนะนำสำหรับการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 70 กิโลกรัม

การทำงานของไต	MIC 64 (มก./มล.)	MIC 96 (มก./มล.)	MIC 128 (มก./มล.)
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 12 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1-4 ชม.) 8 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	≥ 18 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.) 8 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	24 กรัม/วัน 8 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)
CrCl 50 - <80 ml/min	≥ 12 กรัม/วัน 4 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1-4 ชม.) 6 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	≥ 12 กรัม/วัน 8 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 4 ชม.)	≥ 18 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.) 8 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1-4 ชม.)
CrCl 30 - <50 ml/min	≥ 6 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 24 ชม. (ให้ยานาน 4 ชม.) 4 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	≥ 12 กรัม/วัน 4 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1-4 ชม.) 6 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	16 กรัม/วัน 8 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)
CrCl 15 - <30 ml/min	≥ 6 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 24 ชม. (ให้ยานาน 1-4 ชม.)	≥ 6 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 24 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.) 4 กรัม ทุก 12 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	12 กรัม/วัน 4 กรัม ทุก 8 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)
CrCl < 15 ml/min	≥ 4 กรัม/วัน 4 กรัม ทุก 24 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	6 กรัม/วัน 6 กรัม ทุก 24 ชม. (ให้ยานาน 1 ชม.)	-

การศึกษาของ สุกฤษฎี กาญจนสุระกิจ และคณะ<sup>19</sup> ถึงผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacteriales ที่ดื้อต่อยา carbapenems ด้วยยา fosfomycin ชนิดฉีด โดยมีแบบแผนการให้ยาดังตาราง ซึ่งได้จากวิธีจำลองมอนติคาร์โล โดยใช้พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาก่อนหน้าในผู้ป่วย sepsis ที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ จำนวน 9 ราย ซึ่งกำหนดดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (PK/PD index) เป็นความเข้มข้นของยาในเลือดอยู่เหนือค่า MIC (T>MIC) ที่ร้อยละ 70 และ 100 โดยพิจารณาเลือกใช้ตามความรุนแรงของการติดเชื้อ และตำแหน่งที่ติดเชื้อ ได้ข้อมูลดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 PTA ที่ความเข้มข้นของยาในเลือดอยู่เหนือค่า MIC (T>MIC) ร้อยละ 70 และ 100 เมื่อให้ยา fosfomycin แบบแผนต่างๆ ที่ MIC ต่างกันในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CRE

ขนาดยา โกรม <sup>a</sup>	ขนาดยาต่อเนื่อง <sup>b</sup>	PTA ที่ได้ 70% T>MIC (ร้อยละ)						PTA ที่ได้ 100% T>MIC (ร้อยละ)					
		MIC (มก./มล.)						MIC (มก./มล.)					
		8	16	32	64	96	128	8	16	32	64	96	128
ยิดระยะเวลาการหยุดยาทางหลอดเลือดดำ													
2 กรัม	2 กรัม ให้นานาน 4 ชม. ทุก 12 ชม.	94.26	32.71	0.05	0.00	0.00	0.00	42.67	2.37	0.00	0.00	0.00	0.00
	2 กรัม ให้นานาน 4 ชม. ทุก 8 ชม.	100.00	98.67	26.73	0.02	0.00	0.00	99.38	76.83	5.51	0.00	0.00	0.00
4 กรัม	2 กรัม ให้นานาน 4 ชม. ทุก 6 ชม.	100.00	99.99	91.13	1.62	0.00	0.00	99.99	99.88	68.38	0.27	0.00	0.00
	4 กรัม ให้นานาน 4 ชม. ทุก 8 ชม.	100.00	100.00	98.49	27.09	0.60	0.00	99.99	99.35	75.74	5.52	0.05	0.00
	4 กรัม ให้นานาน 6 ชม. ทุก 8 ชม.	100.00	100.00	99.93	47.94	1.49	0.00	100.00	100.00	96.93	21.46	0.38	0.00
	4 กรัม ให้นานาน 4 ชม. ทุก 6 ชม.	100.00	100.00	100.00	90.96	27.44	1.78	100.00	100.00	99.86	67.91	10.65	0.49
8 กรัม	8 กรัม ให้นานาน 4 ชม. ทุก 12 ชม.	100.00	99.92	94.57	31.78	2.58	0.09	98.63	87.55	42.23	2.48	0.08	0.00
	8 กรัม ให้นานาน 4 ชม. ทุก 8 ชม.	100.00	100.00	100.00	98.48	74.86	26.20	100.00	99.98	99.29	76.77	27.62	5.29
	8 กรัม ให้นานาน 6 ชม. ทุก 8 ชม.	100.00	100.00	100.00	99.94	92.72	48.57	100.00	100.00	99.98	97.33	66.00	20.95
หยุดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง													
4 กรัม	16 กรัม	100.00	100.00	100.00	98.54	45.80	4.19	100.00	100.00	100.00	98.54	45.80	4.19
	24 กรัม	100.00	100.00	100.00	100.00	98.54	70.84	100.00	100.00	100.00	100.00	98.54	70.84

<sup>a</sup>ขนาดยาโกรม 30 นาที <sup>b</sup>ขนาดยาต่อเนื่องเริ่มให้ทันทีหลังจากขนาดยาโกรม

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 11 ราย จากทั้งหมด 12 ราย (ร้อยละ 91) สามารถกำจัดเชื้อได้หมด (microbiologic cure) แต่ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 รายถึงแม้ว่าผลเพาะเชื้อเป็นลบ ส่วนผู้ป่วยอีก 1 ราย ยังตรวจพบผลเชื้อแบคทีเรีย (bacterial persistence) แต่มีอาการทางคลินิกดีขึ้น เช่น ไม่มีไข้ ไม่พบอาการหรืออาการแสดงของตำแหน่งติดเชื้อ เป็นต้น หลังจากการรักษา 2 สัปดาห์ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ hypernatremia (3 ราย), hypokalemia (3 ราย) และ AKI (3 ราย ทุกรายได้ร่วมกับยา colistin)

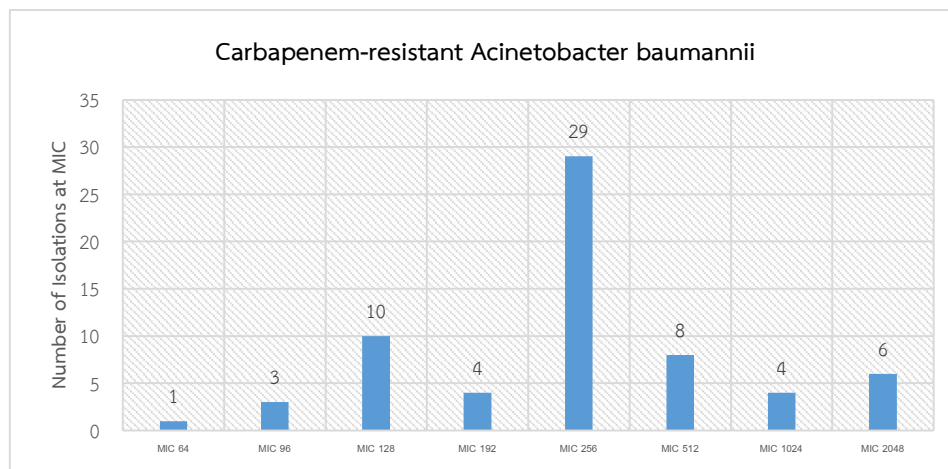
## 2. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

จากการศึกษาของ โอพาริก อะสุพล และคณะ<sup>4</sup> โดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ เพื่อหาแบบแผนการให้ยา fosfomycin ที่เหมาะสมสำหรับรักษาการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในผู้ป่วยวิกฤต พบว่า ขนาดยา fosfomycin 16 กรัม หยุดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง หรือ fosfomycin 8 กรัม หยุดเข้าหลอดเลือดดำ 6 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับ meropenem 2 กรัม หยุดเข้าหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง ประสบความสำเร็จตามเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (70% T>MIC for fosfomycin, 40% T>MIC for Carbapenems) ร้อยละ 80 และ มากกว่าร้อยละ 90 ตามลำดับ ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มีค่า MIC<sub>90</sub> 128 มก./มล. สำหรับ fosfomycin เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม carbapenems

จากการศึกษาของ วิชัย สันติมาลีวรกุล และคณะ<sup>38</sup> เพื่อหาขนาดยา fosfomycin ที่เหมาะสมในการรักษาการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในผู้ป่วยวิกฤต โดยการจำลองสถานการณ์ของมอนติคาร์โล พบว่าค่า MIC ของยาฟอสโฟมัยซินอยู่ระหว่าง 3 มก./มล. ถึงมากกว่า 1,024 มก./มล. โดยมีค่า MIC<sub>50</sub> และ MIC<sub>90</sub> เท่ากับ 64 มก./มล. และ 128 มก./มล. ตามลำดับ เมื่อกำหนดเป้าหมาย T>MIC ที่ร้อยละ 100 ในวันแรกของการให้ยา จะต้องใช้ขนาดสูง 24-32 กรัม/วัน จึงประสบความสำเร็จตามเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์มากกว่าร้อยละ 90 ที่ MIC สูงสุดเท่ากับ 64 มก./มล. โดยแบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมคือ fosfomycin 8 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ทุก 8 ชั่วโมง หรือให้ขนาดยาโกรม 8 กรัม ตามด้วย 8 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง ทุก 8-12 ชั่วโมง และเมื่อพิจารณาในวันที่ 5 (steady state) การให้ยาขนาดยาขนาดสูงดังกล่าวครอบคลุมเชื้อได้ถึง MIC 128 มก./มล. ซึ่งการให้ยาหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง ด้วยขนาด 16-24 กรัม หลังให้ขนาดยาโกรม 4 กรัม ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน ถึงแม้จะไม่ได้เป้าหมายในวันแรกก็ตาม

### 3. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

สำหรับเชื้อ *A. baumannii* ส่วนใหญ่มักมีค่า MIC ของยา fosfomycin สูง จากการรวบรวมข้อมูลที่มีรายงานในประเทศไทยพบค่า MIC<sub>50</sub> อยู่ในช่วง 256-512 มก./มล.<sup>8, 36</sup> โดยมีการกระจายของ MIC ดังรูปที่ 3 อย่างไรก็ตามพบว่า เมื่อให้ fosfomycin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น สามารถเสริมฤทธิ์กันได้



รูปที่ 3 กราฟแสดงค่า MIC distribution ของ CR *A. baumannii* จาก 65 isolation<sup>22, 36</sup>

Alessandro และคณะ<sup>35</sup> ทำการศึกษาวิจัยเชิงสังเกตไปข้างหน้า เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของแบบแผนการให้ยาที่มี-fosfomycin ร่วมด้วย (fosfomycin-containing regimen) ในการรักษา severe pneumonia ที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อยาหลายขนาน (MDR *A. baumannii*) จำนวน 180 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ fosfomycin ร่วมด้วย (ขนาด 12-24 กรัม แบ่งให้ทุก 6-8 ชั่วโมง) มีอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน (ร้อยละ 15.9) ต่ำกว่าแบบแผนการให้ยาด้านจุลชีพอื่นๆ (ร้อยละ 69.1) ได้แก่ aminoglycoside-containing regimen, tigecycline-containing regimen, carbapenem-containing regimen เป็นต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.001) โดยแบบแผนการให้ยาที่มี

การให้ยาฟอสโฟมัยซินชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยวิกฤต The use of intravenous fosfomycin in critically ill patients



fosfomycin ร่วมด้วยเป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ fosfomycin + colistin (ร้อยละ 25), fosfomycin + carbapenem + tigecycline (ร้อยละ 18.2), fosfomycin + colistin + tigecycline (ร้อยละ 15.9), fosfomycin + rifampin (ร้อยละ 15.9) เป็นต้น

### อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>13, 26, 30, 44</sup>

การให้ยา fosfomycin ทางหลอดเลือดดำพบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ โดยทั่วไปผู้ป่วยมักทนได้ และไม่จำเป็นต้องหยุดใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจะสัมพันธ์กับการได้รับโซเดียมปริมาณสูง เช่น hypernatremia จึงอาจเป็นข้อจำกัดการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวหรือไตวายเรื้อรัง อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบน้อย ได้แก่ อาการแพ้ คลื่นไส้ ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ hypereosinophilia และหลอดเลือดดำอักเสบเฉพาะที่

จากการศึกษาของ Florent และคณะ<sup>13</sup> เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยา fosfomycin ที่ให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยจำนวน 72 ราย โดยร้อยละ 86 ของผู้ป่วยได้รับยาขนาด 12 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 11 วัน พบอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 27 เหตุการณ์ (ร้อยละ 38) ในผู้ป่วย 25 ราย โดยพบภาวะ hypokalemia (ร้อยละ 26) ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าน่าจะเกิดจากการให้ยาอัตราเร็ว พบภาวะ injection site reaction (ร้อยละ 4) หัวใจล้มเหลว/ความดันโลหิตสูง (อย่างละร้อยละ 3) ในผู้ป่วยที่มีประวัติเดิม และค่าการทำงานของตับเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 1) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในผู้ป่วย ventriculostomy-associated ventriculitis จำนวน 6 ราย โดยให้ยา fosfomycin ขนาดสูง (24 กรัมต่อวัน) ทางหลอดเลือดดำ เป็นระยะเวลา 8-10 วัน ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานี้<sup>30</sup>

### ข้อควรระวังในการใช้ยา<sup>1, 26</sup>

เนื่องจากส่วนประกอบของยา fosfomycin disodium มีปริมาณโซเดียมค่อนข้างมาก (fosfomycin disodium 1 กรัม มีปริมาณโซเดียม 0.33 กรัม หรือ 14.4 mEq) จึงแนะนำให้ผสมยาใน 5% dextrose in water (D5W) มากกว่าสารละลาย normal saline (NSS) เพื่อป้องกันการได้รับปริมาณโซเดียมมากเกินไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ไตวายเรื้อรัง และภาวะหัวใจล้มเหลว และควรให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 1-2 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการเกิด thrombophlebitis จากคุณสมบัติยาที่เป็นด่าง

### บทสรุป

fosfomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal activity) ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ รวมถึงเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยา เช่น MRSA, VRE, เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ ESBLs, CRE, MDR *P. aeruginosa*, MDR *A. baumannii* เป็นต้น นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์เสริม (synergistic effect) เมื่อให้ร่วมกับยาอื่น ยามีโครงสร้างที่ไม่สัมพันธ์กับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ และมีกลไกการออกฤทธิ์เป็นเอกลักษณ์ โดยยับยั้งเอนไซม์ *MurA* แบบถาวร ซึ่งเป็นขั้นตอนแรกของกระบวนการสังเคราะห์

peptidoglycan และเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของผนังเซลล์ นอกจากนี้การศึกษา *in vitro* และ *in vivo* ยังพบว่ายา มีฤทธิ์ในการปกป้องไตจากยาที่มีพิษต่อไต และมีฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกันได้อีกด้วย

ยา fosfomycin มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ มีความชอบน้ำสูง ยารูปแบบฉีดยาจะอยู่ในรูปของเกลือ disodium หลังจากเริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำจะให้ระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 0.5-1.5 ชั่วโมง จับกับโปรตีนในซีรัม น้อยมาก จึงแทรกผ่านเข้าไปในเนื้อเยื่อได้อย่างดีเยี่ยม และถูกขับออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงเป็นหลัก ประมาณร้อยละ 90 มีค่าครึ่งชีวิต 1.5-2 ชั่วโมง โดยมีค่ายาวนานขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ในผู้ป่วยวิกฤตอาจมีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ ได้แก่ มีการเพิ่มขึ้นของปริมาตรการกระจาย ยาส่งผลทำให้ระดับยาในเลือดสูงสุดลดลง และมีอัตราการขจัดยาที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ขึ้นอยู่กับการทำงานของไต

ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์หลาย ๆ การศึกษา ให้ผลที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อ แบคทีเรีย ซึ่งพบว่ายามีลักษณะของการฆ่าเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้นของยา (concentration-dependent) ต่อเชื้อ *E.coli* *P. mirabilis* และ *S. pneumoniae* และมีลักษณะการฆ่าเชื้อขึ้นกับเวลา (time-dependent) ต่อเชื้อ *S. aureus* และ *P. aeruginosa* ซึ่งดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยามากที่สุด คือ AUC/MIC, %T>MIC ต่อเชื้อในกลุ่ม Enterobacterales และ *S. aureus* ตามลำดับ สำหรับเชื้อ *P. aeruginosa* ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกัน สามารถใช้ได้ทั้งคู่

มีข้อมูลการศึกษาแสดงประสิทธิภาพในการรักษาภาวะติดเชื้อที่หลากหลาย โดยมีขนาดยาเฉลี่ย 12-16 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง สำหรับการติดเชื้อที่รุนแรง เชื้อดื้อยา หรือการติดเชื้อในอวัยวะที่ยาเข้าถึงยาก มีรายงานการใช้ยาขนาดสูง 20-24 กรัมต่อวัน อย่างไรก็ตามข้อมูลขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยวิกฤต ยังมีจำกัด ดังนั้นการประยุกต์ใช้ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยวิกฤต เพื่อให้ได้แบบแผนการให้ยาที่เหมาะสมสำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อดื้อยาต่าง ๆ อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญสัมพันธ์กับการได้รับโซเดียมปริมาณสูง เช่น hypernatremia จากส่วนประกอบของยา จึงแนะนำให้ผสมยาใน D5W มากกว่าสารละลาย NSS และควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวหรือไตวายเรื้อรัง

## เอกสารอ้างอิง

1. Fosfomycin [package insert]. Tokyo:Meiji Seika Kaisha; 2007.
2. Fosfomycin. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2021 [cited 2021 Sep 14]. Available from: <http://online.lexi.com>. Subscription required to view.
3. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 123133922, Fosfomycin disodium salt; [cited 2021 Sep 14]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fosfomycin-disodium-salt>
4. Asuphon O, Montakantikul P, Hongsaitong J, Kiratisin P, Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis*. 2016;50:23-9.
5. Bergan T, Thorsteinsson SB, Albin E. Pharmacokinetic Profile of Fosfomycin Trometamol. *Chemotherapy*. 1993;39(5):297-301
6. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3-11.
7. Castañeda-García A, Blázquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance. *Antibiotics*. 2013;2(2):217-36.
8. Chomnawang MT, Pongplub A, Khuntayaporn P, Montakantikul P, Thirapanmethee K. Effectiveness of carbapenems in combination therapy with fosfomycin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. 26th European congress of clinical microbiology and infectious disease; Apr 9-12, 2016.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100. 31 ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.
10. Dijkmans AC, Zacarías NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, Van Nieuwkoop C, et al. Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics*. 2017;6(4):24.
11. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1069-77.
12. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):321-47.
13. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(1):82-3.
14. Frossard M, Joukhardar C, Erovic BM, Dittrich P, Mrass PE, Van Houte M, et al. Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(10):2728-32.
15. Gattringer R, Meyer B, Heinz G, Guttman C, Zeitlinger M, Joukhardar C, et al. Single-dose pharmacokinetics of fosfomycin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):367-71.

16. Hortiwakul T, Chayakul P, Ingviya N, Chayakul V. In Vitro Activity of Colistin, Fosfomycin, and Piperacillin/tazobactam Against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Songklanagarind Hospital, Thailand. *J Infect Dis Antimicrob Agents*. 2009;26(3):91-96.
17. Hortiwakul T, Siripaitoon P, Ingviriyana N. In Vitro Activities of Vancomycin, Fosfomycin, Fusidic Acid and Linezolid Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Year 2011-2012. *Songkla Med J*. 2014;32(4):231-6.
18. Joukhadar C, Klein N, Dittrich P, Zeitlinger M, Geppert A, Skhirtladze K, et al. Target site penetration of fosfomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(5):1247-52.
19. Kanchanasurakit S, Santimaleeworagun W, McPherson CE, Piriyananusorn N, Boonsong B, Katwilat P, et al. Fosfomycin Dosing Regimens based on Monte Carlo Simulation for Treated Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection. *Infect Chemother*. 2020;52(4):516-29.
20. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(4):359-68.
21. Kirby WM. Pharmacokinetics of fosfomycin. *Chemotherapy*. 1977;23 Suppl 1:141-51.
22. Leelasupasri S, Santimaleeworagun W, Jitwasinkul T. Antimicrobial Susceptibility among Colistin, Sulbactam, and Fosfomycin and a Synergism Study of Colistin in Combination with Sulbactam or Fosfomycin against Clinical Isolates of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Pathog*. 2018:3893492.
23. Leelawattanachai P, Wattanavijitkul T, Paiboonvong T, Plongla R, Chatsuwana T, Usayaporn S, et al. Evaluation of Intravenous Fosfomycin Disodium Dosing Regimens in Critically Ill Patients for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriales Infections Using Monte Carlo Simulation. *Antibiotics*. 2020;9(9):615.
24. Lepak AJ, Zhao M, VanScoy B, Taylor DS, Ellis-Grosse E, Ambrose PG, et al. In Vivo Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ZTI-01 (Fosfomycin for Injection) in the Neutropenic Murine Thigh Infection Model against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6).
25. Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, Kugler SA, Maier A, Dittrich P, et al. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(5):995-8.
26. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis*. 2011;15(11):e732-9.
27. Nwabor OF, Terbtthakun P, Voravuthikunchai SP, Chusri S. Evaluation of the Synergistic Antibacterial Effects of Fosfomycin in Combination with Selected Antibiotics against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3).

28. Okazaki M, Suzuki K, Asano N, Araki K, Shukuya N, Egami T, et al. Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using the efficacy time index assay. *J Infect Chemother*. 2002;8(1):37-42.
29. Parker S, Lipman J, Koulenti D, Dimopoulos G, Roberts JA. What is the relevance of fosfomycin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients? A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(4):289-93.
30. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(5):848-52.
31. Pfeifer G, Frenkel C, Entzian W. Pharmacokinetic aspects of cerebrospinal fluid penetration of fosfomycin. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1985;5(3):171-4.
32. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(2):127-42.
33. Rodríguez-Gascón A, Canut-Blasco A. Deciphering pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomycin. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(Suppl 1):19-24.
34. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(6):506-15.
35. Russo A, Bassetti M, Bellelli V, Bianchi L, Marincola Cattaneo F, Mazzocchetti S, et al. Efficacy of a Fosfomycin-Containing Regimen for Treatment of Severe Pneumonia Caused by Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Prospective, Observational Study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):187-200.
36. Saelim W, Changpradub D, Thunyaharn S, Juntanawiwat P, Nulsopapon P, Santimaleeworagun W. Colistin plus Sulbactam or Fosfomycin against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Improved Efficacy or Decreased Risk of Nephrotoxicity? *Infect Chemother*. 2021;53(1):128-40.
37. Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(5):695-701.
38. Santimaleeworagun W, Leelasupasri S, Sitaruno S. Optimization of Fosfomycin Doses for Treating *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Critically Ill Patients by using Monte Carlo Simulation. *Thai Journal of Pharmacy Practice*. 2019;11(3):870-8.
39. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc*. 2015;16(2):147-53.

40. Tessier F, Quentin C. In vitro activity of fosfomycin combined with ceftazidime, imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16(2):159-62.
41. Tharavichitkul P, Khantawa B, Bousoung V, Boonchoo M. Activity of Fosfomycin Against Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agent*. 2005;22(3):121-6.
42. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters 2021 [2021 Jan 1]. Available from: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints).
43. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(5):412-20.
44. มานัส สิทธิชัย, โอฟาริก อະสุพล. Fosfomycin: Its Role for Gram Negative and Gram Positive Bacterial Infections. ใน: วิชัย สันติมาลีวรกุล, ชาญกิจ พุฒิเลอพงค์, นิรันดร์ จำงค์, ปรีชา มณฑกานติกุล, บรรณาธิการ. คู่มือเภสัชกร: การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชน จำกัด; 2556. หน้า 219-35.